

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kaletra 133,3/33,3 mg cápsulas blandas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula blanda de Kaletra contiene 133,3 mg de lopinavir co-formulado con 33,3 mg de ritonavir como potenciador farmacocinético.

Nombre de:	Cantidad por cápsula
- principio activo	
Lopinavir	133,3 mg
Ritonavir	33,3 mg
- excipiente(s) de la solución	
Propilenglicol	64,1 mg
Aceite de ricino polioxil 35	21,4 mg
- componente(s) de la cápsula vacía	
Mezcla de glicerol - sorbitol líquido anhídrido	132,2 mg
Amarillo crepúsculo (E110)	0,8 mg

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda.

Las cápsulas son de color naranja, con una impresión en tinta negra de (logo de Abbott) y “PK”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Kaletra está indicado para el tratamiento de adultos y niños mayores de 2 años infectados por el VIH-1, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

La experiencia con Kaletra se deriva principalmente de la utilización del producto en pacientes que no habían recibido previamente otra terapia antirretroviral.

La elección de Kaletra 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

Kaletra debe prescribirse por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH.

Uso en adultos y adolescentes: la dosis habitual de Kaletra es de 3 cápsulas dos veces al día, administrado con alimentos. La solución oral está disponible para aquellos pacientes que tengan dificultad al tragar.

Uso en pediatría (niños mayores de 2 años): para obtener una dosis lo más exacta posible, la opción recomendada es la solución oral, basándose en el área de superficie corporal* (ver la Ficha Técnica de Kaletra solución oral). Sin embargo, si se considera necesario recurrir a la administración de las cápsulas blandas en niños, deben administrarse con especial precaución debido a que la dosificación posiblemente sea menos precisa. Por tanto, los niños que reciban cápsulas blandas pueden tener una exposición mayor (con riesgo de aumento toxicidad) o sub-óptima (con riesgo de eficacia insuficiente). Por tanto, cuando se administre a niños cápsulas blandas, se recomienda la monitorización terapéutica de los niveles del fármaco para asegurar una exposición individual apropiada a lopinavir.

Guía de posología pediátrica con cápsulas blandas	
Área de superficie corporal* (m²)	Dosis dos veces al día (dosis en mg)
0,40 – 0,75	1 cápsula blanda (133,3/33,3 mg)
0,80 – 1,3	2 cápsulas blandas (266,6/66,6 mg)
1,4 – 1,75	3 cápsulas blandas (400/100 mg)

* 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 está recomendado el uso de Kaletra en niños menores de 2 años de edad debido a la falta de suficientes datos sobre seguridad y eficacia (ver sección 5.1).

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. Kaletra no debe administrarse a estos pacientes (ver sección 4.3).

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

4.3 Contraindicaciones

Pacientes con hipersensibilidad conocida a lopinavir, a ritonavir o a alguno de los excipientes.

Pacientes con insuficiencia hepática grave.

Kaletra contiene lopinavir y ritonavir, inhibidores ambos de la isoforma CYP3A del P450. Kaletra no debe administrarse conjuntamente con medicamentos cuyo aclaramiento dependa en gran medida del CYP3A y para los que un aumento en las concentraciones plasmáticas esté asociado con efectos graves y/o que supongan una amenaza para la vida. Estos medicamentos incluyen astemizol, terfenadina, midazolam oral (para las precauciones con midazolam parenteral, ver sección 4.5), triazolam, cisaprida, pimozida, amiodarona, alcaloides ergotamínicos (ej: ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina), lovastatina, simvastatina, sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (para el uso de sildenafil en pacientes con disfunción eréctil, ver sección 4.5) y vardenafilo.

Los medicamentos a base de plantas que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) no deben utilizarse mientras se esté tomando lopinavir y ritonavir, debido al riesgo de que reduzcan 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 Kaletra en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Kaletra 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.

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

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

Aumento de lípidos

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

Pancreatitis

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

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

Hiperglucemia

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

Redistribución de la grasa y alteraciones metabólicas

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia), en pacientes con infección por VIH. Actualmente se desconocen las consecuencias de estos acontecimientos a largo plazo. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se ha propuesto como hipótesis una posible conexión entre la lipomatosis visceral y el tratamiento con inhibidores de la proteasa (IPs) y entre la lipoatrofia y el tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTIs). Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores individuales, tales como la edad avanzada, y con factores relacionados con el fármaco, tales como una larga duración del tratamiento antirretroviral y con las alteraciones metabólicas que produce. El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de redistribución de la grasa. Se deben tener en cuenta los niveles de lípidos en suero y de glucosa en sangre. Los trastornos lipídicos deben tratarse según el criterio clínico (ver sección 4.8).

Síndrome de Reconstitución Inmune

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

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, 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 3º 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 (como verapamilo o atazanavir). Kaletra se debe usar con precaución en estos pacientes (ver sección 5.1).

Interacciones con medicamentos

Kaletra contiene lopinavir y ritonavir, inhibidores ambos de la isoforma CYP3A del P450. Es probable que Kaletra 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).

No se recomienda la combinación de Kaletra 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 Kaletra 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 sildenafilo o tadalafilo para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciben Kaletra. Cuando se administran estos medicamentos conjuntamente con Kaletra 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 vardenafilo y lopinavir / ritonavir está contraindicado (ver sección 4.3). El uso concomitante de sildenafilo prescrito para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar con Kaletra está contraindicado (ver sección 4.3).

Se debe tener especial precaución cuando se prescribe Kaletra y medicamentos que inducen prolongación del intervalo QT como: clorfeniramina, quinidina, eritromicina y claritromicina. De hecho, Kaletra 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 Kaletra se han registrado efectos cardíacos; por tanto, no se puede descartar que Kaletra produzca potencialmente efectos adversos cardíacos (ver secciones 4.8 y 5.3).

No se recomienda la coadministración de Kaletra y rifampicina. Rifampicina en combinación con Kaletra produce un descenso marcado de 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 Kaletra, 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).

Otras

Kaletra no está recomendado para uso en niños menores de 2 años debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia.

Kaletra no es una cura para la infección por VIH ni para el SIDA. No reduce el riesgo de transmisión del VIH por contacto sexual o contaminación con sangre. Se deben tomar las precauciones apropiadas. Las

personas que estén tomando Kaletra pueden aún desarrollar infecciones u otras patologías asociadas con la infección por VIH y SIDA.

Kaletra cápsulas blandas contiene amarillo crepúsculo (E110) como excipiente, que podría producir reacciones alérgicas. La alergia es más común en aquellas personas alérgicas a la aspirina.

No se recomienda el uso concomitante de Kaletra y fluticasona u otros glucocorticoides metabolizados por el CYP3A4, 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).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Se ha observado *in vivo* que Kaletra induce su propio metabolismo y aumenta la biotransformación de algunos fármacos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 (incluyendo el CYP2C9 y el CYP2C19) y por glucuronidación. Esto podría producir una reducción de las concentraciones plasmáticas de medicamentos que se administran conjuntamente y la consiguiente disminución de su eficacia.

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

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

Tabla de interacciones

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

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

Fármaco administrado conjuntamente, por, área terapéutica	Efectos sobre los niveles del fármaco Media Geométrica del Cambio (%) en AUC, C_{max}, C_{min} Mecanismo de interacción	Recomendaciones clínicas sobre la administración conjunta con Kaletra
Agentes antirretrovirales		
<i>Inhibidores nucleosídicos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTI)</i>		
Estavudina, Lamivudina	Lopinavir: ↔	No es necesario un ajuste de la dosis
Abacavir, Zidovudina	Abacavir, Zidovudina: Kaletra induce la glucuronidación, por lo que puede reducir las concentraciones plasmáticas de zidovudina y abacavir.	Se desconoce la importancia clínica de la reducción de las concentraciones de abacavir y de la zidovudina.
Tenofovir, 300 mg 1vD	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 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 _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Se debe considerar un aumento de la dosis de Kaletra comprimidos a 500/125 mg dos veces al día cuando se administra conjuntamente con efavirenz.
(Lopinavir/ritonavir 500/125 mg 2vD)	Lopinavir: ↔ (Comparado con 400/100 mg 2vD administrado sólo)	
Nevirapina 200 mg 2vD	Lopinavir: Las concentraciones ↓ AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	Se debe considerar un aumento de la dosis de Kaletra comprimidos a 500/125 mg dos veces al día cuando se administra conjuntamente con nevirapina.

Administración conjunta con otros inhibidores de la proteasa (IP) del VIH

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>Indinavir 600 mg 2vD</p>	<p>Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 3,5 veces C_{min}: ↓ (Comparado con 800 mg de indinavir 3vD 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>Nelfinavir</p>	<p>Lopinavir: Las concentraciones ↓</p>	<p>No se han establecido las dosis de seguridad y eficacia apropiadas para esta combinación</p>
<p>Saquinavir 1000mg 2vD</p>	<p>Saquinavir: ↔</p>	<p>No es necesario un ajuste de la dosis</p>
<p>Tipranavir/ritonavir (500/100 mg 2vD)</p>	<p>Lopinavir: AUC: ↓ 55% C_{min}: ↓ 47% C_{max}: ↓ 70%</p>	<p>No se recomienda la administración concomitante con estos medicamentos.</p>
<p><i>Antiulcerosos</i></p>		
<p>Omeprazol (40 mg 1vD)</p>	<p>Omeprazol: ↔</p> <p>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>

<i>Analgésicos</i>		
Fentanilo	Fentanilo: Aumenta el riesgo de efectos adversos (depresión respiratoria, sedación) debido a una mayor concentración plasmática por el efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A4.	Se recomienda monitorizar cuidadosamente los efectos adversos (especialmente la depresión respiratoria pero también la sedación) cuando se administra fentanilo concomitantemente con Kaletra
<i>Antiarrítmicos</i>		
Digoxina	Digoxina: Se puede producir un aumento en las concentraciones plasmáticas de digoxina debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre la glicoproteína P (gpP). El aumento de los niveles de digoxina puede remitir con el tiempo a medida que la inducción de la Pgp 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 Kaletra y digoxina. Se debe tener especial precaución cuando se prescriba Kaletra 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 Kaletra se produzca un menor incremento de las concentraciones de digoxina del esperado.
Bepridil, lidocaína sistémica y quinidina	Bepridil, lidocaína sistémica y quinidina: Las concentraciones pueden incrementarse cuando se administran conjuntamente con Kaletra.	Se debe tener precaución en estos casos y se recomienda una monitorización de las concentraciones terapéuticas del fármaco cuando sea posible.
<i>Antibióticos</i>		
Claritromicina	Claritromicina: Se espera que se produzcan aumentos moderados del AUC de claritromicina debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A.	En pacientes con insuficiencia renal (CrCL <30 ml/min) debe considerarse una reducción de la dosis de claritromicina (ver sección 4.4). Se debe tener precaución al administrar claritromicina con Kaletra en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

<i>Anticancerígenos</i>		
La mayoría de los inhibidores de la tirosina quinasa como dasatinib y nilotinib, vincristina, vinblastina	La mayoría de los inhibidores de la tirosina quinasa como dasatinib y nilotinib, y también la vincristina y vinblastina: Riesgo de incremento de efectos adversos debido a una mayor concentración sérica por el efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A4.	Monitorizar cuidadosamente la tolerancia a estos fármacos anticancerígenos.
<i>Anticoagulantes</i>		
Warfarina	Warfarina: Las concentraciones pueden verse disminuidas debido a una inducción del CYP2C9.	Se recomienda el control del INR (cociente normalizado internacional).
<i>Anticonvulsivos</i>		
Fenitoína	Fenitoína: Las concentraciones de fenitoína en estado estacionario disminuyeron debido a que Kaletra induce el CYP2C9 y el CYP2C19. Lopinavir: La concentración de Lopinavir puede disminuir ya que la Fenitoína induce el CYP3A.	Se debe actuar con precaución cuando se administra fenitoína con Kaletra. Los niveles de fenitoína deben ser monitorizados cuando se coadministre con lopinavir/ritonavir. Se puede prever un aumento de la dosis de Kaletra cuando se coadministra con fenitoína. El ajuste de la dosis no ha sido evaluado en la práctica clínica.
Carbamazepina y Fenobarbital	Carbamazepina: Pueden aumentar las concentraciones séricas debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A. Lopinavir: La concentración de Lopinavir puede disminuir ya que la Carbamazepina y el Fenobarbital inducen el CYP3A.	Se debe actuar con precaución cuando se administra carbamazepina o fenobarbital con Kaletra. 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 Kaletra cuando se coadministra con carbamazepina o fenobarbital. El ajuste de la dosis no ha sido evaluado en la práctica clínica.

<i>Antidepresivos y Ansiolíticos</i>		
Trazodona en dosis única (Ritonavir, 200 mg 2vD)	Trazodona: AUC: ↑ 2,4 veces Tras la administración conjunta de trazodona y ritonavir, se observaron las siguientes reacciones adversas: náuseas, mareo, hipotensión y síncope.	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.
<i>Antifúngico</i>		
Ketoconazol e Itraconazol	Ketoconazol, Itraconazol: Pueden aumentar las concentraciones séricas debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A.	No se recomiendan dosis altas de ketoconazol e itraconazol (> 200 mg/día).
Voriconazol:	Voriconazol: Las concentraciones pueden reducirse	Se debe evitar la administración conjunta de voriconazol y dosis bajas de ritonavir (100 mg 2vD), como la contenida en Kaletra, a menos que la evaluación del balance beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol.
<i>Antimicobacterianos</i>		
Rifabutina, 150 mg 1vD	Rifabutina (la sustancia padre y el metabolito activo 25-O-desacetilado): AUC: ↑ 5,7 veces C _{max} : ↑ 3,5 veces	Teniendo en cuenta estos datos, se recomienda una reducción del 75 % de la dosis de rifabutina (ej.: 150 mg en días alternos o 3 veces por semana) cuando se administra con Kaletra. Puede ser necesaria una reducción adicional.

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 Kaletra 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 Kaletra 400 mg/400 mg (ej.: Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) dos veces al día permitió compensar el efecto inductor de rifampicina sobre CYP3A4. Sin embargo, este ajuste de dosis podría asociarse a elevaciones de ALT/AST y un aumento de trastornos gastrointestinales. 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 Kaletra 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 Kaletra una vez iniciado el tratamiento con rifampicina(ver sección 4.4).</p>
<i>Benzodiazepinas</i>		
Midazolam	<p>Midazolam oral: AUC: ↑ 13 veces</p> <p>Midazolam parenteral: AUC: ↑ 4 veces Debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A</p>	<p>No se debe coadministrar Kaletra y midazolam oral (ver sección 4.3) y se debe tener precaución al coadministrar Kaletra con midazolam parenteral. Si se coadministra Kaletra 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>Bloqueantes de los canales del calcio</i>		
Felodipino, Nifedipino y Nicardipino	Felodipino, Nifedipino y Nicardipino: Las concentraciones pueden aumentar debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A.	Cuando estos fármacos se administran conjuntamente con Kaletra, se recomienda una monitorización terapéutica y de las reacciones adversas
<i>Corticosteroides</i>		
Dexametasona	Lopinavir: La concentración de Lopinavir puede disminuir ya que la Dexametasona induce el CYP3A.	Cuando estos fármacos se administran conjuntamente con Kaletra, se recomienda una monitorización clínica y de eficacia antiviral.
Propionato de fluticasona, 50 µg intranasal 4 veces al día (100 mg de Ritonavir 2vD)	Propionato de fluticasona: Concentraciones plasmáticas ↑ Niveles de cortisol ↓ 86%	Cabe esperar efectos más marcados cuando se administra propionato de fluticasona inhalado. Se han notificado efectos sistémicos de los corticosteroides, 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 corticosteroides metabolizados por el P450 3A, como la budesonida. Por consiguiente, no se recomienda la administración concomitante de Kaletra y dichos glucocorticoides salvo que el beneficio potencial del tratamiento sea mayor que el riesgo de los efectos sistémicos de los corticosteroides (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.

<i>Disfunción eréctil, Inhibidores de la fosfodiesterasa</i>		
Tadalafilo	Tadalafilo: AUC: ↑ 2 veces Debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A	Se debe tener especial precaución e intensificar la monitorización de las reacciones adversas que incluyen hipotensión, síncope, alteraciones en la visión y erección prolongada cuando se prescriban sildenafil o tadalafilo en pacientes que están tomando Kaletra (ver sección 4.4). Cuando se administra conjuntamente sildenafil con Kaletra, la dosis de sildenafil no debe exceder, en ningún caso, los 25 mg en 48 horas y la dosis de tadalafilo administrada conjuntamente con Kaletra no debe exceder los 10 mg cada 72 horas. La coadministración de Kaletra con sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar está contraindicada. (ver sección 4.3)
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11 veces Debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A	
Vardenafilo	Vardenafilo: AUC: ↑ 49 veces Debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A	
<i>Productos a base de plantas</i>		
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinavir: La concentración de Lopinavir puede disminuir ya que las preparaciones a base de plantas que contengan hierba de San Juan inducen el CYP3A.	Los medicamentos a base de plantas que contengan hierba de San Juan no se deben combinar con lopinavir y ritonavir. Si un paciente ya está tomando hierba de San Juan, se debe interrumpir la administración de hierba de San Juan y, si es posible, determinar la carga viral. Los niveles de lopinavir y ritonavir pueden aumentar tras interrumpir la administración de la hierba de San Juan. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de Kaletra. 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 Kaletra con seguridad dos semanas después de dejar el uso de la Hierba de San Juan.

<i>Immunosupresores</i>		
Ciclosporina, Sirolimus (rapamicina) y Tacrolimus	Ciclosporina, sirolimus (rapamicina) y tacrolimus: Las concentraciones pueden aumentar debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A.	Se recomienda una monitorización más frecuente de las concentraciones terapéuticas de estos fármacos hasta que se hayan estabilizado sus niveles plasmáticos.
<i>Agentes antilipemiantes</i>		
Lovastatina y Simvastatina	Lovastatina y Simvastatina: Las concentraciones pueden aumentar notablemente debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A.	Dado que el aumento de las concentraciones de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa puede producir miopatía, incluyendo rabdomiolisis, la combinación de estos agentes con Kaletra está contraindicado (ver sección 4.3)
Atorvastatina	Atorvastatina: AUC: ↑ 5,9 veces C _{max} : ↑ 4,7 veces Debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A	No se recomienda el uso combinado de Kaletra con atorvastatina. Si el uso de atorvastatina se considera estrictamente necesario, se debe administrar la dosis más baja posible de atorvastatina con una estrecha monitorización (ver sección 4.4)
Rosuvastatina, 20 mg 1vD	Rosuvastatina: AUC: ↑ 2 veces C _{max} : ↑ 5 veces Dado que la rosuvastatina es débilmente metabolizada por el CYP3A4, se observó un incremento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina. El mecanismo de esta interacción puede ser el resultado de la inhibición de las proteínas de transporte.	Se debe tener especial cuidado y considerar una reducción de la dosis cuando se coadministre Kaletra con rosuvastatina. (ver sección 4.4)
Fluvastatina o Pravastatina	Fluvastatina, Pravastatina: No se espera interacciones clínicamente relevantes. La pravastatina no se metaboliza por el CYP450. La fluvastatina se metaboliza parcialmente por el CYP2C9.	Se recomienda utilizar pravastatina o fluvastatina si está indicado un tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa.
<i>Opioides</i>		
Buprenorfina, 16 mg 1vD	Buprenorfina: ↔	No es necesario un ajuste de dosis
Metadona	Metadona: ↓	Se recomienda monitorizar las concentraciones de metadona en plasma

<i>Anticonceptivos orales</i>		
Etinilestradiol	Etinilestradiol: ↓	En caso de administración conjunta de Kaletra 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 _{max} ↓ ~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>Otros productos medicinales</i>		
Basándose en los perfiles metabólicos conocidos, no se espera que se produzcan interacciones clínicamente significativas entre Kaletra y dapsona, trimetoprim/sulfametoxazol, azitromicina o fluconazol.		

4.6 Embarazo y lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización de Kaletra en mujeres embarazadas. Los ensayos en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Kaletra no debe utilizarse durante el embarazo salvo que sea claramente necesario.

Los ensayos en ratas han revelado que lopinavir se excreta en la leche. No se sabe si este medicamento se excreta en la leche humana. Las mujeres infectadas con VIH no deben dar el pecho, bajo ninguna circunstancia, para evitar la transmisión del VIH.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Kaletra se ha investigado en más de 2.600 pacientes en los ensayos clínicos de Fase II-IV, de los cuales más de 700 recibieron una dosis de 800/200 mg (6 cápsulas ó 4 comprimidos) una vez al día. En algunos ensayos, Kaletra 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 Kaletra 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 pueden desarrollarse hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Los acontecimientos adversos durante el tratamiento dieron lugar al abandono prematuro del 7% de los sujetos de los estudios en fase II-IV.

Es importante tener en cuenta que se han notificado casos de pancreatitis en pacientes tratados con Kaletra, incluyendo aquellos que desarrollaron hipertrigliceridemia. Además, se han notificado casos raros de prolongación del intervalo PR durante el tratamiento con Kaletra (ver sección 4.4: secciones pancreatitis y aumento de lípidos).

b. Lista tabulada de reacciones adversas

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

La seguridad de Kaletra se ha investigado en más de 2.600 pacientes en ensayos clínicos en fase II-IV, de los cuales 700 han recibido una dosis de 800/200 mg (6 cápsulas ó 4 comprimidos) una vez al día. En algunos estudios, Kaletra se administró en combinación con efavirenz y nevirapina, junto con ITIN.

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 $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Los acontecimientos clasificados como “Desconocidos” 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 y 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 Reconstitución Inmune
Trastornos endocrinos	Poco frecuentes	Hipogonadismo.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Trastornos de la glucosa en sangre incluyentdo 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 anómalos, disminución de la libido.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea (incluyendo migrañas), neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), mareos, insomnio
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular, convulsiones, disgeusia, ageusia, tremor
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Alteración visual
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Tinnitus, vértigo
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Aterosclerosis tal como infarto de miocardio, bloqueo auriculoventricular, insuficiencia de la válvula tricúspide
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión
	Poco frecuentes	Trombosis venosa profunda
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea, náuseas
	Frecuentes	Pancreatitis ¹ , vómitos, reflujo gastroesofágico, gastroenteritis y colitis, dolor abdominal (superior e inferior), distensión abdominal, dispepsia, hemorroides, flatulencia
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal incluyendo úlcera gastrointestinal, duodenitis, gastritis y hemorragia rectal, estomatitis y úlceras orales, incontinencia fecal, estreñimiento, sequedad de boca.
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hepatitis, incluyendo aumento de AST, ALT y GGT
	Poco frecuentes	Esteatosis hepática, hepatomegalia, colangitis, hiperbilirrubinemia
	Desconocidos	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
	Desconocidos	Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Mialgia, dolor músculoesquelético incluyendo artralgia y dolor de espalda; trastornos

	Poco frecuentes	musculares como debilidad y espasmos. Rabdomiolisis, osteonecrosis
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Disminución del aclaramiento de creatinina, nefritis, hematuria.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Disfunción eréctil, alteraciones menstruales, - amenorrea, menorragia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga, incluyendo astenia

¹ Ver sección 4.4: pancreatitis y lípidos

c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

Se ha notificado un aumento de la CPK, mialgia, miositis y, raramente, rabdomiólisis con inhibidores de la proteasa, particularmente en combinación con inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos.

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

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

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

4.9 Sobredosis

Hasta la fecha, la experiencia de sobredosis aguda de Kaletra 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 Kaletra. El tratamiento de la sobredosis de Kaletra debe consistir en medidas de soporte generales, incluyendo la monitorización de las constantes vitales y observación del estado clínico del paciente. En el caso de que estuviera indicado, la eliminación de la fracción no absorbida de principios activos se puede hacer por emesis o lavado gástrico. La administración de carbón activo puede utilizarse para ayudar a eliminar el principio activo no absorbido. Como Kaletra 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: Inhibidores de la proteasa. Código ATC: J05AE06

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

Efectos en el electrocardiograma: Se evaluó el intervalo QTcF en un ensayo cruzado, aleatorizado, controlado con placebo y activo (moxifloxacino 400 mg una vez al día) en 39 adultos sanos, con 10 mediciones sobre las 12 horas en el día 3. La diferencia media máxima (límite superior de confianza 95%) en QTcF respecto a placebo fue 3,6 (6,3) y 13,1 (15,8) para lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día y la dosis supraterapéutica 800/200 mg dos veces al día, respectivamente. La inducción de la prolongación del intervalo QRS de 6 mseg a 9,5 mseg con altas dosis de lopinavir/ritonavir (800/200 mg dos veces al día) contribuye a la prolongación del intervalo QT. Los dos regímenes resultaron en exposiciones en el día 3 que eran aproximadamente 1,5 y 3 veces mayores que las observadas en el estado estacionario con las dosis recomendadas de lopinavir/ritonavir 1 o 2 veces al día. Ningún sujeto experimentó incrementos en el intervalo QTcF ≥ 60 mseg desde el nivel basal o un intervalo QTcF que excediera el umbral de 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 de 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_{III}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 Kaletra. Los análisis genotípico y fenotípico de los virus seleccionados en estos países sugieren que la presencia de ritonavir, a estas concentraciones, no influye de forma determinable sobre la selección de virus resistentes a lopinavir.

Globalmente, la caracterización *in vitro* de la resistencia fenotípica cruzada entre lopinavir y otros inhibidores de la proteasa sugiere que la disminución de la sensibilidad a lopinavir está estrechamente relacionada con la disminución de sensibilidad a ritonavir e indinavir, pero no con la disminución de sensibilidad a amprenavir, saquinavir y nelfinavir.

Análisis de pacientes no tratados previamente con antirretrovirales (naïve)

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

Análisis de pacientes tratados previamente con IPs

La selección de resistencia a lopinavir en pacientes en los que el tratamiento previo con inhibidores de la proteasa había fracasado, se caracterizó mediante un análisis longitudinal de aislados pertenecientes a 19 pacientes tratados previamente con inhibidores de la proteasa en dos ensayos fase II y en uno fase III, que experimentaron una repuesta incompleta de supresión vírica o bien un rebrote de la carga vírica tras una respuesta inicial a Kaletra 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 y 5, 6 y 7 y 8 a 10 mutaciones en las posiciones de aminoácidos anteriores fue 0,8; 2,7; 13,5 y 44,0 veces más alta que la EC_{50} frente al VIH de tipo silvestre, respectivamente. Todos 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 Kaletra se han observado las mutaciones V32I y I47A con una susceptibilidad reducida a lopinavir y las mutaciones I47A y L76V en aislamientos con sensibilidad reducida a lopinavir de pacientes con rebotes de la carga viral durante el tratamiento con Kaletra.

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 Kaletra 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 Kaletra, 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_{50} de lopinavir frente a 56 aislados del virus basal fue desde 0,6 hasta 96 veces más alta que la EC_{50} frente al VIH de tipo silvestre. Después de 48 semanas de tratamiento con Kaletra, efavirenz e inhibidores

nucleosídicos de la transcriptasa inversa, se detectaron ≤ 400 copias/ml del ARN del VIH en plasma en el 93 % (25/27), 73 % (11/15) y 25 % (2/8) de los pacientes que al inicio tenían una reducción de la sensibilidad a lopinavir < 10 veces, 10 a 40 veces y > 40 veces, respectivamente. Además, la respuesta virológica se observó en el 91 % (21/23), 71 % (15/21) y 33 % (2/6) de los pacientes con 0 a 5, 6 y 7 y 8 a 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 Kaletra 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 Kaletra.

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 Kaletra: 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 Kaletra en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. El incremento medio de la CI_{50} 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_{50} 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_{50} 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 Kaletra (en combinación con otros antirretrovirales) sobre determinados marcadores biológicos (niveles en plasma del ARN del VIH y recuento de células-T CD4+) han sido investigados en un ensayo controlado de Kaletra 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 Kaletra (400/100 mg dos veces al día) con nelfinavir (750 mg tres veces al día) más estavudina y lamivudina. El recuento basal medio de células T CD4+ fue de 259 células/mm³ (rango: 2 a 949 células/mm³) y el ARN del VIH-1 plasmático basal medio fue 4,9 log₁₀ copias/ml (rango: 2,6 a 6,8 log₁₀ copias/ml).

Tabla 1

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

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

† p<0,001

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

La respuesta virológica sostenida a Kaletra (en combinación con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucléos(t)idos) también se ha observado en un pequeño ensayo Fase II (M97-720) durante 360 semanas de tratamiento. En un principio se trató a 100 pacientes con Kaletra (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 Kaletra dos veces al día entre las semanas 48 y 72. Treinta y nueve pacientes (39%) abandonaron el estudio, incluyendo 16 (16%) abandonos debidos a acontecimientos adversos, una de las cuales se asoció a muerte. 61 pacientes completaron el ensayo (35 pacientes recibieron las dosis recomendadas de 400 mg/100 mg dos veces al día durante todo el ensayo).

Tabla 2

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

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

Pacientes con tratamiento antirretroviral previo

En el ensayo M97-765 doble ciego y aleatorizado se evaluaron dos dosis de Kaletra (400/100 mg y 400/200 mg ambas dos veces al día) más nevirapina (200 mg dos veces al día) y dos inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos en 70 pacientes pretratados con un inhibidor de proteasa y no tratados previamente con inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos. El recuento inicial medio de

células CD4 fue 349 células/mm³ (rango 72 a 807 células/mm³) y el ARN plasmático inicial medio del VIH-1 fue 4,0 log₁₀ copias/ml (rango 2,9 a 5,8 log₁₀ copias/ml).

Tabla 3

Resultados en la semana 24: Estudio M97-765	
	Kaletra 400/100 mg (N=36)
ARN del VIH <400 copias/ml (ITT)*	75%
ARN del VIH <50 copias/ml (ITT)*	58%
Aumento promedio en el recuento de células T CD4+ (células/mm ³) desde el basal	174

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

En el ensayo M98-957 abierto, aleatorizado se evaluaron dos dosis de Kaletra (400/100 mg y 533/133 mg, ambas dos veces al día) más efavirenz (600 mg una vez al día) e inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos en 57 pacientes pretratados con múltiples inhibidores de proteasa y no tratados previamente con inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos. Entre la semana 24 y 48 en los pacientes aleatorizados a la dosis de 400/100 mg se incrementó la dosis a 533/133 mg. El recuento inicial medio de células CD4 fue 220 células/mm³ (rango 13 a 1030 células/mm³).

Tabla 4

Resultados en la semana 48: Estudio M98-957	
	Kaletra 400/100 mg (N=57)
ARN del VIH <400 copias/ml*	65%
Aumento promedio en el recuento de células T CD4+ (células/mm ³) desde el basal	94

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

Uso pediátrico

El ensayo M98-940 fue un estudio abierto de la formulación líquida de Kaletra en 100 pacientes pediátricos naïve (44 %) y con terapia antirretroviral previa (56 %). Ninguno de los pacientes había sido tratado previamente con inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa. Los pacientes se aleatorizaron a los grupos de tratamiento con 230 mg lopinavir/57.5 mg ritonavir por m² o 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir por m². Los pacientes no tratados previamente también recibieron inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa. Los pacientes tratados previamente recibieron nevirapina y hasta dos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa. Se evaluó en cada paciente la seguridad, la eficacia y el perfil farmacocinético de dos dosis después de 3 semanas de tratamiento. Posteriormente, todos los pacientes continuaron con la dosis de 300/75 mg por m². Los pacientes tenían una edad media de 5 años (rango 6 meses a 12 años), con 14 pacientes menores de 2 años y 6 pacientes de un año o menores. El recuento medio basal de células T CD4+ fue 838 células/mm³ y el ARN plasmático inicial medio del VIH-1 fue 4,7 log₁₀ copias/ml.

Tabla 5

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se han evaluado las propiedades farmacocinéticas de lopinavir administrado con ritonavir en adultos voluntarios sanos y en pacientes infectados por el VIH; no se han encontrado diferencias significativas entre los dos grupos. Lopinavir se metaboliza completamente por el CYP3A. Ritonavir inhibe el metabolismo de lopinavir, aumentando, por tanto, los niveles plasmáticos de lopinavir. A lo largo de todos los ensayos, la administración de Kaletra 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 Kaletra se debe a lopinavir.

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

Efecto de los alimentos en la absorción oral: se ha demostrado que las cápsulas blandas y la solución de Kaletra son bioequivalentes en condiciones de no ayuno (comida con un contenido de grasa moderado). La administración de una dosis única de 400/100 mg de Kaletra cápsulas blandas con una comida de contenido moderado de grasa (500 - 682 kcal, 22,7 a 25,1 % procedentes de la grasa) se asoció con un aumento medio del 48 % y 23 % en el AUC y la C_{max} de lopinavir, respectivamente, comparado con los valores obtenidos en condiciones de ayuno. Para Kaletra solución oral, los aumentos correspondientes en el AUC y la C_{max} de lopinavir fueron 80 % y 54 %, respectivamente. La administración de Kaletra con comidas de contenido alto de grasa (872 kcal, 55,8 % procedente de grasa) produjo un aumento de el AUC y la C_{max} de lopinavir de 96 % y 43 %, respectivamente, para cápsulas blandas y de 130 % y 56 %, respectivamente, para la solución oral. Para favorecer la biodisponibilidad y minimizar la variabilidad se debe administrar Kaletra con alimentos.

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 Kaletra dos veces al día y es similar entre voluntarios sanos y pacientes VIH-positivos.

Metabolismo: los experimentos *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indican que lopinavir se metaboliza extensa y principalmente por la vía oxidativa, en el sistema hepático del citocromo P450, casi exclusivamente por la isoenzima CYP3A. Ritonavir es un potente inhibidor del CYP3A que inhibe el metabolismo de lopinavir y, por tanto, aumenta sus niveles plasmáticos. Un ensayo con ¹⁴C-lopinavir en

humanos mostró que el 89 % de la radiactividad en plasma después de una dosis única de 400/100 mg de Kaletra 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 ¹⁴C-lopinavir/ritonavir, aproximadamente se puede recuperar en orina y heces el $10,4 \pm 2,3$ % y el $82,6 \pm 2,5$ % de la dosis administrada de ¹⁴C-lopinavir, respectivamente. Se recuperó en orina y heces aproximadamente un 2,2 % y 19,8 % de lopinavir sin metabolizar, respectivamente. Después de administrar dosis múltiples, se excretó por orina menos del 3 % de la dosis de lopinavir sin metabolizar. La semivida de eliminación efectiva (pico a valle) de lopinavir en un intervalo de dosificación de 12 horas fue 5 - 6 horas de media y el aclaramiento aparente (CL/F) de lopinavir administrado por vía oral es 6 a 7 l/h.

Poblaciones especiales

Niños:

Existen datos farmacocinéticos limitados en niños menores de 2 años. Se ha estudiado la farmacocinética de Kaletra 300/75 mg/m² dos veces al día y 230/57,5 mg/m² dos veces al día en un total de 53 pacientes pediátricos en un rango de edad de 6 meses a 12 años. Los valores de los parámetros farmacocinéticos, y medios de lopinavir en el estado estacionario fueron $72,6 \pm 31,1$ microgramos•h/ml para el AUC, $8,2 \pm 2,9$ para la C_{max} y $3,4 \pm 2,1$ microgramos/ml para la C_{min} después de la administración de 230/57,5 mg/m² de Kaletra dos veces al día sin nevirapina (n=12) y $85,8 \pm 36,9$ microgramos•h/ml; $10,0 \pm 3,3$ y $3,6 \pm 3,5$ microgramos/ml, respectivamente, después de la administración de la combinación de 300/75 mg/m² de Kaletra dos veces al día con nevirapina (n=12). Con el régimen de 230/57,5 mg/m² dos veces al día sin nevirapina y el de 300/75 mg/m² dos veces al día con nevirapina se alcanzan unas concentraciones plasmáticas de lopinavir similares a las obtenidas en pacientes adultos que recibieron 400/100 mg dos veces al día sin nevirapina. Kaletra cápsulas blandas y Kaletra solución oral son bioequivalentes cuando se administran con alimentos.

Género, origen étnico y edad:

No se ha estudiado la farmacocinética de Kaletra en ancianos. En pacientes adultos no se han observado diferencias con respecto a la edad y el género. No se han identificado diferencias farmacocinéticas debidas al origen étnico.

Insuficiencia renal:

No se ha estudiado la farmacocinética de Kaletra 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 poikilocitosis 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 estudios *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 estudios 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 estudios 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 estudios 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

Contenido de la cápsula:

ácido oleico,
propilenglicol,
aceite de ricino polioxil 35,
agua purificada.

Cubierta de la cápsula:

gelatina,
sorbitol líquido anhídrido (mezcla de sorbitol, manitol y anhídridos de sorbitol),
glicerol,
dióxido de titanio (E171),
amarillo crepúsculo (E110),
triglicéridos de cadena media
lecitina

Componentes de la tinta negra:

propilenglicol,
óxido de hierro negro (E172),
ftalato de acetato de polivinilo,
polietilenglicol 400,
hidróxido amónico.

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Período de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Conservación durante el uso: si se mantiene fuera de la nevera, no conservar a más de 25°C y desechar el medicamento no utilizado después de 42 días (6 semanas). Se recomienda anotar en el envase la fecha en la que se ha sacado de la nevera.

Proteger del calor excesivo.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapón de polipropileno. Cada frasco contiene 90 cápsulas. Cada embalaje contiene 2 frascos (180 cápsulas).

Blíster de lámina PVC/ fluoropolímero. Cada caja contiene 6 blísteres de lámina con 6 cápsulas cada uno (36 cápsulas). Cada embalaje contiene 5 cajas (180 cápsulas).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Abbott Laboratories Limited
Abbott House,
Vanwall Business Park,
Vanwall Road,
Maidenhead,
Berkshire,
SL6 4XE
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/172/001
EU/1/01/172/002

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

Fecha de la primera autorización: 20 de marzo de 2001.
Fecha de la última renovación: 20 de marzo de 2006.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2010

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kaletra (80 mg + 20 mg)/ml solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada 5 ml de Kaletra solución oral contienen 400 mg de lopinavir co-formulado con 100 mg de ritonavir como potenciador farmacocinético.

Nombre de:	Cantidad por ml
- principio activo	
Lopinavir	80 mg
Ritonavir	20 mg
- excipiente(s)	
Etanol 42 % v/v	356,3 mg
Jarabe de maíz con alto contenido en fructosa	168,6 mg
Propilenglicol	152,7 mg
Glicerol	59,6 mg
Aceite de ricino hidrogenado polioxil 40	10,2 mg
Acesulfame potásico	4,1 mg

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral

La solución es de color amarillo pálido a dorado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Kaletra está indicado para el tratamiento de adultos y niños mayores de 2 años infectados por el VIH-1, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

La experiencia con Kaletra se deriva principalmente de la utilización del producto en pacientes que no habían recibido previamente otra terapia antirretroviral.

La elección de Kaletra 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

Kaletra debe prescribirse por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH.

Uso en adultos y adolescentes: la dosis habitual de Kaletra es de 5 ml de solución oral, lo que equivale a 400 mg de lopinavir y 100 mg de ritonavir (400/100 mg), dos veces al día, administrado con alimentos.

Uso en pediatría (niños mayores de 2 años): la dosis habitual de Kaletra es 230/57,5 mg/m², dos veces al día, tomado con alimentos, hasta un máximo de 400/100 mg dos veces al día. La dosis de 230/57,5 mg/m² podría ser insuficiente en algunos niños a los que se les administra con nevirapina o efavirenz. En estos pacientes debería considerarse un aumento de la dosis de Kaletra a 300/75 mg/m². La dosis debería administrarse utilizando una jeringa oral calibrada.

Para obtener una dosis lo más exacta posible, la opción recomendada es la solución oral, basándose en el área de superficie corporal. Sin embargo, si se considera necesario recurrir a la administración de las cápsulas blandas en niños, deben administrarse con especial precaución debido a que la dosificación posiblemente sea menos precisa. Por tanto, los niños que reciban cápsulas blandas pueden tener una exposición mayor (con riesgo de aumento toxicidad) o sub óptima (con riesgo de eficacia insuficiente). Por tanto, cuando se administre a niños cápsulas blandas, se recomienda la monitorización terapéutica de los niveles del fármaco para asegurar una exposición individual apropiada a lopinavir.

Guías de posología pediátrica para la dosis de 230/57,5 mg/m²		
Área de superficie corporal * (m²)	Dosis dos veces al día (dosis en mg)	Dosis de cápsulas blandas dos veces al día (dosis en mg)
0,25	0,7 ml (57,5/14,4 mg)	NA
0,40	1,2 ml (96/24 mg)	1 cápsula blanda (133,3/33,3 mg)
0,50	1,4 ml (115/28,8 mg)	1 cápsula blanda (133,3/33,3 mg)
0,75	2,2 ml (172,5/43,1 mg)	1 cápsula blanda (133,3/33,3 mg)
0,80	2,3 ml (184/46 mg)	2 cápsula blanda (266,6/66,6 mg)
1,00	2,9 ml (230/57,5 mg)	2 cápsula blanda (266,6/66,6 mg)
1,25	3,6 ml (287,5/71,9 mg)	2 cápsula blanda (266,6/66,6 mg)
1,3	3,7 ml (299/74,8 mg)	2 cápsula blanda (266,6/66,6 mg)
1,4	4,0 ml (322/80,5 mg)	3 cápsula blanda (400/100 mg)
1,50	4,3 ml (345/86,3 mg)	3 cápsula blanda (400/100 mg)
1,75	5 ml (402,5/100,6 mg)	3 cápsula blanda (400/100 mg)

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

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

Niños menores de 2 años: no está recomendado el uso de Kaletra en niños menores de 2 años de edad debido a la falta de suficientes datos sobre seguridad y eficacia (ver sección 5.1). Los pacientes pediátricos deben cambiar de Kaletra solución oral a cápsulas blandas en el momento que puedan tragar las cápsulas (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática: en pacientes infectados por VIH con insuficiencia hepática medio a moderado, 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. Kaletra no debe administrarse a estos pacientes (ver sección 4.3).

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

4.3 Contraindicaciones

Pacientes con hipersensibilidad conocida a ritonavir o a alguno de los excipientes.

Pacientes con insuficiencia hepática grave.

Kaletra contiene lopinavir y ritonavir, inhibidores ambos de la isoforma CYP3A del P450. Kaletra no deber administrarse conjuntamente con medicamentos cuyo aclaramiento dependa en gran medida del CYP3A y para los que un aumento en las concentraciones plasmáticas esté asociado con efectos graves y/o que supongan una amenaza para la vida. Estos medicamentos incluyen astemizol, terfenadina, midazolam oral (para las precauciones con midazolam parenteral, ver sección 4.5), triazolam, cisaprida, pimozida, amiodarona, alcaloides ergotamínicos (ej: ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina), lovastatina, simvastatina, sildenafilo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (para el uso de sildenafilo en pacientes con disfunción eréctil, ver sección 4.5) y vardenafil.

Los medicamentos a base de plantas que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) no deben utilizarse mientras se esté tomando lopinavir y ritonavir, debido al riesgo de que reduzcan las concentraciones plasmáticas y los efectos clínicos de lopinavir y ritonavir (ver sección 4.5).

Kaletra solución oral está contraindicada en niños menores de 2 años, en embarazadas, en pacientes con fallo renal o hepático y en pacientes tratados con disulfiram y metronidazol debido al riesgo potencial de toxicidad del excipiente propilenglicol (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pacientes con patologías coexistentes

Insuficiencia hepática: no se ha establecido la seguridad y la eficacia de Kaletra en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Kaletra 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.

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 administrado suplementado con Factor VIII. En más de la mitad de los casos notificados se continuó el tratamiento con inhibidores de proteasa, o se retornó a introducir si el tratamiento se había interrumpido. Se ha sugerido una relación causal, aunque no se ha elucidado el mecanismo. Por tanto, los pacientes hemofílicos deben ser advertidos del riesgo de aumento de hemorragias.

Aumento de lípidos

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

Pancreatitis

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

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

Hiperglucemia

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

Redistribución de la grasa y alteraciones metabólicas

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia), en pacientes con infección por VIH. Actualmente se desconocen las consecuencias de estos acontecimientos a largo plazo. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se han propuesto como hipótesis una posible conexión entre la lipomatosis visceral y el tratamiento con inhibidores de la proteasa (IPs) y entre la lipoatrofia y el tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTIs). Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores individuales, tales como la edad avanzada, y con factores relacionados con el fármaco, tales como una larga duración del tratamiento antirretroviral y con alteraciones metabólicas que produce. El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de redistribución de la grasa. Se deben tener en cuenta los niveles de lípidos en suero y de glucosa en sangre. Los trastornos lipídicos deben tratarse según criterio clínico (ver sección 4.8).

Síndrome de Reconstitución Inmune

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

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, 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 3º 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 (como verapamilo o atazanavir). Kaletra se debe usar con precaución en estos pacientes (ver sección 5.1).

Interacciones con medicamentos

Kaletra contiene lopinavir y ritonavir, inhibidores ambos de la isoforma CYP3A del P450. Es probable que Kaletra 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).

No se recomienda la combinación de Kaletra 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 Kaletra con rosuvastatina. Si estuviese indicado un tratamiento con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa se recomienda la utilización de pravastatina o fluvastatina (ver sección 4.5).

Inhibidores de la PDE5: Hay que tener un especial cuidado cuando se prescriba sildenafil o tadalafil para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciben Kaletra. Cuando se administran estos medicamentos conjuntamente con Kaletra 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 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 Kaletra está contraindicado (ver sección 4.3).

Se debe tener especial precaución cuando se prescribe Kaletra y medicamentos que inducen prolongación del intervalo QT como: clorfeniramina, quinidina, eritromicina y claritromicina. De hecho, Kaletra 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 Kaletra se han registrado efectos cardíacos; por tanto, no se puede descartar que Kaletra produzca potencialmente efectos adversos cardíacos (ver secciones 4.8 y 5.3).

No se recomienda la coadministración de Kaletra y rifampicina. Rifampicina en combinación con Kaletra produce un descenso marcado de 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 Kaletra, 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).

Otras

Los pacientes que estén recibiendo solución oral, particularmente aquellos con insuficiencia renal o con una disminución de la capacidad para metabolizar el propilenglicol (ej: los de origen asiático), deberían ser controlados en relación con la toxicidad del propilenglicol y las potenciales reacciones adversas (ej: convulsiones, aletargamiento, taquicardia, hiperosmolaridad, acidosis láctica, toxicidad renal y hemólisis) (ver sección 4.3).

Kaletra no es una cura para la infección por VIH ni para el SIDA. No reduce el riesgo de transmisión del VIH por contacto sexual o contaminación con sangre. Se deben tomar las precauciones apropiadas. Las personas que estén tomando Kaletra pueden aún desarrollar infecciones u otras patologías asociadas con la infección por VIH y SIDA.

Además del propilenglicol como se describe anteriormente, Kaletra solución oral contiene etanol (42 %v/v), que es potencialmente dañino para aquellos que padecen enfermedades hepáticas, alcoholismo, epilepsia, enfermedad o daño cerebral, así como para embarazadas y niños. Esto puede modificar o aumentar los efectos de otros medicamentos. Kaletra solución oral contiene hasta 0,8 g de fructosa por dosis cuando se administra según las dosis recomendadas. Esto puede no ser adecuado en intolerancia hereditaria a la fructosa. Kaletra solución oral contiene hasta 0,3 g de glicerol por dosis. Únicamente con la ingestión de forma inadvertida de dosis altas se puede producir dolor de cabeza y molestias gastrointestinales. Además, el aceite de ricino polioxil hidrogenado 40 y el potasio presentes en Kaletra solución oral pueden producir molestias gastrointestinales, solamente a dosis altas e inadvertidas. Los pacientes con una dieta de potasio baja deberían tomar precauciones.

No se recomienda el uso concomitante de Kaletra y fluticasona u otros glucocorticoides metabolizados por el CYP3A4, 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).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Kaletra contiene lopinavir y ritonavir, que son ambos inhibidores de la isoforma CYP3A del P450 *in vitro*. La administración conjunta de Kaletra y medicamentos metabolizados principalmente por el CYP3A puede producir una elevación de las concentraciones plasmáticas de los otros medicamentos, que podrían dar lugar a una intensificación o prolongación de su efecto terapéutico y de las reacciones adversas. Kaletra, a concentraciones terapéuticas, no inhibe CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 o CYP1A2 (ver sección 4.3).

Se ha observado *in vivo* que Kaletra induce su propio metabolismo y aumenta la biotransformación de algunos fármacos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 (incluyendo el CYP2C9 y el CYP2C19) y por glucuronidación. Esto podría producir una reducción de las concentraciones plasmáticas de medicamentos que se administran conjuntamente y la consiguiente disminución de su eficacia.

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

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

Tabla de interacciones

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

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

Fármaco administrado conjuntamente, por, área terapéutica	Efectos sobre los niveles del fármaco Media Geométrica del Cambio (%) en AUC, C_{max}, C_{min} Mecanismo de interacción	Recomendaciones clínicas sobre la administración conjunta con Kaletra
Agentes antirretrovirales		
<i>Inhibidores nucleosídicos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTI)</i>		
Estavudina, Lamivudina	Lopinavir: ↔	No es necesario un ajuste de la dosis
Abacavir, Zidovudina	Abacavir, Zidovudina: Kaletra induce la glucuronidación, por lo que puede reducir las concentraciones plasmáticas de zidovudina y abacavir.	Se desconoce la importancia clínica de la reducción de las concentraciones de abacavir y de la zidovudina.
Tenofovir, 300 mg 1vD	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 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 _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Se debe considerar un aumento de la dosis de Kaletra 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)	
Nevirapina 200 mg 2vD	Lopinavir: Las concentraciones ↓ AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	Se debe considerar un aumento de la dosis de Kaletra comprimidos a 500/125 mg dos veces al día cuando se administra conjuntamente con nevirapina.
<i>Administración conjunta con otros inhibidores de la proteasa (IP) del VIH</i>		
Siguiendo las recomendaciones de las guías actuales de tratamiento, no se recomienda la terapia dual con inhibidores de la proteasa.		
Fosamprenavir/ritonavir (700/100 mg 2vD) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2vD) ó Fosamprenavir (1400 mg 2vD) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg 2vD)	Fosamprenavir: Reducción significativa en las concentraciones de amprenavir	La administración de dosis aumentadas de fosamprenavir 1400 mg dos veces al día en combinación con 533/133 mg de lopinavir/ritonavir dos veces al día en pacientes previamente tratados con inhibidores de la proteasa tiene como resultado una mayor incidencia de los efectos adversos gastrointestinales y un aumento de los triglicéridos, sin incrementar la eficacia virológica, cuando se compara con dosis estándar de fosamprenavir/ritonavir. Por lo tanto no se recomienda la administración concomitante de estos medicamentos.
Indinavir 600 mg 2vD	Indinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 3,5 veces C _{min} : ↓ (Comparado con 800 mg de indinavir 3vD administrado sólo) Lopinavir: ↔ (partiendo de comparaciones históricas)	No se han establecido las dosis de seguridad y eficacia apropiadas para esta combinación
Nelfinavir	Lopinavir: Las concentraciones ↓	No se han establecido las dosis de seguridad y eficacia apropiadas para esta combinación

Saquinavir 1000mg 2vD	Saquinavir: ↔	No es necesario un ajuste de la dosis
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg 2vD)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% C _{min} : ↓ 47% C _{max} : ↓ 70%	No se recomienda la administración concomitante con estos medicamentos.
<i>Antiulcerosos</i>		
Omeprazol (40 mg 1vD)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	No es necesario un ajuste de la dosis.
Ranitidina (150 mg dosis única)	Ranitidina: ↔	No es necesario un ajuste de la dosis.
<i>Analgésicos</i>		
Fentanilo	Fentanilo: Aumenta el riesgo de efectos adversos (depresión respiratoria, sedación) debido a una mayor concentración plasmática por el efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A4.	Se recomienda monitorizar cuidadosamente los efectos adversos (especialmente la depresión respiratoria pero también la sedación) cuando se administra fentanilo concomitantemente con Kaletra
<i>Antiarrítmicos</i>		
Digoxina	Digoxina: Se puede producir un aumento en las concentraciones plasmáticas de digoxina debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre la glicoproteína P (gpP). El aumento de los niveles de digoxina puede remitir con el tiempo a medida que la inducción de la Pgp 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 Kaletra y digoxina. Se debe tener especial precaución cuando se prescriba Kaletra 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 Kaletra se produzca un menor incremento de las concentraciones de digoxina del esperado.
Bepridil, lidocaína sistémica y quinidina	Bepridil, lidocaína sistémica y quinidina: Las concentraciones pueden incrementarse cuando se administran conjuntamente con Kaletra.	Se debe tener precaución en estos casos y se recomienda una monitorización de las concentraciones terapéuticas del fármaco cuando sea posible.

<i>Antibióticos</i>		
Claritromicina	Claritromicina: Se espera que se produzcan aumentos moderados del AUC de claritromicina debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A.	En pacientes con insuficiencia renal (CrCL <30 ml/min) debe considerarse una reducción de la dosis de claritromicina (ver sección 4.4). Se debe tener precaución al administrar claritromicina con Kaletra en pacientes con insuficiencia renal o hepática.
<i>Anticancerígenos</i>		
La mayoría de los inhibidores de la tirosina quinasa como dasatinib y nilotinib, vincristina, vinblastina	La mayoría de los inhibidores de la tirosina quinasa como dasatinib y nilotinib, y también la vincristina y vinblastina: Riesgo de incremento de efectos adversos debido a una mayor concentración sérica por el efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A4	Monitorizar cuidadosamente la tolerancia a estos fármacos anticancerígenos.
<i>Anticoagulantes</i>		
Warfarina	Warfarina: Las concentraciones pueden verse disminuidas debido a una inducción del CYP2C9.	Se recomienda el control del INR (cociente normalizado internacional).
<i>Anticonvulsivos</i>		
Fenitoína	Fenitoína: Las concentraciones de fenitoína en estado estacionario disminuyeron debido a que Kaletra induce el CYP2C9 y el CYP2C19. Lopinavir: La concentración de Lopinavir puede disminuir ya que la Fenitoína induce el CYP3A.	Se debe actuar con precaución cuando se administra fenitoína con Kaletra. Los niveles de fenitoína deben ser monitorizados cuando se coadministre con lopinavir/ritonavir. Se puede prever un aumento de la dosis de Kaletra cuando se coadministra con fenitoína. El ajuste de la dosis no ha sido evaluado en la práctica clínica.

<p>Carbamazepina y Fenobarbital</p>	<p>Carbamazepina: Pueden aumentar las concentraciones séricas debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A.</p> <p>Lopinavir: La concentración de Lopinavir puede disminuir ya que la Carbamazepina y el Fenobarbital inducen el CYP3A.</p>	<p>Se debe actuar con precaución cuando se administra carbamazepina o fenobarbital con Kaletra.</p> <p>Los niveles de carbamazepina y de fenobarbital deben ser monitorizados cuando se coadministre con lopinavir/ritonavir.</p> <p>Se puede prever un aumento de la dosis de Kaletra cuando se coadministra con carbamazepina o fenobarbital. El ajuste de la dosis no ha sido evaluado en la práctica clínica.</p>
<p><i>Antidepresivos y Ansiolíticos</i></p>		
<p>Trazodona en dosis única (Ritonavir, 200 mg 2vD)</p>	<p>Trazodona: AUC: ↑ 2,4 veces Tras la administración conjunta de trazodona y ritonavir, se observaron las siguientes reacciones adversas: náuseas, mareo, hipotensión y síncope.</p>	<p>No se conoce si la combinación de lopinavir/ritonavir produce un aumento similar en la exposición a trazodona, por lo que se debe utilizar con precaución la combinación y considerar una disminución de la dosis de trazodona.</p>
<p><i>Antifúngico</i></p>		
<p>Ketoconazol e Itraconazol</p>	<p>Ketoconazol, Itraconazol: Pueden aumentar las concentraciones séricas debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A.</p>	<p>No se recomiendan dosis altas de ketoconazol e itraconazol (> 200 mg/día).</p>
<p>Voriconazol:</p>	<p>Voriconazol: Las concentraciones pueden reducirse</p>	<p>Se debe evitar la administración conjunta de voriconazol y dosis bajas de ritonavir (100 mg 2vD), como la contenida en Kaletra, a menos que la evaluación del balance beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol.</p>
<p><i>Antimicobacterianos</i></p>		
<p>Rifabutina, 150 mg 1vD</p>	<p>Rifabutina (la sustancia padre y el metabolito activo 25-O-desacetilado): AUC: ↑ 5,7 veces C_{max}: ↑ 3,5 veces</p>	<p>Teniendo en cuenta estos datos, se recomienda una reducción del 75 % de la dosis de rifabutina (ej.: 150 mg en días alternos o 3 veces por semana) cuando se administra con Kaletra. Puede ser necesaria una reducción adicional.</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 Kaletra 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 Kaletra 400 mg/400 mg (ej.: Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) dos veces al día permitió compensar el efecto inductor de rifampicina sobre CYP3A4. Sin embargo, este ajuste de dosis podría asociarse a elevaciones de ALT/AST y un aumento de trastornos gastrointestinales. 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 Kaletra 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 Kaletra una vez iniciado el tratamiento con rifampicina(ver sección 4.4).</p>
<i>Benzodiacepinas</i>		
Midazolam	<p>Midazolam oral: AUC: ↑ 13 veces</p> <p>Midazolam parenteral: AUC: ↑ 4 veces Debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A</p>	<p>No se debe coadministrar Kaletra y midazolam oral (ver sección 4.3) y se debe tener precaución al coadministrar Kaletra con midazolam parenteral. Si se coadministra Kaletra 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>Bloqueantes de los canales del calcio</i>		
Felodipino, Nifedipino y Nicardipino	Felodipino, Nifedipino y Nicardipino: Las concentraciones pueden aumentar debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A.	Cuando estos fármacos se administran conjuntamente con Kaletra, se recomienda una monitorización terapéutica y de las reacciones adversas
<i>Corticosteroides</i>		
Dexametasona	Lopinavir: La concentración de Lopinavir puede disminuir ya que la Dexametasona induce el CYP3A.	Cuando estos fármacos se administran conjuntamente con Kaletra, se recomienda una monitorización clínica y de eficacia antiviral.
Propionato de fluticasona, 50 µg intranasal 4 veces al día (100 mg de Ritonavir 2vD)	Propionato de fluticasona: Concentraciones plasmáticas ↑ Niveles de cortisol ↓ 86%	Cabe esperar efectos más marcados cuando se administra propionato de fluticasona inhalado. Se han notificado efectos sistémicos de los corticoesteroides, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal, en pacientes a los que se les administraba conjuntamente ritonavir y propionato de fluticasona inhalado o intranasal, lo que podría también ocurrir con otros corticoesteroides metabolizados por el P450 3A, como la budesonida. Por consiguiente, no se recomienda la administración concomitante de Kaletra 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.

<i>Disfunción eréctil, Inhibidores de la fosfodiesterasa</i>		
Tadalafilo	Tadalafilo: AUC: ↑ 2 veces Debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A	Se debe tener especial precaución e intensificar la monitorización de las reacciones adversas que incluyen hipotensión, síncope, alteraciones en la visión y erección prolongada cuando se prescriban sildenafil o tadalafilo en pacientes que están tomando Kaletra (ver sección 4.4). Cuando se administra conjuntamente sildenafil con Kaletra, la dosis de sildenafil no debe exceder, en ningún caso, los 25 mg en 48 horas y la dosis de tadalafilo administrada conjuntamente con Kaletra no debe exceder los 10 mg cada 72 horas. La coadministración de Kaletra con sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar está contraindicada. (ver sección 4.3)
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11 veces Debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A	
Vardenafilo	Vardenafilo: AUC: ↑ 49 veces Debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A	
<i>Productos a base de plantas</i>		
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinavir: La concentración de Lopinavir puede disminuir ya que las preparaciones a base de plantas que contengan hierba de San Juan inducen el CYP3A.	Los medicamentos a base de plantas que contengan hierba de San Juan no se deben combinar con lopinavir y ritonavir. Si un paciente ya está tomando hierba de San Juan, se debe interrumpir la administración de hierba de San Juan y, si es posible, determinar la carga viral. Los niveles de lopinavir y ritonavir pueden aumentar tras interrumpir la administración de la hierba de San Juan. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de Kaletra. 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 Kaletra con seguridad dos semanas después de dejar el uso de la Hierba de San Juan.

<i>Immunosupresores</i>		
Ciclosporina, Sirolimus (rapamicina) y Tacrolimus	Ciclosporina, sirolimus (rapamicina) y tacrolimus: Las concentraciones pueden aumentar debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A.	Se recomienda una monitorización más frecuente de las concentraciones terapéuticas de estos fármacos hasta que se hayan estabilizado sus niveles plasmáticos.
<i>Agentes antilipemiantes</i>		
Lovastatina y Simvastatina	Lovastatina y Simvastatina: Las concentraciones pueden aumentar notablemente debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A.	Dado que el aumento de las concentraciones de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa puede producir miopatía, incluyendo rabdomiolisis, la combinación de estos agentes con Kaletra está contraindicado (ver sección 4.3)
Atorvastatina	Atorvastatina: AUC: ↑ 5,9 veces C _{max} : ↑ 4,7 veces Debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A	No se recomienda el uso combinado de Kaletra con atorvastatina. Si el uso de atorvastatina se considera estrictamente necesario, se debe administrar la dosis más baja posible de atorvastatina con una estrecha monitorización (ver sección 4.4)
Rosuvastatina, 20 mg 1vD	Rosuvastatina: AUC: ↑ 2 veces C _{max} : ↑ 5 veces Dado que la rosuvastatina es débilmente metabolizada por el CYP3A4, se observó un incremento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina. El mecanismo de esta interacción puede ser el resultado de la inhibición de las proteínas de transporte.	Se debe tener especial cuidado y considerar una reducción de la dosis cuando se coadministre Kaletra con rosuvastatina. (ver sección 4.4)
Fluvastatina o Pravastatina	Fluvastatina, Pravastatina: No se espera interacciones clínicamente relevantes. La pravastatina no se metaboliza por el CYP450. La fluvastatina se metaboliza parcialmente por el CYP2C9.	Se recomienda utilizar pravastatina o fluvastatina si está indicado un tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa.
<i>Opioides</i>		
Buprenorfina, 16 mg 1vD	Buprenorfina: ↔	No es necesario un ajuste de dosis
Metadona	Metadona: ↓	Se recomienda monitorizar las concentraciones de metadona en plasma

<i>Anticonceptivos orales</i>		
Etinilestradiol	Etinilestradiol: ↓	En caso de administración conjunta de Kaletra 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 _{max} ↓ ~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>Otros productos medicinales</i>		
Basándose en los perfiles metabólicos conocidos, no se espera que se produzcan interacciones clínicamente significativas entre Kaletra y dapsona, trimetoprim/sulfametoxazol, azitromicina o fluconazol.		

4.6 Embarazo y lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización de Kaletra en mujeres embarazadas. Los ensayos en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos. Kaletra no debe utilizarse durante el embarazo salvo que sea claramente necesario.

Los estudios en ratas han revelado que Kaletra se excreta en la leche. No se sabe si este medicamento se excreta en la leche humana. Las mujeres infectadas con VIH no deben dar el pecho, bajo ninguna circunstancia, para evitar la transmisión del VIH.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Kaletra solución oral contiene un 42 % v/v de etanol.

4.8 Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Kaletra se ha investigado en más de 2.600 pacientes en los ensayos clínicos de Fase II-IV, de los cuales más de 700 recibieron una dosis de 800/200 mg (6 cápsulas ó 4 comprimidos) una vez al día. En algunos ensayos, Kaletra 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 Kaletra 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 pueden desarrollarse hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Los acontecimientos adversos durante el tratamiento dieron lugar al abandono prematuro del 7% de los sujetos de los estudios en fase II-IV.

Es importante tener en cuenta que se han notificado casos de pancreatitis en pacientes tratados con Kaletra, incluyendo aquellos que desarrollaron hipertrigliceridemia. Además, se han notificado casos raros de prolongación del intervalo PR durante el tratamiento con Kaletra (ver sección 4.4: secciones pancreatitis y aumento de lípidos).

b. Lista tabulada de reacciones adversas

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

La seguridad de Kaletra se ha investigado en más de 2600 pacientes en ensayos clínicos en fase II-IV, de los cuales 700 han recibido una dosis de 800/200 mg (6 cápsulas ó 4 comprimidos) una vez al día. En algunos estudios, Kaletra se administró en combinación con efavirenz y nevirapina, junto con ITIN.

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 casualidad. 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 $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Los acontecimientos clasificados como “Desconocidos” 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 y 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 Reconstitución Inmune
Trastornos endocrinos	Poco frecuentes	Hipogonadismo.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Trastornos de la glucosa en sangre incluyentdo 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 anómalos, disminución de la libido.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea (incluyendo migrañas), neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), mareos, insomnio
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular, convulsiones, disgeusia, ageusia, 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 ¹ , vómitos, reflujo gastroesofágico, gastroenteritis y colitis, dolor abdominal (superior e inferior), distensión abdominal, dispepsia, hemorroides, flatulencia
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal incluyendo úlcera gastrointestinal, duodenitis, gastritis y hemorragia rectal, estomatitis y úlceras orales, incontinencia fecal, estreñimiento, sequedad de boca.
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hepatitis, incluyendo aumento de AST, ALT y GGT
	Poco frecuentes	Esteatosis hepática, hepatomegalia, colangitis, hiperbilirrubinemia, hepatomegalia
	Desconocidos	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
	Desconocidos	Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme

Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes Poco frecuentes	Mialgia, dolor musculoesquelético incluyendo artralgia y dolor de espalda, trastornos musculares como debilidad y espasmos Rabdomiolisis, osteonecrosis
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Disminución del aclaramiento de creatinina, nefritis, hematuria.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Disfunción eréctil, alteraciones menstruales, - amenorrea, menorragia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga, incluyendo astenia

¹ Ver sección 4.4: pancreatitis y lípidos

c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

Se ha notificado un aumento de la CPK, mialgia, miositis y, raramente, rabdomiólisis con inhibidores de la proteasa, particularmente en combinación con inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos.

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

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

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

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

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

Efectos en el electrocardiograma: Se evaluó el intervalo QTcF en un ensayo cruzado, aleatorizado, controlado con placebo y activo (moxifloxacino 400 mg una vez al día) en 39 adultos sanos, con 10 mediciones sobre las 12 horas en el día 3. La diferencia media máxima (límite superior de confianza 95%) en QTcF respecto a placebo fue 3,6 (6,3) y 13,1 (15,8) para lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día y la dosis supraterapéutica de 800/200 mg dos veces al día, respectivamente. La inducción de la prolongación del intervalo QRS de 6 mseg a 9,5 mseg con altas dosis de lopinavir/ritonavir (800/200 mg dos veces al día) contribuye a la prolongación del intervalo QT. Los dos regímenes resultaron en exposiciones en el día 3 que eran aproximadamente 1,5 y 3 veces mayores que las observadas en el estado estacionario con las dosis recomendadas de lopinavir/ritonavir 1 o 2 veces al día. Ningún sujeto experimentó incrementos en el intervalo QTcF ≥ 60 mseg desde el nivel basal o un intervalo QTcF que excediera el umbral de 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 de 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_{III}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 Kaletra. 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 repuesta incompleta de supresión vírica o bien un rebrote de la carga vírica tras una respuesta inicial a Kaletra 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 y 5, 6 y 7 y 8 a 10 mutaciones en las posiciones de aminoácidos anteriores fue 0,8; 2,7; 13,5 y 44,0 veces más alta que la EC_{50} frente al VIH de tipo silvestre, respectivamente. Todos 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 Kaletra se han observado las mutaciones V32I y I47A con una susceptibilidad reducida a lopinavir, y mutaciones I47A y L76V en aislamientos con sensibilidad reducida a lopinavir de pacientes con rebotes de la carga viral durante el tratamiento con Kaletra.

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 Kaletra 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 Kaletra, 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_{50} de lopinavir frente a 56 aislados del virus basal fue desde 0,6 hasta 96 veces más alta que la EC_{50} frente al

VIH de tipo silvestre. Después de 48 semanas de tratamiento con Kaletra, efavirenz e inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa, se detectaron ≤ 400 copias/ml del ARN del VIH en plasma en el 93 % (25/27), 73 % (11/15) y 25 % (2/8) de los pacientes que al inicio tenían una reducción de la sensibilidad a lopinavir < 10 veces, 10 a 40 veces y > 40 veces, respectivamente. Además, la respuesta virológica se observó en el 91 % (21/23), 71 % (15/21) y 33 % (2/6) de los pacientes con 0 a 5, 6 y 7 y 8 a 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 Kaletra 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 Kaletra.

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 Kaletra: 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 Kaletra en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. El incremento medio de la CI_{50} 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_{50} 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_{50} 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 Kaletra (en combinación con otros antirretrovirales) sobre determinados marcadores biológicos (niveles en plasma del ARN del VIH y recuento de células T CD4+) han sido investigados en un ensayo controlado de Kaletra de 48 a 360 semanas de duración y en ensayos adicionales de Kaletra de 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 Kaletra (400/100 mg dos veces al día) con nelfinavir (750 mg tres veces al día) más estavudina y lamivudina. El recuento basal medio de células T CD4+ fue de 259 células/mm³ (rango: 2 a 949 células/mm³) y el ARN del VIH-1 plasmático basal medio fue 4,9 log₁₀ copias/ml (rango: 2,6 a 6,8 log₁₀ copias/ml).

Tabla 1

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

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

† p<0,001

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

La respuesta virológica sostenida a Kaletra (en combinación con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucléos(t)idos) también se ha observado en un pequeño ensayo Fase II (M97-720) durante 360 semanas de tratamiento. En un principio se trató a 100 pacientes con Kaletra (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 Kaletra dos veces al día entre las semanas 48 y 72. Treinta y nueve pacientes (39%) abandonaron el estudio, incluyendo 16 (16%) abandonos debidos a acontecimientos adversos, una de las cuales se asoció a muerte. 61 pacientes completaron el ensayo (35 pacientes recibieron las dosis recomendadas de 400 mg/100 mg dos veces al día durante todo el ensayo).

Tabla 2

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

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

Pacientes con tratamiento antirretroviral previo

En el ensayo M97-765 doble ciego y aleatorizado se evaluaron dos dosis de Kaletra (400/100 mg y 400/200 mg ambas dos veces al día) más nevirapina (200 mg dos veces al día) y dos inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos en 70 pacientes pretratados con un inhibidor de proteasa y no tratados previamente con inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos. El recuento inicial medio de células CD4 fue 349 células/mm³ (rango 72 a 807 células/mm³) y el ARN plasmático inicial medio del VIH-1 fue 4,0 log₁₀ copias/ml (rango 2,9 a 5,8 log₁₀ copias/ml).

Tabla 3

Resultados en la semana 24: Estudio M97-765	
	Kaletra 400/100 mg (N=36)
ARN del VIH <400 copias/ml (ITT)*	75%
ARN del VIH <50 copias/ml (ITT)*	58%
Aumento promedio en el recuento de células T CD4+ (células/mm ³) desde el basal	174

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

En el ensayo M98-957 abierto, aleatorizado se evaluaron dos dosis de Kaletra (400/100 mg y 533/133 mg, ambas dos veces al día) más efavirenz (600 mg una vez al día) e inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos en 57 pacientes pretratados con múltiples inhibidores de proteasa y no tratados previamente con inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos. Entre la semana 24 y 48 en los pacientes aleatorizados a la dosis de 400/100 mg se incrementó la dosis a 533/133 mg. El recuento inicial medio de células CD4 fue 220 células/mm³ (rango 13 a 1030 células/mm³).

Tabla 4

Resultados en la semana 48: Estudio M98-957	
	Kaletra 400/100 mg (N=57)
ARN del VIH <400 copias/ml*	65%
Aumento promedio en el recuento de células T CD4+ (células/mm ³) desde el basal	94

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

Uso pediátrico

El ensayo M98-940 fue un estudio abierto de la formulación líquida de Kaletra en 100 pacientes pediátricos naïve (44 %) y con terapia antirretroviral previa (56 %). Ninguno de los pacientes había sido tratado previamente con inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa. Los pacientes se aleatorizaron a los grupos de tratamiento con 230 mg lopinavir/57.5 mg ritonavir por m² o 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir por m². Los pacientes no tratados previamente también recibieron inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa. Los pacientes tratados previamente recibieron nevirapina y hasta dos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa. Se evaluó en cada paciente la seguridad, la

eficacia y el perfil farmacocinético de dos dosis después de 3 semanas de tratamiento. Posteriormente, todos los pacientes continuaron con la dosis de 300/75 mg por m². Los pacientes tenían una edad media de 5 años (rango 6 meses a 12 años), con 14 pacientes menores de 2 años y 6 pacientes de un año o menores. El recuento medio basal de células T CD4⁺ fue 838 células/mm³ y el ARN plasmático inicial medio del VIH-1 fue 4,7 log₁₀ copias/ml.

Tabla 5

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se han evaluado las propiedades farmacocinéticas de lopinavir administrado con ritonavir en adultos voluntarios sanos y en pacientes infectados por el VIH; no se han encontrado diferencias significativas entre los dos grupos. Lopinavir se metaboliza completamente por el CYP3A. Ritonavir inhibe el metabolismo de lopinavir, aumentando, por tanto, los niveles plasmáticos de lopinavir. A lo largo de todos los ensayos, la administración de Kaletra 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 Kaletra se debe a lopinavir.

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

Efecto de los alimentos en la absorción oral: se ha demostrado que las cápsulas blandas y la solución de Kaletra son bioequivalentes en condiciones de no ayuno (comida con un contenido de grasa moderado). La administración de una dosis única de 400/100 mg de Kaletra cápsulas blandas con una comida de contenido moderado de grasa (500 - 682 kcal, 22,7 a 25,1 % procedentes de la grasa) se asoció con un aumento medio del 48 % y 23 % en el AUC y la C_{max} de lopinavir, respectivamente, comparado con los valores obtenidos en condiciones de ayuno. Para Kaletra solución oral, los aumentos correspondientes en el AUC y la C_{max} de lopinavir fueron 80 % y 54 %, respectivamente. La administración de Kaletra con comidas de contenido alto de grasa (872 kcal, 55,8 % procedente de grasa) produjo un aumento de el AUC y la C_{max} de lopinavir de 96 % y 43 %, respectivamente, para cápsulas blandas y de 130 % y 56 %, respectivamente, para la solución oral. Para favorecer la biodisponibilidad y minimizar la variabilidad se debe administrar Kaletra con alimentos.

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 Kaletra dos veces al día y es similar entre voluntarios sanos y pacientes VIH-positivos.

Metabolismo: los experimentos *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indican que lopinavir se metaboliza extensa y principalmente por la vía oxidativa, en el sistema hepático del citocromo P450, casi exclusivamente por la isoenzima CYP3A. Ritonavir es un potente inhibidor del CYP3A que inhibe el metabolismo de lopinavir y, por tanto, aumenta sus niveles plasmáticos. Un ensayo con ¹⁴C-lopinavir en humanos mostró que el 89 % de la radiactividad en plasma después de una dosis única de 400/100 mg de Kaletra 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 ¹⁴C-lopinavir/ritonavir, aproximadamente se puede recuperar en orina y heces el $10,4 \pm 2,3$ % y el $82,6 \pm 2,5$ % de la dosis administrada de ¹⁴C-lopinavir, respectivamente. Se recuperó en orina y heces aproximadamente un 2,2 % y 19,8 % de lopinavir sin metabolizar, respectivamente. Después de administrar dosis múltiples, se excretó por orina menos del 3 % de la dosis de lopinavir sin metabolizar. La semivida de eliminación efectiva (pico a valle) de lopinavir en un intervalo de dosificación de 12 horas fue 5 - 6 horas de media y el aclaramiento aparente (CL/F) de lopinavir administrado por vía oral es 6 a 7 l/h.

Poblaciones especiales

Niños:

Existen datos farmacocinéticos limitados en niños menores de 2 años. Se ha estudiado la farmacocinética de Kaletra 300/75 mg/m² dos veces al día y 230/57,5 mg/m² dos veces al día en un total de 53 pacientes pediátricos en un rango de edad de 6 meses a 12 años. Los valores de los parámetros farmacocinéticos, y medios de lopinavir en el estado estacionario fueron $72,6 \pm 31,1$ microgramos•h/ml para el AUC, $8,2 \pm 2,9$ para la C_{max} y $3,4 \pm 2,1$ microgramos/ml para la C_{min} después de la administración de 230/57,5 mg/m² de Kaletra dos veces al día sin nevirapina (n=12) y $85,8 \pm 36,9$ microgramos•h/ml; $10,0 \pm 3,3$ y $3,6 \pm 3,5$ microgramos/ml, respectivamente, después de la administración de la combinación de 300/75 mg/m² de Kaletra dos veces al día con nevirapina (n=12). Con el régimen de 230/57,5 mg/m² dos veces al día sin nevirapina y el de 300/75 mg/m² dos veces al día con nevirapina se alcanzan unas concentraciones plasmáticas de lopinavir similares a las obtenidas en pacientes adultos que recibieron 400/100 mg dos veces al día sin nevirapina. Kaletra cápsulas blandas y Kaletra solución oral son bioequivalentes cuando se administran con alimentos.

Género, origen étnico y edad:

No se ha estudiado la farmacocinética de Kaletra en ancianos. En pacientes adultos no se han observado diferencias con respecto a la edad y el género. No se han identificado diferencias farmacocinéticas debidas al origen étnico.

Insuficiencia renal:

No se ha estudiado la farmacocinética de Kaletra 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 poikilocitosis 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 cardíacos 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 cardíacas 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 cardíaco; 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 cardíacos 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 cardíacos 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

La solución oral contiene:

etanol (42 % v/v),
jarabe de maíz con alto contenido en fructosa,
propilenglicol,
agua purificada,
glicerol,
povidona,
saborizante magnasweet-110 (mezcla de glicirrinato monoamónico y glicerol),
aroma de vainilla (contiene ácido p-hidroxibenzóico, p-hidroxibenzaldehido, ácido vainillínico, vainillina, heliotropo, etil-vainillina),
aceite de ricino hidrogenado polioxil 40,
saborizante caramelo de algodón (contiene etilmaltol, etilvainillina, acetoina, dihidrocoumarina, propilenglicol),
acesulfame potásico,
sacarina sódica,
cloruro sódico,
aceite de menta,
citrato sódico,
ácido cítrico,
mentol.

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Período de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Conservación durante su uso: si se mantiene fuera de la nevera, no conservar a más de 25°C y desechar el producto no utilizado después de 42 días (6 semanas). Se recomienda anotar en el envase la fecha en la que se ha sacado de la nevera.

Proteger del calor excesivo.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco multi-dosis de polietileno-tereftalato (PET) de color ámbar con una capacidad de 60 ml. Cada embalaje contiene 5 frascos de 60 ml (300 ml).

El embalaje también contiene 5 jeringas de 5 ml con graduaciones de 0,1 ml desde 0 hasta 5 ml (400/100 mg).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN

Abbott Laboratories Limited
Abbott House,
Vanwall Business Park,
Vanwall Road,
Maidenhead,
Berkshire,
SL6 4XE
Reino Unido

8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/172/003

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

Fecha de la primera autorización: 20 de marzo de 2001.

Fecha de la última renovación: 20 de marzo de 2006.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2010

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kaletra 200 /50 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Los comprimidos son amarillos, marcados en relieve con el logo de Abbott y “KA”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Kaletra está indicado para el tratamiento de adultos y niños mayores de 2 años infectados por el VIH-1, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

La experiencia con Kaletra se deriva principalmente de la utilización del producto en pacientes que no habían recibido previamente otra terapia antirretroviral.

La elección de Kaletra 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

Kaletra deber prescribirse por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH.

Los comprimidos de Kaletra se deben tragar enteros, sin masticar, romper o machacar.

Uso en adultos y adolescentes: la dosis habitual recomendada de Kaletra comprimidos es de 400/100 mg (dos comprimidos de 200/50 mg), dos veces al día, administrado con o sin alimentos. En pacientes adultos, en los casos en los que se considera necesario administrar la dosis en una vez al día para el control del paciente, se puede administrar Kaletra comprimidos como 800/200 mg (cuatro comprimidos de 200/50 mg) una vez al día con o sin alimentos. El uso del régimen de una vez al día debe limitarse a aquellos pacientes adultos que tengan muy pocas mutaciones asociadas al inhibidor de la proteasa (IP) (por ej. menos de tres mutaciones de l inhibidor de la proteasa en línea con los resultados del ensayo clínico, para una descripción completa de la población ver sección 5.1) y se debe tener en cuenta el riesgo de una menor sostenibilidad de la supresión virológica (ver sección 5.1) y un riesgo mayor de sufrir diarrea (ver sección 4.8) comparado con la dosis estándar recomendada de dos veces al día. La solución oral está disponible para aquellos pacientes que tengan dificultad al tragar. Para las instrucciones de dosificación de Kaletra solución oral, consultar su ficha técnica.

Uso en pediatría (niños mayores de 2 años): La dosis para adultos de Kaletra comprimidos (400/100 mg dos veces al día) se puede utilizar en niños de 40 kg o más o con una área de superficie corporal (ASC)* mayor de 1,4 m². Para niños de 40 kg o menos o con una área de superficie corporal (ASC)* entre 0,5 y 1,4 m² y capaces de tragar comprimidos, consultar la ficha técnica de Kaletra 100/25 comprimidos. Para niños incapaces de tragar comprimidos, consultar la ficha técnica de Kaletra solución oral. La dosis de Kaletra de una vez al día no ha sido evaluada en pacientes pediátricos.

*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 está recomendado el uso de Kaletra en niños menores de 2 años de edad debido a la falta de suficientes datos de seguridad y eficacia (ver sección 5.1).

Terapia concomitante: Efavirenz o nevirapina.

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

Pauta de Dosificación Pediátrica cuando se administra de forma concomitante con efavirenz o nevirapina	
Área de superficie corporal (m ²)	Dosis (mg) recomendada de lopinavir/ritonavir dos veces al día. La dosis adecuada se puede alcanzar con las dos presentaciones disponibles de Kaletra comprimidos: 100/25 mg y 200/50 mg.*
≥ 0.5 a < 0.8	200/50 mg
≥ 0.8 a < 1.2	300/75 mg
≥ 1.2 a < 1.4	400/100 mg
≥ 1.4	500/125 mg

* Kaletra comprimidos no se debe másticar, romper o machacar.

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

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

4.3 Contraindicaciones

Pacientes con hipersensibilidad conocida a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes con insuficiencia hepática grave.

Kaletra contiene lopinavir y ritonavir, inhibidores ambos de la isoforma CYP3A del P450. Kaletra no debería administrarse conjuntamente con medicamentos cuyo aclaramiento dependa en gran medida del CYP3A y para los que un aumento de las concentraciones plasmáticas esté asociado con efectos graves y/o que supongan una amenaza para la vida. Estos medicamentos incluyen astemizol, terfenadina, midazolam oral (para las precauciones con midazolam parenteral, ver sección 4.5), triazolam, cisaprida, pimozida, amiodarona, alcaloides ergotamínicos (ej: ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina) lovastatina, simvastatina, sildenafilo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (para el uso de sildenafilo en pacientes con disfunción eréctil, ver sección 4.5) y vardenafilo.

Los medicamentos a base de plantas que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) no deben utilizarse mientras se esté tomando lopinavir y ritonavir, debido al riesgo de que reduzcan 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 Kaletra en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Kaletra 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.

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

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

Aumento de lípidos

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

Pancreatitis

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

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

Hiperglucemia

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

Redistribución de la grasa y alteraciones metabólicas

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia), en pacientes con infección por VIH. Actualmente se desconocen las consecuencias de estos acontecimientos a largo plazo. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se ha propuesto como hipótesis una posible conexión entre la lipomatosis visceral y el tratamiento con inhibidores de la proteasa (IPs) y entre la lipoatrofia y el tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTIs). Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores individuales, tales como la edad avanzada, y con factores relacionados con el fármaco, tales como una larga duración del tratamiento antirretroviral y con las alteraciones metabólicas que produce. El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de redistribución de la grasa. Se deben tener en cuenta los niveles de lípidos en suero y de glucosa en sangre. Los trastornos lipídicos deben tratarse según el criterio clínico (ver sección 4.8).

Síndrome de Reconstitución Inmune

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

Osteonecrosis

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

Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Prolongación del intervalo PR

Se ha demostrado que lopinavir/ritonavir produce una prolongación moderada asintomática del intervalo PR en algunos pacientes sanos. Se han notificado raros casos de bloqueo atrioventricular de 2º o 3º 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). Kaletra se debe usar con precaución en estos pacientes (ver sección 5.1).

Interacciones con medicamentos

Kaletra contiene lopinavir y ritonavir, inhibidores ambos de la isoforma CYP3A del P450. Es probable que Kaletra 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).

No se recomienda la combinación de Kaletra 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 Kaletra con rosuvastatina. Si estuviese indicado un tratamiento con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se recomienda la utilización de pravastatina o fluvastatina (ver sección 4.5).

Inhibidores de la PDE5: Hay que tener un especial cuidado cuando se prescriba sildenafil o tadalafil para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciben Kaletra. Cuando se administran estos medicamentos conjuntamente con Kaletra 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 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 Kaletra está contraindicado (ver sección 4.3).

Se debe tener especial precaución cuando se prescribe Kaletra y medicamentos que inducen prolongación del intervalo QT como: clorfeniramina, quinidina, eritromicina y claritromicina. De hecho, Kaletra 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 Kaletra se han registrado efectos cardíacos; por tanto, no se puede descartar que Kaletra produzca potencialmente efectos adversos cardíacos (ver secciones 4.8 y 5.3).

No se recomienda la coadministración de Kaletra y rifampicina. Rifampicina en combinación con Kaletra 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 Kaletra, 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).

Otras

Kaletra no es una cura para la infección por VIH ni para el SIDA. No reduce el riesgo de transmisión del VIH por contacto sexual o contaminación con sangre. Se deben tomar las precauciones apropiadas. Las personas que estén tomando Kaletra pueden aún desarrollar infecciones u otras patologías asociadas con la infección por VIH y SIDA.

No se recomienda el uso concomitante de Kaletra y fluticasona u otros glucocorticoides metabolizados por el CYP3A4, 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)

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Se ha observado *in vivo* que Kaletra induce su propio metabolismo y aumenta la biotransformación de algunos fármacos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 (incluyendo el CYP2C9 y el CYP2C19) y por glucuronidación. Esto podría producir una reducción de las concentraciones plasmáticas de medicamentos que se administran conjuntamente y la consiguiente disminución de su eficacia.

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

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

Tabla de interacciones

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

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

Fármaco administrado conjuntamente, por, área terapéutica	Efectos sobre los niveles del fármaco Media Geométrica del Cambio (%) en AUC, C _{max} , C _{min} Mecanismo de interacción	Recomendaciones clínicas sobre la administración conjunta con Kaletra
Agentes antirretrovirales		
<i>Inhibidores nucleosídicos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTI)</i>		
Estavudina, Lamivudina	Lopinavir: ↔	No es necesario un ajuste de la dosis
Abacavir, Zidovudina	Abacavir, Zidovudina: Kaletra induce la glucuronidación, por lo que puede reducir las concentraciones plasmáticas de zidovudina y abacavir.	Se desconoce la importancia clínica de la reducción de las concentraciones de abacavir y de la zidovudina.

Tenofovir, 300 mg 1vD	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 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 _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Se debe considerar un aumento de la dosis de Kaletra comprimidos a 500/125 mg dos veces al día cuando se administra conjuntamente con efavirenz. Kaletra no se debe administrar en régimen de una vez 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)	
Nevirapina 200 mg 2vD	Lopinavir: Las concentraciones ↓ AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	Se debe considerar un aumento de la dosis de Kaletra comprimidos a 500/125 mg dos veces al día cuando se administra conjuntamente con nevirapina. Kaletra no se debe administrar en régimen de una vez al día cuando se administra conjuntamente con nevirapina.
<i>Administración conjunta con otros inhibidores de la proteasa (IP) del VIH</i>		
Siguiendo las recomendaciones de las guías actuales de tratamiento, no se recomienda la terapia dual con inhibidores de la proteasa.		
Fosamprenavir/ritonavir (700/100 mg 2vD) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2vD) ó Fosamprenavir (1400 mg 2vD) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg 2vD)	Fosamprenavir: Reducción significativa en las concentraciones de amprenavir	La administración de dosis aumentadas de fosamprenavir 1400 mg dos veces al día en combinación con 533/133 mg de lopinavir/ritonavir dos veces al día en pacientes previamente tratados con inhibidores de la proteasa tiene como resultado una mayor incidencia de los efectos adversos gastrointestinales y un aumento de los triglicéridos, sin incrementar la eficacia virológica, cuando se compara con dosis estándar de fosamprenavir/ritonavir. Por lo tanto no se recomienda la administración concomitante de estos medicamentos. Kaletra no se debe administrar en régimen de una vez al día cuando se administra conjuntamente con amprenavir.

Indinavir 600 mg 2vD	Indinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 3,5 veces C _{min} : ↓ (Comparado con 800 mg de indinavir 3vD administrado sólo) Lopinavir: ↔ (partiendo de comparaciones históricas)	No se han establecido las dosis de seguridad y eficacia apropiadas para esta combinación
Nelfinavir	Lopinavir: Las concentraciones ↓	No se han establecido las dosis de seguridad y eficacia apropiadas para esta combinación. Kaletra no se debe administrar en régimen de una vez al día cuando se administra conjuntamente con nelfinavir.
Saquinavir 1000mg 2vD	Saquinavir: ↔	No es necesario un ajuste de la dosis
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg 2vD)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% C _{min} : ↓ 47% C _{max} : ↓ 70%	No se recomienda la administración concomitante con estos medicamentos.
<i>Antiulcerosos</i>		
Omeprazol (40 mg 1vD)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	No es necesario un ajuste de la dosis.
Ranitidina (150 mg dosis única)	Ranitidina: ↔	No es necesario un ajuste de la dosis.
<i>Analgesicos</i>		
Fentanilo	Fentanilo: Aumenta el riesgo de efectos adversos (depresión respiratoria, sedación) debido a una mayor concentración plasmática por el efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A4.	Se recomienda monitorizar cuidadosamente los efectos adversos (especialmente la depresión respiratoria pero también la sedación) cuando se administra fentanilo concomitantemente con Kaletra

<i>Antiarrítmicos</i>		
Digoxina	Digoxina: Se puede producir un aumento en las concentraciones plasmáticas de digoxina debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre la glicoproteína P (gpP). El aumento de los niveles de digoxina puede remitir con el tiempo a medida que la inducción de la Pgp 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 Kaletra y digoxina. Se debe tener especial precaución cuando se prescriba Kaletra 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 Kaletra se produzca un menor incremento de las concentraciones de digoxina del esperado.
Bepiridil, lidocaína sistémica y quinidina	Bepiridil, lidocaína sistémica y quinidina: Las concentraciones pueden incrementarse cuando se administran conjuntamente con Kaletra.	Se debe tener precaución en estos casos y se recomienda una monitorización de las concentraciones terapéuticas del fármaco cuando sea posible.
<i>Antibióticos</i>		
Claritromicina	Claritromicina: Se espera que se produzcan aumentos moderados del AUC de claritromicina debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A.	En pacientes con insuficiencia renal (CrCL <30 ml/min) debe considerarse una reducción de la dosis de claritromicina (ver sección 4.4). Se debe tener precaución al administrar claritromicina con Kaletra en pacientes con insuficiencia renal o hepática.
<i>Anticancerígenos</i>		
La mayoría de los inhibidores de la tirosina quinasa como dasatinib y nilotinib, vincristina, vinblastina	La mayoría de los inhibidores de la tirosina quinasa como dasatinib y nilotinib, y también la vincristina y vinblastina: Riesgo de incremento de efectos adversos debido a una mayor concentración sérica por el efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A4	Monitorizar cuidadosamente la tolerancia a estos fármacos anticancerígenos.
<i>Anticoagulantes</i>		
Warfarina	Warfarina: Las concentraciones pueden verse disminuidas debido a una inducción del CYP2C9.	Se recomienda el control del INR (cociente normalizado internacional).

<i>Anticonvulsivos</i>		
Fenitoína	<p>Fenitoína: Las concentraciones de fenitoína en estado estacionario disminuyeron debido a que Kaletra induce el CYP2C9 y el CYP2C19.</p> <p>Lopinavir: La concentración de Lopinavir puede disminuir ya que la Fenitoína induce el CYP3A.</p>	<p>Se debe actuar con precaución cuando se administra fenitoína con Kaletra.</p> <p>Los niveles de fenitoína deben ser monitorizados cuando se coadministre con lopinavir/ritonavir.</p> <p>Se puede preveer un aumento de la dosis de Kaletra cuando se coadministra con fenitoína. El ajuste de la dosis no ha sido evaluado en la práctica clínica.</p> <p>Kaletra no se debe administrar en régimen de una vez al día cuando se administra conjuntamente con fenitoína.</p>
Carbamazepina y Fenobarbital	<p>Carbamazepina: Pueden aumentar las concentraciones séricas debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A.</p> <p>Lopinavir: La concentración de Lopinavir puede disminuir ya que la Carbamazepina y el Fenobarbital inducen el CYP3A.</p>	<p>Se debe actuar con precaución cuando se administra carbamazepina o fenobarbital con Kaletra.</p> <p>Los niveles de carbamazepina y de fenobarbital deben ser monitorizados cuando se coadministre con lopinavir/ritonavir.</p> <p>Se puede preveer un aumento de la dosis de Kaletra cuando se coadministra con carbamazepina o fenobarbital. El ajuste de la dosis no ha sido evaluado en la práctica clínica.</p> <p>Kaletra no se debe administrar en régimen de una vez al día cuando se administra conjuntamente con carbamazepina y fenobarbital.</p>
<i>Antidepresivos y Ansiolíticos</i>		
Trazodona en dosis única (Ritonavir, 200 mg 2vD)	<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 Kaletra sobre el CYP3A.</p>	<p>No se recomiendan dosis altas de ketoconazol e itraconazol (> 200 mg/día).</p>

Voriconazol:	Voriconazol: Las concentraciones pueden reducirse	Se debe evitar la administración conjunta de voriconazol y dosis bajas de ritonavir (100 mg 2vD), como la contenida en Kaletra, a menos que la evaluación del balance beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol.
<i>Antimicobacterianos</i>		
Rifabutin, 150 mg 1vD	Rifabutin (la sustancia padre y el metabolito activo 25-O-desacetilado): AUC: ↑ 5,7 veces C _{max} : ↑ 3,5 veces	Teniendo en cuenta estos datos, se recomienda una reducción del 75 % de la dosis de rifabutin (ej.: 150 mg en días alternos o 3 veces por semana) cuando se administra con Kaletra. Puede ser necesaria una reducción adicional.
Rifampicina	Lopinavir: Se han observado importantes disminuciones de la concentración debido al efecto inductor de la Rifampicina sobre el CYP3A.	No se recomienda la coadministración de Kaletra 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 Kaletra 400 mg/400 mg (ej.: Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) dos veces al día permitió compensar el efecto inductor de rifampicina sobre CYP3A4. Sin embargo, este ajuste de dosis podría asociarse a elevaciones de ALT/AST y un aumento de trastornos gastrointestinales. 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 Kaletra 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 Kaletra una vez iniciado el tratamiento con rifampicina (ver sección 4.4).

<i>Benzodiacepinas</i>		
Midazolam	<p>Midazolam oral: AUC: ↑ 13 veces</p> <p>Midazolam parenteral: AUC: ↑ 4 veces Debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A</p>	No se debe coadministrar Kaletra y midazolam oral (ver sección 4.3) y se debe tener precaución al coadministrar Kaletra con midazolam parenteral. Si se coadministra Kaletra 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.
<i>Bloqueantes de los canales del calcio</i>		
Felodipino, Nifedipino y Nicardipino	Felodipino, Nifedipino y Nicardipino: Las concentraciones pueden aumentar debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A.	Cuando estos fármacos se administran conjuntamente con Kaletra, se recomienda una monitorización terapéutica y de las reacciones adversas
<i>Corticosteroides</i>		
Dexametasona	Lopinavir: La concentración de Lopinavir puede disminuir ya que la Dexametasona induce el CYP3A.	Cuando estos fármacos se administran conjuntamente con Kaletra, se recomienda una monitorización clínica y de eficacia antiviral.

<p>Propionato de fluticasona, 50 µg intranasal 4 veces al día</p> <p>(100 mg de Ritonavir 2vD)</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 la budesonida. Por consiguiente, no se recomienda la administración concomitante de Kaletra 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>Disfunción eréctil, Inhibidores de la fosfodiesterasa</i></p>		
<p>Tadalafilo</p>	<p>Tadalafilo: AUC: ↑ 2 veces Debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A</p>	<p>Se debe tener especial precaución e intensificar la monitorización de las reacciones adversas que incluyen hipotensión, síncope, alteraciones en la visión y</p>

Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11 veces Debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A	erección prolongada cuando se prescriban sildenafil o tadalafil en pacientes que están tomando Kaletra (ver sección 4.4). Cuando se administra conjuntamente sildenafil con Kaletra, la dosis de sildenafil no debe exceder, en ningún caso, los 25 mg en 48 horas y la dosis de tadalafil administrada conjuntamente con Kaletra no debe exceder los 10 mg cada 72 horas. La coadministración de Kaletra con sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar está contraindicada. (ver sección 4.3)
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49 veces Debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A	El uso combinado de vardenafil con Kaletra está contraindicado (ver sección 4.3).
<i>Productos a base de plantas</i>		
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinavir: La concentración de Lopinavir puede disminuir ya que las preparaciones a base de plantas que contengan hierba de San Juan inducen el CYP3A.	Los medicamentos a base de plantas que contengan hierba de San Juan no se deben combinar con lopinavir y ritonavir. Si un paciente ya está tomando hierba de San Juan, se debe interrumpir la administración de hierba de San Juan y, si es posible, determinar la carga viral. Los niveles de lopinavir y ritonavir pueden aumentar tras interrumpir la administración de la hierba de San Juan. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de Kaletra. 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 Kaletra con seguridad dos semanas después de dejar el uso de la Hierba de San Juan.

<i>Immunosupresores</i>		
Ciclosporina, Sirolimus (rapamicina) y Tacrolimus	Ciclosporina, sirolimus (rapamicina) y tacrolimus: Las concentraciones pueden aumentar debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A.	Se recomienda una monitorización más frecuente de las concentraciones terapéuticas de estos fármacos hasta que se hayan estabilizado sus niveles plasmáticos.
<i>Agentes antilipemiantes</i>		
Lovastatina y Simvastatina	Lovastatina y Simvastatina: Las concentraciones pueden aumentar notablemente debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A.	Dado que el aumento de las concentraciones de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa puede producir miopatía, incluyendo rabdomiolisis, la combinación de estos agentes con Kaletra está contraindicado (ver sección 4.3)
Atorvastatina	Atorvastatina: AUC: ↑ 5,9 veces C _{max} : ↑ 4,7 veces Debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A	No se recomienda el uso combinado de Kaletra con atorvastatina. Si el uso de atorvastatina se considera estrictamente necesario, se debe administrar la dosis más baja posible de atorvastatina con una estrecha monitorización (ver sección 4.4)
Rosuvastatina, 20 mg 1vD	Rosuvastatina: AUC: ↑ 2 veces C _{max} : ↑ 5 veces Dado que la rosuvastatina es débilmente metabolizada por el CYP3A4, se observó un incremento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina. El mecanismo de esta interacción puede ser el resultado de la inhibición de las proteínas de transporte.	Se debe tener especial cuidado y considerar una reducción de la dosis cuando se coadministre Kaletra con rosuvastatina. (ver sección 4.4)
Fluvastatina o Pravastatina	Fluvastatina, Pravastatina: No se espera interacciones clínicamente relevantes. La pravastatina no se metaboliza por el CYP450. La fluvastatina se metaboliza parcialmente por el CYP2C9.	Se recomienda utilizar pravastatina o fluvastatina si está indicado un tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa.
<i>Opioides</i>		
Buprenorfina, 16 mg 1vD	Buprenorfina: ↔	No es necesario un ajuste de dosis
Metadona	Metadona: ↓	Se recomienda monitorizar las concentraciones de metadona en plasma

<i>Anticonceptivos orales</i>		
Etinilestradiol	Etinilestradiol: ↓	En caso de administración conjunta de Kaletra 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 _{max} ↓ ~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>Otros productos medicinales</i>		
Basándose en los perfiles metabólicos conocidos, no se espera que se produzcan interacciones clínicamente significativas entre Kaletra y dapsona, trimetoprim/sulfametoxazol, azitromicina o fluconazol.		

4.6 Embarazo y lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización de Kaletra en mujeres embarazadas. Los ensayos en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Kaletra no debe utilizarse durante el embarazo salvo que sea claramente necesario.

Los ensayos en ratas han revelado que lopinavir se excreta en la leche. No se sabe si este medicamento se excreta en la leche humana. Las mujeres infectadas con VIH no deben dar el pecho, bajo ninguna circunstancia, para evitar la transmisión del VIH.

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 Kaletra (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Kaletra se ha investigado en más de 2.600 pacientes en los ensayos clínicos de Fase II-IV, de los cuales más de 700 recibieron una dosis de 800/200 mg (6 cápsulas ó 4 comprimidos) una vez al día. En algunos ensayos, Kaletra 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 Kaletra durante los ensayos clínicos fueron diarrea, náuseas, vómitos, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Al principio del

tratamiento pueden aparecer diarrea, náuseas y vómitos pueden ocurrir al inicio del tratamiento, mientras que más adelante pueden desarrollarse hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Los acontecimientos adversos durante el tratamiento dieron lugar al abandono prematuro del 7% de los sujetos de los estudios en fase II-IV.

Es importante tener en cuenta que se han notificado casos de pancreatitis en pacientes tratados con Kaletra, incluyendo aquellos que desarrollaron hipertrigliceridemia. Además, se han notificado casos raros de prolongación del intervalo PR durante el tratamiento con Kaletra (ver sección 4.4: secciones pancreatitis y aumento de lípidos).

b. Lista tabulada de reacciones adversas

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

La seguridad de Kaletra se ha investigado en más de 2.600 pacientes en ensayos clínicos en fase II-IV, de los cuales 700 han recibido una dosis de 800/200 mg (6 cápsulas ó 4 comprimidos) una vez al día. En algunos estudios, Kaletra se administró en combinación con efavirenz y nevirapina, junto con ITIN.

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 $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Los acontecimientos clasificados como “Desconocidos” 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 Reconstitución 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 anómalos, disminución de la libido.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea (incluyendo migrañas), neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), mareos, insomnio
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular, convulsiones, disgeusia, ageusia, 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, 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.
	Desconocidos	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
	Desconocidos	Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Mialgia, dolor músculoesquelético incluyendo artralgia, dolor de espalda y trastornos musculares como debilidad y espasmos
	Poco frecuentes	Rabdomiolisis, osteonecrosis
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Disminución del aclaramiento de creatinina, nefritis, hematuria.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Disfunción eréctil, alteraciones menstruales, -amenorrea, menorragia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga, incluyendo astenia

1 Ver sección 4.4: pancreatitis y lípidos

c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

Se ha notificado un aumento de la CPK, mialgia, miositis y, raramente, rabdomiólisis con inhibidores de la proteasa, particularmente en combinación con inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos.

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

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

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

4.9 Sobredosis

Hasta la fecha, la experiencia de sobredosis aguda de Kaletra 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 Kaletra. El tratamiento de la sobredosis de Kaletra debe consistir en medidas de soporte generales, incluyendo la monitorización de las constantes vitales y observación del estado clínico del paciente. En el caso de que estuviera indicado, la eliminación de la fracción no absorbida de principios activos se puede hacer por emesis o lavado gástrico. La administración de carbón activo puede utilizarse para ayudar a eliminar el principio activo no absorbido. Como Kaletra 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: Inhibidores de la proteasa. Código ATC: J05AE06

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

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

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

Actividad antiviral in vitro: se evaluó la actividad antiviral *in vitro* de lopinavir frente a las cepas clínicas y de laboratorio de VIH en líneas celulares linfoblásticas infectadas de forma aguda y en linfocitos de sangre periférica, respectivamente. En ausencia de suero humano, la concentración inhibitoria CI_{50} media de lopinavir frente a cinco cepas diferentes de 1 VIH-1 de laboratorio fue 19 nM. En ausencia y presencia

de suero humano al 50 %, la CI_{50} media de lopinavir frente a VIH-1_{IIIB} 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 Kaletra. Los análisis genotípico y fenotípico de los virus seleccionados en estos países sugieren que la presencia de ritonavir, a estas concentraciones, no influye de forma determinable sobre la selección de virus resistentes a lopinavir. Globalmente, la caracterización *in vitro* de la resistencia fenotípica cruzada entre lopinavir y otros inhibidores de la proteasa sugiere que la disminución de la sensibilidad a lopinavir está estrechamente relacionada con la disminución de sensibilidad a ritonavir e indinavir, pero no con la disminución de sensibilidad a amprenavir, saquinavir y nelfinavir.

Análisis de pacientes no tratados previamente con antirretrovirales (naïve)

En estudios clínicos con un número limitado de cepas analizadas, no se ha observado selección de resistencia a lopinavir en pacientes sin tratamiento previo y que no tenían resistencia significativa a inhibidor de la proteasa en la situación basal. Ver la descripción mas detallada delos 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 Kaletra 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 y 5, 6 y 7 y 8 a 10 mutaciones en las posiciones de aminoácidos anteriores fue 0,8; 2,7; 13,5 y 44,0 veces más alta que la EC_{50} 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 rebrotes de la carga viral tratados previamente con inhibidores de la proteasa que estaban en tratamiento con Kaletra 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 rebrotes de la carga viral durante el tratamiento con Kaletra.

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 Kaletra 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 Kaletra, 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_{50} de lopinavir frente a 56 aislados del virus basal fue desde 0,6 hasta 96 veces más alta que la EC_{50} frente al VIH de tipo silvestre. Después de 48 semanas de tratamiento con Kaletra, efavirenz e inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa, se detectaron ≤ 400 copias/ml del ARN del VIH en plasma en el 93 % (25/27), 73 % (11/15) y 25 % (2/8) de los pacientes que al inicio tenían una reducción de la sensibilidad a lopinavir < 10 veces, 10 a 40 veces y > 40 veces, respectivamente. Además, la respuesta virológica se observó en el 91 % (21/23), 71 % (15/21) y 33 % (2/6) de los pacientes con 0 a 5, 6 y 7 y 8 a 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 Kaletra 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 Kaletra.

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 Kaletra: 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 Kaletra en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. El incremento medio de la CI_{50} 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_{50} 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_{50} 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 Kaletra (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 Kaletra 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 Kaletra (400/100 mg dos veces al día) con nelfinavir (750 mg tres veces al día) más estavudina y lamivudina. El recuento basal medio de células T CD4+ fue de 259 células/mm³ (rango: 2 a 949 células/mm³) y el ARN del VIH-1 plasmático basal medio fue 4,9 log₁₀ copias/ml (rango: 2,6 a 6,8 log₁₀ copias/ml).

Tabla 1

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

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

† p<0,001

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

El estudio M05-730 era un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, abierto, que comparaba el tratamiento con Kaletra 800/200 mg. una vez al día junto con tenofovir DF y emtricitabina con el tratamiento con Kaletra 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 Kaletra y tenofovir (ver la sección 4.5), los resultados de este estudio podrían no ser estrictamente extrapolables cuando se usan otros regímenes con Kaletra. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir bien Kaletra 800/200 mg una vez al día (n = 333) o bien Kaletra 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/mm³ (rango 20 a 775 células/mm³) y el ARN plasmático basal medio del VIH-1 fue 5,0 log₁₀ copias/ml (rango 1,7 a 7,0 log₁₀ copias/ml).

Tabla 2

Respuesta virológica de los sujetos del estudio a la semana 48 y 96						
	Semana 48			Semana 96		
	1vD	2vD	Diferencia (95% CI)	1vD	2vD	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)
Aumento promedio en el recuento de células CD4+ (células/mm ³) desde el basal	186	198		238	254	

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

La respuesta virológica sostenida a Kaletra [en combinación con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleós(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 Kaletra (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 Kaletra 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

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

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

Pacientes con tratamiento antirretroviral previo

En el ensayo M06-802 abierto, aleatorizado se compararon la seguridad, tolerancia y la actividad antiviral del régimen de una vez al día y del régimen de dos veces al día de lopinavir/ritonavir comprimidos en 599 sujetos con una carga viral detectable mientras tomaban su terapia antiviral habitual. Los pacientes no habían sido tratados previamente con lopinavir/ritonavir. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir bien lopinavir/ritonavir 800/200 mg una vez al día (n = 300) o bien lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día (n = 299). A los pacientes se les administró al menos 2

nucleósidos/nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa elegidos por el investigador. Los pacientes incluidos tenían una experiencia moderada con IP, con más de la mitad de los pacientes sin ser tratados previamente con IP y alrededor del 80% de los pacientes presentaban una cepa vírica con menos de 3 mutaciones para IP. La edad media de los pacientes incluidos fue de 41 años (rango: 21 a 73); el 51% eran caucásicos, y el 66% eran hombres. El recuento basal medio de células CD4+ fue 254 céls/mm³ (rango 4 a 952 céls/mm³) y el ARN plasmático basal medio del VIH-1 fue 4,3 log₁₀ copias/ml (rango 1,7 a 6,6 log₁₀ copias/ml). Alrededor del 85% de los pacientes tenían una carga viral de <100.000 copias/ml.

Tabla 4

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

En la semana 48, los resultados de las pruebas de resistencia genotípica estaban disponibles de 75 pacientes en el grupo 1vD y 75 pacientes del grupo 2vD que tuvieron una respuesta virológica incompleta. En el grupo 1vD, 6/75 (8%) pacientes presentaron nuevas mutaciones primarias del inhibidor de la proteasa (codones 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90), al igual que 12/77 (16%) pacientes del grupo 2vD

Uso pediátrico

El ensayo M98-940 fue un estudio abierto de la formulación líquida de Kaletra en 100 pacientes pediátricos naïve (44 %) y con terapia antirretroviral previa (56 %). Ninguno de los pacientes había sido tratado previamente con inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa. Los pacientes se aleatorizaron a los grupos de tratamiento con 230 mg lopinavir/57.5 mg ritonavir por m² o 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir por m². Los pacientes no tratados previamente también recibieron inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa. Los pacientes tratados previamente recibieron nevirapina y hasta dos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa. Se evaluó en cada paciente la seguridad, la eficacia y el perfil farmacocinético de dos dosis después de 3 semanas de tratamiento. Posteriormente, todos los pacientes continuaron con la dosis de 300/75 mg por m². Los pacientes tenían una edad media de 5 años (rango 6 meses a 12 años), con 14 pacientes menores de 2 años y 6 pacientes de un año o menores. El recuento medio basal de células T CD4+ fue 838 células/mm³ y el ARN plasmático inicial medio del VIH-1 fue 4,7 log₁₀ copias/ml.

Tabla 5

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se han evaluado las propiedades farmacocinéticas de lopinavir administrado con ritonavir en adultos voluntarios sanos y en pacientes infectados por el VIH; no se han encontrado diferencias significativas entre los dos grupos. Lopinavir se metaboliza completamente por el CYP3A. Ritonavir inhibe el metabolismo de lopinavir, aumentando, por tanto, los niveles plasmáticos de lopinavir. A lo largo de todos los ensayos, la administración de Kaletra 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 Kaletra se debe a lopinavir.

Absorción: dosis múltiples de 400/100 mg de Kaletra 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 Kaletra 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 AUCinf. Por tanto, Kaletra comprimidos se puede tomar con o sin alimentos. Kaletra comprimidos también mostró una menor variabilidad farmacocinética bajo todas las condiciones de ingesta de alimentos respecto a Kaletra 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 Kaletra dos veces al día y es similar entre voluntarios sanos y pacientes VIH-positivos.

Metabolismo: los experimentos *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indican que lopinavir se metaboliza extensa y principalmente por la vía oxidativa, en el sistema hepático del citocromo P450, casi exclusivamente por la isoenzima CYP3A. Ritonavir es un potente inhibidor del CYP3A que inhibe el metabolismo de lopinavir y, por tanto, aumenta sus niveles plasmáticos. Un ensayo con ¹⁴C-lopinavir en humanos mostró que el 89 % de la radiactividad en plasma después de una dosis única de 400/100 mg de Kaletra 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 ¹⁴C-lopinavir/ritonavir, aproximadamente se puede recuperar en orina y heces el $10,4 \pm 2,3$ % y el $82,6 \pm 2,5$ % de la dosis administrada de ¹⁴C-lopinavir, respectivamente. Se recuperó en orina y heces aproximadamente un 2,2 % y 19,8 % de lopinavir sin metabolizar, respectivamente. Después de administrar dosis múltiples, se excretó por orina menos del 3 % de la dosis de lopinavir sin metabolizar. La semivida de eliminación efectiva (pico a valle) de lopinavir en un intervalo de dosificación de 12 horas fue 5 - 6 horas de media y el aclaramiento aparente (CL/F) de lopinavir administrado por vía oral es 6 a 7 l/h.

Dosis una vez al día: Se ha evaluado la farmacocinética de la dosis de una vez al día de Kaletra en pacientes infectados por el VIH sin tratamiento previo con antirretrovirales. Se administró 800/200 mg de Kaletra 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 Kaletra 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_{\max}) de $14,8 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$, que tuvo lugar aproximadamente 6 horas después de la administración. La media de la concentración valle en el estado estacionario previo a la dosis matinal fue $5,5 \pm 5,4$ $\mu\text{g/ml}$. La AUC media de lopinavir sobre un intervalo de administración de 24 horas fue $206,5 \pm 89,7$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

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

Poblaciones especiales

Niños:

Existen datos farmacocinéticos limitados en niños menores de 2 años. Se ha estudiado la farmacocinética de Kaletra solución oral 300/75 mg/m² dos veces al día y 230/57,5 mg/m² dos veces al día en un total de 53 pacientes pediátricos en total en un rango de edad de 6 meses a 12 años. Los valores de los parámetros farmacocinéticos, y medios de lopinavir en el estado estacionario fueron $72,6 \pm 31,1$ microgramos•h/ml para el AUC, $8,2 \pm 2,9$ para la C_{\max} y $3,4 \pm 2,1$ microgramos/ml para la C_{\min} después de la administración de 230/57,5 mg/m² de Kaletra dos veces al día sin nevirapina (n=12) y $85,8 \pm 36,9$ microgramos•h/ml; $10,0 \pm 3,3$ y $3,6 \pm 3,5$ microgramos/ml, respectivamente, después de la administración de la combinación de 300/75 mg/m² de Kaletra dos veces al día con nevirapina (n=12). Con el régimen de 230/57,5 mg/m² dos veces al día sin nevirapina y el de 300/75 mg/m² dos veces al día con nevirapina se alcanzan unas concentraciones plasmáticas de lopinavir similares a las obtenidas en pacientes adultos que recibieron 400/100 mg dos veces al día sin nevirapina. Kaletra una vez al día no ha sido evaluado en pacientes pediátricos.

Género, origen étnico y edad:

No se ha estudiado la farmacocinética de Kaletra en ancianos. En pacientes adultos no se han observado diferencias con respecto a la edad y el género. No se han identificado diferencias farmacocinéticas debidas al origen étnico.

Insuficiencia renal:

No se ha estudiado la farmacocinética de Kaletra 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 poikilocitosis 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
Laurato de sorbitán
Sílice coloidal anhidra
Estearil fumarato de sodio

Cubierta pelicular:

Hipromelosa
Dióxido de titanio
Macrogol tipo 400 (Polietilenglicol 400)
Hidroxipropil-celulosa
Talco
Sílice coloidal anhidra
Macrogol tipo 3350 (Polietilenglicol 3350)
Óxido de hierro amarillo E-172
Polisorbato 80

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Período de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapón de propileno. Cada frasco contiene 120 comprimidos.

Dos tamaños de envase disponibles:

- Un frasco de 120 comprimidos
- 3 frascos de 120 comprimidos (360 comprimidos).

Blíster de lámina de PVC/ fluoropolímero.

Dos tamaños de envase disponibles:

- 1 estuche que contiene 10 blísteres. Cada blister contiene 12 comprimidos recubiertos con película (120 comprimidos).
- 3 estuches que contienen 5 blísteres. Cada blister contiene 8 comprimidos recubiertos con película (40 comprimidos). Cada envase contiene 3 estuches (120 comprimidos).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Instrucciones de uso, manipulación y eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Abbott Laboratories Limited
Abbott House,
Vanwall Business Park,
Vanwall Road,
Maidenhead,
Berkshire,
SL6 4XE
Reino Unido

8. NÚMEROS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/172/004
EU/1/01/172/005
EU/1/01/172/007
EU/1/01/172/008

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

Fecha de la primera autorización: 20 de Marzo de 2001
Fecha de la renovación: 20 de marzo de 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2010

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kaletra 100 mg /25 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de lopinavir junto con 25 mg de ritonavir que actúa como potenciador farmacocinético.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Los comprimidos son de color amarillo pálido, con el logo de Abbott y las letras “KC” marcadas en relieve.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Kaletra está indicado para el tratamiento de niños mayores de 2 años y adultos infectados por VIH-1, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

La experiencia con Kaletra se deriva principalmente de la utilización del producto en pacientes que no habían recibido previamente otra terapia antirretroviral..

La elección de Kaletra 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

Kaletra debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH.

Los comprimidos de Kaletra se deben tragar enteros y no masticarlos, romperlos o machacarlos.

Uso en adultos y adolescentes: la dosis habitual recomendada de Kaletra comprimidos es de 400/100 mg (dos comprimidos de 200/50 mg), dos veces al día tomados con o sin alimentos. En pacientes adultos I, 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 Kaletra comprimidos como 800/200 mg (cuatro comprimidos de 200/50 mg) una vez al día con o sin alimentos. El uso del régimen de una vez al día debe limitarse a aquellos pacientes adultos que tengan muy pocas mutaciones asociadas al inhibidor de la proteasa (IP) (por ej. menos de tres mutaciones de I 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 para tragar. Para las instrucciones de dosificación de Kaletra solución oral, consultar su ficha técnica.

Uso en pediatría (niños mayores de 2 años): La dosis para adultos de Kaletra comprimidos (400/100 mg dos veces al día) se puede utilizar en niños de 40 kg o más o con un área de superficie corporal (ASC)* mayor de 1,4 m². Para niños de 40 kg o menos o con un área de superficie corporal (ASC)* entre 0,5 y 1,4 m² y capaces de tragar comprimidos, consultar las tablas de dosificación incluidas a continuación. Para niños que no pueden tragar comprimidos consultar la ficha técnica de Kaletra solución oral. La dosis de Kaletra de una vez al día no ha sido evaluada en pacientes pediátricos.

Debe evaluarse la capacidad de los bebés y niños pequeños para tragar comprimidos intactos antes de prescribir Kaletra 100/25 mg comprimidos. Si el niño no es capaz de tragar un comprimido de Kaletra, se debe prescribir la formulación en solución oral.

La siguiente tabla contiene la pauta de dosificación de Kaletra 100/25 mg comprimidos en función del ASC.

<u>Pauta de dosificación pediátrica.</u>	
Área de superficie corporal (m ²)	Número recomendado de comprimidos de 100 mg/25 mg tomados dos veces al día.
≥ 0,5 a < 0,9	2 comprimidos (200/50 mg)
≥ 0,9 a < 1,4	3 comprimidos (300/75 mg)
≥ 1,4	4 comprimidos (400/100 mg)

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

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

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

Niños menores de 2 años: Kaletra no está recomendado para uso en niños menores de 2 años de edad debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia (ver sección 5.1).

Terapia concomitante: Efavirenz o nevirapina.

La siguiente tabla contiene la pauta de dosificación según el ASC para Kaletra 100 mg/25 mg cuando se usa en combinación con efavirenz o nevirapina en niños.

<u>Pauta de Dosificación Pediátrica cuando se administra de forma concomitante con efavirenz o nevirapina.</u>	
Área de superficie corporal (m ²)	Número recomendado de comprimidos de 100 mg/25 mg tomados dos veces al día.
≥ 0,5 to < 0,8	2 comprimidos (200/50 mg)
≥ 0,8 to < 1,2	3 comprimidos (300/75 mg)
≥ 1,2 a < 1.4	4 comprimidos (400/100 mg)
≥ 1.4	5 comprimidos (500/125 mg)

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

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. Kaletra no debe administrarse a estos pacientes (ver sección 4.3).

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

4.3 Contraindicaciones

Pacientes con hipersensibilidad conocida a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Pacientes con insuficiencia hepática grave.

Kaletra contiene lopinavir y ritonavir, inhibidores ambos de la isoforma CYP3A del P450. Kaletra no debería administrarse conjuntamente con medicamentos cuyo aclaramiento dependa en gran medida del CYP3A y para los que un aumento de las concentraciones plasmáticas esté asociado con efectos graves y/o que supongan una amenaza para la vida. Estos medicamentos incluyen astemizol, terfenadina, midazolam oral (para las precauciones con midazolam parenteral, ver sección 4.5), triazolam, cisaprida, pimozida, amiodarona, alcaloides ergotamínicos (ej: ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina) lovastatina, simvastatina, sildenafilo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (para el uso de sildenafilo en pacientes con disfunción eréctil, ver sección 4.5) y vardenafilo.

Los medicamentos a base de plantas que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) no deben utilizarse mientras se esté tomando lopinavir y ritonavir, debido al riesgo de que reduzcan 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 Kaletra en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Kaletra 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.

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

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

Aumento de lípidos

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

Pancreatitis

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

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

Hiperglucemia

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

Redistribución de la grasa y alteraciones metabólicas

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia), en pacientes con infección por VIH. Actualmente se desconocen las consecuencias de estos acontecimientos a largo plazo. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se ha propuesto como hipótesis una posible conexión entre la lipomatosis visceral y el tratamiento con inhibidores de la proteasa (IPs) y entre la lipoatrofia y el tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTIs). Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores individuales, tales como la edad avanzada, y con factores relacionados con el fármaco, tales como una larga duración del tratamiento antirretroviral y con las alteraciones metabólicas que produce. El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de redistribución de la grasa. Se deben tener en cuenta los niveles de lípidos en suero y de glucosa en sangre. Los trastornos lipídicos deben tratarse según el criterio clínico (ver sección 4.8).

Síndrome de Reconstitución Inmune

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

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, 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 3º 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 (como verapamilo o atazanavir). Kaletra se debe usar con precaución en estos pacientes (ver sección 5.1).

Interacciones con medicamentos

Kaletra contiene lopinavir y ritonavir, inhibidores ambos de la isoforma CYP3A del P450. Es probable que Kaletra 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).

. No se recomienda la combinación de Kaletra 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 Kaletra con rosuvastatina. Si estuviese indicado un tratamiento con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se recomienda la utilización de pravastatina o fluvastatina (ver sección 4.5).

Inhibidores de la PDE5: Hay que tener un especial cuidado cuando se prescriba sildenafil o tadalafil para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciben Kaletra. Cuando se administran estos medicamentos conjuntamente con Kaletra 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 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 Kaletra está contraindicado (ver sección 4.3).

Se debe tener especial precaución cuando se prescribe Kaletra y medicamentos que inducen prolongación del intervalo QT como: clorfeniramina, quinidina, eritromicina y claritromicina. De hecho, Kaletra 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 Kaletra se han registrado efectos cardíacos; por tanto, no se puede descartar que Kaletra produzca potencialmente efectos adversos cardíacos (ver secciones 4.8 y 5.3).

No se recomienda la coadministración de Kaletra y rifampicina. Rifampicina en combinación con Kaletra 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 Kaletra, 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).

Otras

Kaletra no cura la infección por VIH o SIDA. No reduce el riesgo de transmisión del VIH por contacto sexual o contaminación con sangre. Se deben tomar las precauciones apropiadas. Las personas que estén tomando Kaletra pueden aún desarrollar infecciones u otras patologías asociadas con la infección por VIH y SIDA.

No se recomienda el uso concomitante de Kaletra y fluticasona u otros glucocorticoides metabolizados por el CYP3A4, 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).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Se ha observado *in vivo* que Kaletra induce su propio metabolismo y aumenta la biotransformación de algunos fármacos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 (incluyendo el CYP2C9 y el CYP2C19) y por glucuronidación. Esto podría producir una reducción de las concentraciones plasmáticas de medicamentos que se administran conjuntamente y la consiguiente disminución de su eficacia.

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

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

Tabla de interacciones

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

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

Fármaco administrado conjuntamente, por, área terapéutica	Efectos sobre los niveles del fármaco Media Geométrica del Cambio (%) en AUC, C_{max}, C_{min} Mecanismo de interacción	Recomendaciones clínicas sobre la administración conjunta con Kaletra
Agentes antirretrovirales		
<i>Inhibidores nucleosídicos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTI)</i>		
Estavudina, Lamivudina	Lopinavir: ↔	No es necesario un ajuste de la dosis
Abacavir, Zidovudina	Abacavir, Zidovudina: Kaletra induce la glucuronidación, por lo que puede reducir las concentraciones plasmáticas de zidovudina y abacavir.	Se desconoce la importancia clínica de la reducción de las concentraciones de abacavir y de la zidovudina.
Tenofovir, 300 mg 1vD	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 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 _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Se debe considerar un aumento de la dosis de Kaletra comprimidos a 500/125 mg dos veces al día cuando se administra conjuntamente con efavirenz. Kaletra no se debe administrar en régimen de una vez 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)	
Nevirapina 200 mg 2vD	Lopinavir: Las concentraciones ↓ AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	Se debe considerar un aumento de la dosis de Kaletra comprimidos a 500/125 mg dos veces al día cuando se administra conjuntamente con nevirapina. Kaletra no se debe administrar en régimen de una vez al día cuando se administra conjuntamente con nevirapina.
<i>Administración conjunta con otros inhibidores de la proteasa (IP) del VIH</i>		
Siguiendo las recomendaciones de las guías actuales de tratamiento, no se recomienda la terapia dual con inhibidores de la proteasa.		
Fosamprenavir/ritonavir (700/100 mg 2vD) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2vD) ó Fosamprenavir (1400 mg 2vD) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg 2vD)	Fosamprenavir: Reducción significativa en las concentraciones de amprenavir	La administración de dosis aumentadas de fosamprenavir 1400 mg dos veces al día en combinación con 533/133 mg de lopinavir/ritonavir dos veces al día en pacientes previamente tratados con inhibidores de la proteasa tiene como resultado una mayor incidencia de los efectos adversos gastrointestinales y un aumento de los triglicéridos, sin incrementar la eficacia virológica, cuando se compara con dosis estándar de fosamprenavir/ritonavir. Por lo tanto no se recomienda la administración concomitante de estos medicamentos. Kaletra no se debe administrar en régimen de una vez al día cuando se administra conjuntamente con amprenavir.

Indinavir 600 mg 2vD	Indinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 3,5 veces C _{min} : ↓ (Comparado con 800 mg de indinavir 3vD administrado sólo) Lopinavir: ↔ (partiendo de comparaciones históricas)	No se han establecido las dosis de seguridad y eficacia apropiadas para esta combinación
Nelfinavir	Lopinavir: Las concentraciones ↓	No se han establecido las dosis de seguridad y eficacia apropiadas para esta combinación. Kaletra no se debe administrar en régimen de una vez al día cuando se administra conjuntamente con nelfinavir.
Saquinavir 1000mg 2vD	Saquinavir: ↔	No es necesario un ajuste de la dosis
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg 2vD)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% C _{min} : ↓ 47% C _{max} : ↓ 70%	No se recomienda la administración concomitante con estos medicamentos.
<i>Antiulcerosos</i>		
Omeprazol (40 mg 1vD)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	No es necesario un ajuste de la dosis.
Ranitidina (150 mg dosis única)	Ranitidina: ↔	No es necesario un ajuste de la dosis.
<i>Analgésicos</i>		
Fentanilo	Fentanilo: Aumenta el riesgo de efectos adversos (depresión respiratoria, sedación) debido a una mayor concentración plasmática por el efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A4.	Se recomienda una monitorización de los efectos adversos (especialmente la depresión respiratoria pero también la sedación) cuando se administra fentanilo concomitantemente con Kaletra
<i>Antiarrítmicos</i>		
Digoxina	Digoxina: Se puede producir un aumento en las concentraciones plasmáticas de digoxina debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre la glicoproteína P (gpP). El aumento de los niveles de digoxina puede remitir con el tiempo a medida que la inducción de la Pgp 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 Kaletra y digoxina. Se debe tener especial precaución cuando se prescriba Kaletra 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 Kaletra se produzca un menor incremento de las concentraciones de digoxina del esperado.
Bepridil, lidocaína sistémica y quinidina	Bepridil, lidocaína sistémica y quinidina: Las concentraciones pueden incrementarse cuando se administran conjuntamente con Kaletra.	Se debe tener precaución en estos casos y se recomienda una monitorización de las concentraciones terapéuticas del fármaco cuando sea posible.
<i>Antibióticos</i>		
Claritromicina	Claritromicina: Se espera que se produzcan aumentos moderados del AUC de claritromicina debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A.	En pacientes con insuficiencia renal (CrCL <30 ml/min) debe considerarse una reducción de la dosis de claritromicina (ver sección 4.4). Se debe tener precaución al administrar claritromicina con Kaletra en pacientes con insuficiencia renal o hepática.
<i>Anticancerígenos</i>		
La mayoría de los inhibidores de la tirosina quinasa como dasatinib y nilotinib, vincristina, vinblastina	La mayoría de los inhibidores de la tirosina quinasa como dasatinib y nilotinib, y también la vincristina y vinblastina: Riesgo de incremento de efectos adversos debido a una mayor concentración sérica por el efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A4	Monitorizar cuidadosamente la tolerancia a estos fármacos anticancerígenos.
<i>Anticoagulantes</i>		
Warfarina	Warfarina: Las concentraciones pueden verse disminuidas debido a una inducción del CYP2C9.	Se recomienda el control del INR (cociente normalizado internacional).

<i>Anticonvulsivos</i>		
Fenitoína	<p>Fenitoína: Las concentraciones de fenitoína en estado estacionario disminuyeron debido a que Kaletra induce el CYP2C9 y el CYP2C19.</p> <p>Lopinavir: La concentración de Lopinavir puede disminuir ya que la Fenitoína induce el CYP3A.</p>	<p>Se debe actuar con precaución cuando se administra fenitoína con Kaletra.</p> <p>Los niveles de fenitoína deben ser monitorizados cuando se coadministre con lopinavir/ritonavir.</p> <p>Se puede preveer un aumento de la dosis de Kaletra cuando se coadministra con fenitoína. El ajuste de la dosis no ha sido evaluado en la práctica clínica.</p> <p>Kaletra no se debe administrar en régimen de una vez al día cuando se administra conjuntamente con fenitoína</p>
Carbamazepina y Fenobarbital	<p>Carbamazepina: Pueden aumentar las concentraciones séricas debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A.</p> <p>Lopinavir: La concentración de Lopinavir puede disminuir ya que la Carbamazepina y el Fenobarbital inducen el CYP3A.</p>	<p>Se debe actuar con precaución cuando se administra carbamazepina o fenobarbital con Kaletra.</p> <p>Los niveles de carbamazepina y de fenobarbital deben ser monitorizados cuando se coadministre con lopinavir/ritonavir.</p> <p>Se puede preveer un aumento de la dosis de Kaletra cuando se coadministra con carbamazepina o fenobarbital. El ajuste de la dosis no ha sido evaluado en la práctica clínica. Kaletra no se debe administrar en régimen de una vez al día cuando se administra conjuntamente con carbamazepina y fenobarbital.</p>
<i>Antidepresivos y Ansiolíticos</i>		
Trazodona en dosis única (Ritonavir, 200 mg 2vD)	<p>Trazodona: AUC: ↑ 2,4 veces Tras la administración conjunta de trazodona y ritonavir, se observaron las siguientes reacciones adversas: náuseas, mareo, hipotensión y síncope.</p>	<p>No se conoce si la combinación de lopinavir/ritonavir produce un aumento similar en la exposición a trazodona, por lo que se debe utilizar con precaución la combinación y considerar una disminución de la dosis de trazodona.</p>
<i>Antifúngico</i>		
Ketoconazol e Itraconazol	<p>Ketoconazol, Itraconazol: Pueden aumentar las concentraciones séricas debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A.</p>	<p>No se recomiendan dosis altas de ketoconazol e itraconazol (> 200 mg/día).</p>

Voriconazol:	Voriconazol: Las concentraciones pueden reducirse	Se debe evitar la administración conjunta de voriconazol y dosis bajas de ritonavir (100 mg 2vD), como la contenida en Kaletra, a menos que la evaluación del balance beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol.
<i>Antimicobacterianos</i>		
Rifabutina, 150 mg 1vD	Rifabutina (la sustancia padre y el metabolito activo 25-O-desacetilado): AUC: ↑ 5,7 veces C _{max} : ↑ 3,5 veces	Teniendo en cuenta estos datos, se recomienda una reducción del 75 % de la dosis de rifabutina (ej.: 150 mg en días alternos o 3 veces por semana) cuando se administra con Kaletra. Puede ser necesaria una reducción adicional.
Rifampicina	Lopinavir: Se han observado importantes disminuciones de la concentración debido al efecto inductor de la Rifampicina sobre el CYP3A.	No se recomienda la coadministración de Kaletra 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 Kaletra 400 mg/400 mg (ej.: Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) dos veces al día permitió compensar el efecto inductor de rifampicina sobre CYP3A4. Sin embargo, este ajuste de dosis podría asociarse a elevaciones de ALT/AST y un aumento de trastornos gastrointestinales. 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 Kaletra 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 Kaletra una vez iniciado el tratamiento con rifampicina (ver sección 4.4).

<i>Benzodiacepinas</i>		
Midazolam	<p>Midazolam oral: AUC: ↑ 13 veces</p> <p>Midazolam parenteral: AUC: ↑ 4 veces Debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A</p>	No se debe coadministrar Kaletra y midazolam oral (ver sección 4.3) y se debe tener precaución al coadministrar Kaletra con midazolam parenteral. Si se coadministra Kaletra 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.
<i>Bloqueantes de los canales del calcio</i>		
Felodipino, Nifedipino y Nicardipino	Felodipino, Nifedipino y Nicardipino: Las concentraciones pueden aumentar debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A.	Cuando estos fármacos se administran conjuntamente con Kaletra, se recomienda una monitorización terapéutica y de las reacciones adversas
<i>Corticosteroides</i>		
Dexametasona	Lopinavir: La concentración de Lopinavir puede disminuir ya que la Dexametasona induce el CYP3A.	Cuando estos fármacos se administran conjuntamente con Kaletra, se recomienda una monitorización clínica y de eficacia antiviral.

<p>Propionato de fluticasona, 50 µg intranasal 4 veces al día</p> <p>(100 mg de Ritonavir 2vD)</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 la budesonida. Por consiguiente, no se recomienda la administración concomitante de Kaletra 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>Disfunción eréctil, Inhibidores de la fosfodiesterasa</i></p>		
<p>Tadalafilo</p>	<p>Tadalafilo: AUC: ↑ 2 veces Debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A</p>	<p>Se debe tener especial precaución e intensificar la monitorización de las reacciones adversas que incluyen hipotensión, síncope, alteraciones en la visión y</p>

Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11 veces Debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A	erección prolongada cuando se prescriban sildenafil o tadalafil en pacientes que están tomando Kaletra (ver sección 4.4). Cuando se administra conjuntamente sildenafil con Kaletra, la dosis de sildenafil no debe exceder, en ningún caso, los 25 mg en 48 horas y la dosis de tadalafil administrada conjuntamente con Kaletra no debe exceder los 10 mg cada 72 horas. La coadministración de Kaletra con sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar está contraindicada. (ver sección 4.3)
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49 veces Debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A	El uso combinado de vardenafil con Kaletra está contraindicado (ver sección 4.3).
<i>Productos a base de plantas</i>		
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinavir: La concentración de Lopinavir puede disminuir ya que las preparaciones a base de plantas que contengan hierba de San Juan inducen el CYP3A.	Los medicamentos a base de plantas que contengan hierba de San Juan no se deben combinar con lopinavir y ritonavir. Si un paciente ya está tomando hierba de San Juan, se debe interrumpir la administración de hierba de San Juan y, si es posible, determinar la carga viral. Los niveles de lopinavir y ritonavir pueden aumentar tras interrumpir la administración de la hierba de San Juan. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de Kaletra. 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 Kaletra con seguridad dos semanas después de dejar el uso de la Hierba de San Juan.

<i>Immunosupresores</i>		
Ciclosporina, Sirolimus (rapamicina) y Tacrolimus	Ciclosporina, sirolimus (rapamicina) y tacrolimus: Las concentraciones pueden aumentar debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A.	Se recomienda una monitorización más frecuente de las concentraciones terapéuticas de estos fármacos hasta que se hayan estabilizado sus niveles plasmáticos.
<i>Agentes antilipemiantes</i>		
Lovastatina y Simvastatina	Lovastatina y Simvastatina: Las concentraciones pueden aumentar notablemente debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A.	Dado que el aumento de las concentraciones de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa puede producir miopatía, incluyendo rabdomiolisis, la combinación de estos agentes con Kaletra está contraindicado (ver sección 4.3)
Atorvastatina	Atorvastatina: AUC: ↑ 5,9 veces C _{max} : ↑ 4,7 veces Debido al efecto inhibitorio de Kaletra sobre el CYP3A	No se recomienda el uso combinado de Kaletra con atorvastatina. Si el uso de atorvastatina se considera estrictamente necesario, se debe administrar la dosis más baja posible de atorvastatina con una estrecha monitorización (ver sección 4.4)
Rosuvastatina, 20 mg 1vD	Rosuvastatina: AUC: ↑ 2 veces C _{max} : ↑ 5 veces Dado que la rosuvastatina es débilmente metabolizada por el CYP3A4, se observó un incremento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina. El mecanismo de esta interacción puede ser el resultado de la inhibición de las proteínas de transporte.	Se debe tener especial cuidado y considerar una reducción de la dosis cuando se coadministre Kaletra con rosuvastatina. (ver sección 4.4)
Fluvastatina o Pravastatina	Fluvastatina, Pravastatina: No se espera interacciones clínicamente relevantes. La pravastatina no se metaboliza por el CYP450. La fluvastatina se metaboliza parcialmente por el CYP2C9.	Se recomienda utilizar pravastatina o fluvastatina si está indicado un tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa.
<i>Opioides</i>		
Buprenorfina, 16 mg 1vD	Buprenorfina: ↔	No es necesario un ajuste de dosis
Metadona	Metadona: ↓	Se recomienda monitorizar las concentraciones de metadona en plasma

<i>Anticonceptivos orales</i>		
Etinilestradiol	Etinilestradiol: ↓	En caso de administración conjunta de Kaletra 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 _{max} ↓ ~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>Otros productos medicinales</i>		
Basándose en los perfiles metabólicos conocidos, no se espera que se produzcan interacciones clínicamente significativas entre Kaletra y dapsona, trimetoprim/sulfametoxazol, azitromicina o fluconazol.		

4.6 Embarazo y lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización de Kaletra en mujeres embarazadas. Los ensayos en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Kaletra no debe utilizarse durante el embarazo salvo que sea claramente necesario.

Los ensayos en ratas han revelado que lopinavir se excreta en la leche. No se sabe si este medicamento se excreta en la leche humana. Las mujeres infectadas con VIH no deben dar el pecho, bajo ninguna circunstancia, para evitar la transmisión del VIH.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Kaletra se ha investigado en más de 2.600 pacientes en los ensayos clínicos de Fase II-IV, de los cuales más de 700 recibieron una dosis de 800/200 mg (6 cápsulas ó 4 comprimidos) una vez al día. En algunos ensayos, Kaletra 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 Kaletra 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 pueden desarrollarse hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Los acontecimientos adversos durante el tratamiento dieron lugar al abandono prematuro del 7% de los sujetos de los estudios en fase II-IV.

Es importante tener en cuenta que se han notificado casos de pancreatitis en pacientes tratados con Kaletra, incluyendo aquellos que desarrollaron hipertrigliceridemia. Además, se han notificado casos raros de prolongación del intervalo PR durante el tratamiento con Kaletra (ver sección 4.4: secciones pancreatitis y aumento de lípidos).

b. Lista tabulada de reacciones adversas

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

La seguridad de Kaletra se ha investigado en más de 2.600 pacientes en ensayos clínicos en fase II-IV, de los cuales 700 han recibido una dosis de 800/200 mg (6 cápsulas ó 4 comprimidos) una vez al día. En algunos estudios, Kaletra se administró en combinación con efavirenz y nevirapina, junto con ITIN.

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 $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Los acontecimientos clasificados como “Desconocidos” en cuanto a frecuencia fueron identificados a través de la vigilancia post-comercialización

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Trastornos de la glucosa en sangre incluyendo diabetes mellitus, hipertriglicemia, hipercolesterolemia, pérdida de peso, disminución del apetito
	Poco frecuentes	Aumento de peso, aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Ansiedad
	Poco frecuentes	Sueños anómalos, disminución de la libido.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea (incluyendo migrañas), neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), mareos, insomnio
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular, convulsiones, disgeusia, ageusia, 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 ¹ , vómitos, reflujo gastroesofágico, gastroenteritis y colitis, dolor abdominal (superior e inferior), distensión abdominal, dispepsia, hemorroides, flatulencia
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal incluyendo úlcera gastrointestinal, duodenitis, gastritis y hemorragia rectal, estomatitis y úlceras orales, incontinencia fecal, estreñimiento, sequedad de boca.
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hepatitis, incluyendo aumento de AST, ALT y GGT
	Poco frecuentes	Esteatosis hepática, hepatomegalia, colangitis, hiperbilirrubinemia
	Desconocidos	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
	Desconocidos	Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Mialgia, dolor músculoesquelético incluyendo artralgia y dolor de espalda, trastornos musculares como debilidad y espasmos.
	Poco frecuentes	Rabdomiolisis, osteonecrosis
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Disminución del aclaramiento de creatinina, nefritis, hematuria.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Disfunción eréctil, alteraciones menstruales, - amenorrea, menorragia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga, incluyendo astenia

¹ Ver sección 4.4: pancreatitis y lípidos

c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

Se ha notificado un aumento de la CPK, mialgia, miositis y, raramente, rabdomiólisis con inhibidores de la proteasa, particularmente en combinación con inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos.

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

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

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

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

d. Poblaciones pediátricas

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

4.9 Sobredosis

Hasta la fecha, la experiencia de sobredosis aguda de Kaletra 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 Kaletra. El tratamiento de la sobredosis de Kaletra debe consistir en medidas de soporte generales, incluyendo la monitorización de las constantes vitales y observación del estado clínico del paciente. En el caso de que estuviera indicado, la eliminación de la fracción no absorbida de principios activos se puede hacer por emesis o lavado gástrico. La administración de carbón activo puede utilizarse para ayudar a eliminar el principio activo no absorbido. Como Kaletra 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: inhibidor de la proteasa, código ATC: J05AE06

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

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

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

Actividad antiviral in vitro: se evaluó la actividad antiviral *in vitro* de lopinavir frente a las cepas clínicas y de laboratorio de VIH en líneas celulares linfoblásticas infectadas de forma aguda y en linfocitos de sangre periférica, respectivamente. En ausencia de suero humano, la concentración inhibitoria CI_{50} media

de lopinavir frente a cinco cepas diferentes de 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_{III} 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 Kaletra. 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 Kaletra 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 y 5, 6 y 7 y 8 a 10 mutaciones en las posiciones de aminoácidos anteriores fue 0,8; 2,7; 13,5 y 44,0 veces más alta que la EC_{50} frente al VIH de tipo silvestre, respectivamente. Los 16 virus que presentaron un cambio superior a 20 veces en la sensibilidad contenían todos ellos 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 Kaletra se han observado las mutaciones V32I y I47A con una susceptibilidad reducida a lopinavir y mutaciones I47A y L76V en aislamientos con sensibilidad reducida a lopinavir de pacientes con rebotes de la carga viral durante el tratamiento con Kaletra.

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 Kaletra 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 Kaletra, con respecto al genotipo y fenotipo base del virus, en 56 pacientes en los que había fallado el tratamiento con múltiples inhibidores de proteasa. La EC₅₀ de lopinavir frente a 56 aislados del virus basal fue desde 0,6 hasta 96 veces más alta que la EC₅₀ frente al VIH de tipo silvestre. Después de 48 semanas de tratamiento con Kaletra, efavirenz e inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa, se detectaron ≤ 400 copias/ml del ARN del VIH en plasma en el 93 % (25/27), 73 % (11/15) y 25 % (2/8) de los pacientes que al inicio tenían una reducción de la sensibilidad a lopinavir < 10 veces, 10 a 40 veces y > 40 veces, respectivamente. Además, la respuesta virológica se observó en el 91 % (21/23), 71 % (15/21) y 33 % (2/6) de los pacientes con 0 a 5, 6 y 7 y 8 a 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 Kaletra 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 Kaletra.

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 Kaletra: 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 Kaletra en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. El incremento medio de la CI₅₀ de lopinavir en estos 18 aislados a nivel basal y en el momento del rebrote de carga viral fue de 6,9 y 63 veces, respectivamente, comparado con la cepa silvestre del virus. Por lo general, los aislados de pacientes con rebrote de la carga viral mantuvieron (si ya había resistencia cruzada a nivel basal) o desarrollaron resistencia cruzada significativa a indinavir, saquinavir y atazanavir. Se percibió un modesto descenso en la actividad del amprenavir con un incremento medio de CI₅₀ de 3,7 a 8 veces para los aislados basales y los aislados de pacientes con rebrote de la carga viral, respectivamente. Los aislados mantuvieron su susceptibilidad frente a tipranavir con un incremento medio de CI₅₀ a nivel basal y en el momento del rebrote de la carga viral de 1,9 y 1,8 veces, respectivamente, comparado con la cepa silvestre del virus. Consulte la ficha técnica de Aptivus para obtener información adicional sobre el uso de tipranavir, incluidos los factores pronóstico de respuesta genotípica, en el tratamiento de infección por VIH-1 resistente a lopinavir.

Resultados clínicos

Los efectos de Kaletra (en combinación con otros antirretrovirales) sobre determinados marcadores biológicos (niveles en plasma del ARN del VIH y recuento de células T CD4+) han sido investigados en un ensayo controlado de Kaletra 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 Kaletra (400/100 mg dos veces al día) con nelfinavir (750 mg tres veces al día) más estavudina y lamivudina. El recuento basal medio de células T CD4+ fue de 259 células/mm³ (rango: 2 a 949 células/mm³) y el ARN del VIH-1 plasmático basal medio fue 4,9 log₁₀ copias/ml (rango: 2,6 a 6,8 log₁₀ copias/ml).

Tabla 1

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

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

† p<0,001

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

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

Tabla 2

<u>Respuesta Viroológica de los Sujetos del Estudio en la semana 48 y en la semana 96</u>
--

	Semana 48			Semana 96		
	1vD	2vD	Diferencia [95% IC]	1vD	2vD	Diferencia [IC 95%]
<u>NC=Fallo</u>	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]
<u>Datos observados</u>	257/295 (87,1%)	250/280 (89,3%)	-2,2% [-7,4; 3,1]	216/247 (87,4%)	229/248 (92,3%)	-4,9% [-10,2; 0,4]
Aumento promedio en el recuento de células T CD4+ (células/mm ³) desde el basal	186	198		238	254	

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

La respuesta virológica sostenida a Kaletra [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 Kaletra (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 Kaletra dos veces al día entre las semanas 48 y 72. Treinta y nueve pacientes (39%) abandonaron el tratamiento, incluyendo 16 (16%) del abandono por acontecimientos adversos, uno de los cuales se asoció a muerte. 61 pacientes completaron el ensayo (35 pacientes recibieron las dosis recomendadas de 400 mg/100 mg dos veces al día durante todo el ensayo).

Tabla 3

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

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

Pacientes con tratamiento antirretroviral previo

En el ensayo M06-802 abierto, aleatorizado se compararon la seguridad, tolerancia y la actividad antiviral del régimen de una vez al día y del régimen de dos veces al día de lopinavir/ritonavir comprimidos en 599 sujetos con una carga viral detectable mientras tomaban su terapia antiviral habitual. Los pacientes no habían sido tratados previamente con lopinavir/ritonavir. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir bien lopinavir/ritonavir 800/200 mg una vez al día (n = 300) o bien lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día (n = 299). A los pacientes se les administró al menos 2 nucleósidos/nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa elegidos por el investigador. Los pacientes incluidos tenían una experiencia moderada con IP, con más de la mitad de los pacientes sin ser tratados previamente con IP y alrededor del 80% de los pacientes presentaban una cepa vírica con menos de 3 mutaciones para IP. La edad media de los pacientes incluidos fue de 41 años (rango: 21 a 73); el 51% eran caucásicos, y el 66% eran hombres. El recuento basal medio de células CD4+ fue 254 céls/mm³ (rango 4 a 952 céls/mm³) y el ARN plasmático basal medio del VIH-1 fue 4,3 log₁₀ copias/ml (rango 1,7 a 6,6 log₁₀ copias/ml). Alrededor del 85% de los pacientes tenían una carga viral de <100.000 copias/ml.

Tabla 4

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

En la semana 48, los resultados de las pruebas de resistencia genotípica estaban disponibles de 75 pacientes en el grupo 1vD y 75 pacientes del grupo 2vD que tuvieron una respuesta virológica incompleta. En el grupo 1vD, 6 / 75 (8%) pacientes presentaron nuevas mutaciones primarias del inhibidor de la proteasa (codones 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90), al igual que 12/77 (16%) pacientes del grupo 2vD

Uso pediátrico

El ensayo M98-940 fue un estudio abierto de la formulación líquida de Kaletra en 100 pacientes pediátricos naïve (44 %) y con terapia antirretroviral previa (56 %). Ninguno de los pacientes había sido tratado previamente con inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa. Los pacientes se aleatorizaron a los grupos de tratamiento con 230 mg lopinavir/57.5 mg ritonavir por m² o 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir por m². Los pacientes no tratados previamente también recibieron inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa. Los pacientes tratados previamente recibieron nevirapina y hasta dos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa. Se evaluó en cada paciente la seguridad, la eficacia y el perfil farmacocinético de dos dosis después de 3 semanas de tratamiento. Posteriormente, todos los pacientes continuaron con la dosis de 300/75 mg por m². Los pacientes tenían una edad media de 5 años (rango 6 meses a 12 años), con 14 pacientes menores de 2 años y 6 pacientes de un año o menores. El recuento medio basal de células T CD4+ fue 838 células/mm³ y el ARN plasmático inicial medio del VIH-1 fue 4,7 log₁₀ copias/ml.

Tabla 5

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se han evaluado las propiedades farmacocinéticas de lopinavir administrado con ritonavir en adultos voluntarios sanos y en pacientes infectados por el VIH; no se han encontrado diferencias significativas entre los dos grupos. Lopinavir se metaboliza completamente por el CYP3A. Ritonavir inhibe el metabolismo de lopinavir, aumentando, por tanto, los niveles plasmáticos de lopinavir. A lo largo de todos los ensayos, la administración de Kaletra 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 Kaletra se debe a lopinavir.

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

Efecto de los alimentos en la absorción oral: La administración de una dosis única de Kaletra 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, Kaletra comprimidos se puede tomar con o sin alimentos. Kaletra comprimidos también mostró una menor variabilidad farmacocinética bajo todas las condiciones de ingesta de alimentos respecto a Kaletra 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 Kaletra dos veces al día y es similar entre voluntarios sanos y pacientes VIH-positivos.

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

metabolismo y probablemente también la de lopinavir. Las concentraciones de lopinavir antes de la administración de la dosis disminuyen con el tiempo durante la administración de dosis múltiples, estabilizándose aproximadamente después de 10 días a 2 semanas.

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

Dosis una vez al día: Se ha evaluado la farmacocinética de la dosis de una vez al día de Kaletra en pacientes infectados por el VIH sin tratamiento previo con antirretrovirales. Se administró 800/200 mg de Kaletra 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 Kaletra 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_{\max}) de $14,8 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$, que tuvo lugar aproximadamente 6 horas después de la administración. La media de la concentración valle en el estado estacionario previo a la dosis matinal fue $5,5 \pm 5,4$ $\mu\text{g/ml}$. La AUC media de lopinavir sobre un intervalo de administración de 24 horas fue $206,5 \pm 89,7$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

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

Poblaciones especiales

Niños:

Existen datos farmacocinéticos limitados en niños menores de 2 años. Se ha estudiado la farmacocinética de Kaletra 300/75 mg/m^2 dos veces al día y 230/57,5 mg/m^2 dos veces al día en un total de 53 pacientes pediátricos en un rango de edad de 6 meses a 12 años. Los valores de los parámetros farmacocinéticos, y medios de lopinavir en el estado estacionario fueron $72,6 \pm 31,1$ microgramos $\cdot\text{h/ml}$ para el AUC, $8,2 \pm 2,9$ para la C_{\max} y $3,4 \pm 2,1$ microgramos/ml para la C_{\min} después de la administración de 230/57,5 mg/m^2 de Kaletra dos veces al día sin nevirapina (n=12) y $85,8 \pm 36,9$ microgramos $\cdot\text{h/ml}$; $10,0 \pm 3,3$ y $3,6 \pm 3,5$ microgramos/ml, respectivamente, después de la administración de la combinación de 300/75 mg/m^2 de Kaletra dos veces al día con nevirapina (n=12). Con el régimen de 230/57,5 mg/m^2 dos veces al día sin nevirapina y el de 300/75 mg/m^2 dos veces al día con nevirapina se alcanzan unas concentraciones plasmáticas de lopinavir similares a las obtenidas en pacientes adultos que recibieron 400/100 mg dos veces al día sin nevirapina. Kaletra una vez al día no ha sido evaluado en pacientes pediátricos.

Género, origen étnico y edad:

No se ha estudiado la farmacocinética de Kaletra en ancianos. En pacientes adultos no se han observado diferencias con respecto a la edad y el género. No se han identificado diferencias farmacocinéticas debidas al origen étnico.

Insuficiencia renal:

No se ha estudiado la farmacocinética de Kaletra 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 poikilocitosis Coombs-negativas, pero no en ratones y perros. Se observó esplenomegalia en ratas, pero no en otras especies. El colesterol sérico aumentó en roedores, pero no en perros, mientras que los triglicéridos aumentaron solamente en ratones.

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

En perros se han observado ondas U prominentes en el electrocardiograma, asociadas a una prolongación del intervalo PR y bradicardia. Se cree que estos efectos se deben a trastornos electrolíticos. La relevancia clínica de estos datos preclínicos es desconocida. Sin embargo, no se pueden descartar potenciales efectos cardiacos de este medicamento en humanos (ver secciones 4.4 y 4.8).

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

Los ensayos de carcinogénesis a largo plazo con lopinavir/ritonavir en ratones revelaron una inducción mitogénica no genotóxica de tumores de hígado, considerada de pequeña relevancia para el riesgo en humanos. Los ensayos de carcinogénesis en ratas no han revelado hallazgos tumorogénicos. No se encontró que lopinavir/ritonavir fuera mutagénico o clastogénico en una batería de ensayos *in vitro* e *in vivo*, incluyendo el ensayo de mutación inversa de Ames en bacterias, el ensayo de linfoma en ratón, el de micronúcleos en ratón y el de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Copovidona
Laurato de sorbitán
Sílice coloidal anhidra
Esteril fumarato de sodio

Cubierta pelicular:

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

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Período de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapón de propileno. Cada frasco contiene 60 comprimidos. Cada caja contiene 1 frasco (60 comprimidos).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación.

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Abbott Laboratories Limited
Abbott House,
Vanwall Business Park,
Vanwall Road,
Maidenhead,
Berkshire,
SL6 4XE
Reino Unido

8. NÚMEROS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/172/006

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

Fecha de la primera autorización: 20 de Marzo de 2001

Fecha de la renovación: 20 de marzo de 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2010

ANEXO II

- A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN
RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Kaletra solución oral, Kaletra cápsulas blandas, Kaletra comprimidos recubiertos con película:
Aesica Queenborough Limited, Queenborough, Kent ME11 5EL, United Kingdom

Kaletra comprimidos recubiertos con película:
Abbott GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No Aplica

• **OTRAS CONDICIONES**

Sistema de Farmacovigilancia

El Titular de la Autorización de Comercialización debe asegurar que el sistema de farmacovigilancia, tal y como se describe en la versión 5 incluida en el Módulo 1.8.1 de la Solicitud de Autorización de Comercialización, se encuentra instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante todo el tiempo que permanezca en el mercado.

Plan de Gestión de Riesgos

El Titular de la Autorización de Comercialización se compromete a realizar los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, tal y como se acordó en la versión 2.3 del Plan de Gestión de Riesgos (PGR) presentado en el Módulo 1.8.2 de la Solicitud de Autorización de Comercialización y en cualquier actualización posterior del PGR acordada por el CHMP.

De acuerdo con la directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además se debe presentar un PGR actualizado

- cuando se reciba nueva información que pueda afectar a las especificaciones de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o a las actividades de minimización de riesgos.
- dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
- a solicitud de la EMEA.

Informes Periódicos de Seguridad

El Titular de la Autorización de Comercialización presentará los Informes Periódicos de Seguridad (IPSS) con una periodicidad trianual.

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CÁPSULAS BLANDAS- CARTONAJE PARA 2 FRASCOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kaletra 133,3/33,3 mg cápsulas blandas
lopinavir/ritonavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula blanda contiene: lopinavir 133,3 mg y ritonavir 33,3 mg (potenciador farmacocinético).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene: propilenglicol, aceite de ricino polioxil 35, sorbitol líquido anhídrido (mezcla de sorbitol, manitol y anhídridos de sorbitol), glicerol y amarillo crepúsculo (E-110).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

180 cápsulas blandas (2 frascos, cada uno con 90 cápsulas blandas)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Cierre a prueba de niños.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

Conservación durante el uso: si se mantiene fuera de la nevera, no conservar a más de 25°C y desechar el medicamento no utilizado después de 42 días (6 semanas). Se recomienda anotar en el envase la fecha en la que se ha sacado de la nevera.

Proteger del calor excesivo.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Abbott Laboratories Limited
Abbott House,
Vanwall Business Park,
Vanwall Road,
Maidenhead,
Berkshire,
SL6 4XE
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/172/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

CÁPSULAS BLANDAS– ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kaletra 133,3 mg/33,3 mg cápsulas blandas
lopinavir/ritonavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula blanda contiene: lopinavir 133,3 mg y ritonavir 33,3 mg (potenciador farmacocinético).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene: propilenglicol, aceite de ricino polioxil 35, sorbitol líquido anhídrido (mezcla de sorbitol, manitol y anhídridos de sorbitol), glicerol y amarillo crepúsculo (E-110).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

180 cápsulas blandas (2 frascos, cada uno con 90 cápsulas blandas)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Cierre a prueba de niños.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

Conservación durante el uso: si se mantiene fuera de la nevera, no conservar a más de 25°C y desechar el medicamento no utilizado después de 42 días (6 semanas). Se recomienda anotar en el envase la fecha en la que se ha sacado de la nevera..

Proteger del calor excesivo.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Abbott Laboratories Limited
Abbott House,
Vanwall Business Park,
Vanwall Road,
Maidenhead,
Berkshire,
SL6 4XE
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/172/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CÁPSULAS BLANDAS - ENVASE DE 180 (5 ESTUCHES DE 6 BLÍSTERES DE 6 CÁPSULAS BLANDAS)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kaletra 133,3 mg/33,3 mg cápsulas blandas
lopinavir/ritonavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula blanda contiene: lopinavir 133,3 mg y ritonavir 33,3 mg (potenciador farmacocinético).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene: propilenglicol, aceite de ricino polioxil 35, sorbitol líquido anhídrido (mezcla de sorbitol, manitol y anhídridos de sorbitol), glicerol y amarillo crepúsculo (E-110).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

180 cápsulas blandas (5 estuches de 6 blister con 6 cápsulas cada uno)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

Conservación durante el uso: si se mantiene fuera de la nevera, no conservar a más de 25°C y desechar el medicamento no utilizado después de 42 días (6 semanas). Se recomienda anotar en el envase la fecha en la que se ha sacado de la nevera.

Proteger del calor excesivo.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Abbott Laboratories Limited
Abbott House,
Vanwall Business Park,
Vanwall Road,
Maidenhead,
Berkshire,
SL6 4XE
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/172/002

13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CÁPSULAS - ESTUCHE DE 36 CÁPSULAS (6 BLISTER DE 6 CÁPSULAS)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kaletra 133,3 mg/33,3 mg cápsulas blandas
lopinavir/ritonavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula blanda contiene: lopinavir 133,3 mg y ritonavir 33,3 mg (potenciador farmacocinético).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene: propilenglicol, aceite de ricino polioxil 35, sorbitol líquido anhídrido (mezcla de sorbitol, manitol y anhídridos de sorbitol), glicerol y amarillo crepúsculo (E-110).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

36 cápsulas blandas (6 blísteres con 6 cápsulas blandas cada uno)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

Conservación durante el uso: si se mantiene fuera de la nevera, no conservar a más de 25°C y desechar el medicamento no utilizado después de 42 días (6 semanas). Se recomienda anotar en el envase la fecha en la que se ha sacado de la nevera.

Proteger del calor excesivo.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Abbott Laboratories Limited
Abbott House,
Vanwall Business Park,
Vanwall Road,
Maidenhead,
Berkshire,
SL6 4XE
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/172/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

CÁPSULAS BLANDAS - BLISTER DE 6 CÁPSULAS BLANDAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kaletra 133,3 mg/33,3 mg cápsulas blandas

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Abbott Laboratories Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE DE SOLUCIÓN ORAL - 300 ML DE SOLUCIÓN (5 FRASCOS DE 60 ML)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kaletra (80 mg + 20 mg)/ml solución oral
(lopinavir+ritonavir)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml contiene: lopinavir 80 mg y ritonavir 20 mg (potenciador farmacocinético).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene: etanol (42% v/v, ver prospecto), jarabe de maíz con alto contenido en fructosa, propilenglicol, glicerol, aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, potasio (como acesulfame potásico).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

300 ml de solución (5 frascos de 60 ml)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Cierre a prueba de niños.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

Conservación durante el uso: si se mantiene fuera de la nevera, no conservar a más de 25°C y desechar el medicamento no utilizado después de 42 días (6 semanas). Se recomienda anotar en el envase la fecha en la que se ha sacado de la nevera.

Proteger del calor excesivo.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Abbott Laboratories Limited
Abbott House,
Vanwall Business Park,
Vanwall Road,
Maidenhead,
Berkshire,
SL6 4XE
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/172/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Kaletra

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

SOLUCIÓN ORAL - ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kaletra (80 mg+ 20 mg)/ml solución oral
(lopinavir+ritonavir)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml contiene: lopinavir 80 mg y ritonavir 20 mg (potenciador farmacocinético).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene: etanol (42% v/v, ver prospecto), jarabe de maíz con alto contenido en fructosa, propilenglicol, glicerol, aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, potasio (como acesulfame potásico).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 ml de solución

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Abrir y desplegar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Cierre a prueba de niños.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

Conservación durante el uso: si se mantiene fuera de la nevera, no conservar a más de 25°C y desechar el medicamento no utilizado después de 42 días (6 semanas). Se recomienda anotar en el envase la fecha en la que se ha sacado de la nevera.

Proteger del calor excesivo.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DESPUÉS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Abbott Laboratories Limited
Abbott House,
Vanwall Business Park,
Vanwall Road,
Maidenhead,
Berkshire,
SL6 4XE
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/172/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

200 MG/ 50 MG COMPRIMIDOS – EMBALAJE DE UN FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kaletra 200 mg/50 mg comprimidos recubiertos con película
lopinavir/ritonavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene: lopinavir 200 mg y ritonavir 50 mg (potenciador farmacocinético).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

120 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Abbott Laboratories Limited
Abbott House,
Vanwall Business Park,
Vanwall Road,
Maidenhead,
Berkshire,
SL6 4XE
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/172/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Kaletra 200 mg/50 mg comprimidos

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

200 MG/50 MG COMPRIMIDOS – EMBALAJE DE TRES FRASCOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kaletra 200 mg/50 mg comprimidos recubiertos con película
lopinavir/ritonavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene: lopinavir 200 mg y ritonavir 50 mg como potenciador farmacocinético.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

360 comprimidos recubiertos con película (3 frascos que contienen cada uno 120 comprimidos)
Envase trimestral

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Abbott Laboratories Limited
Abbott House,
Vanwall Business Park,
Vanwall Road,
Maidenhead,
Berkshire,
SL6 4XE
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/172/007

13. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Kaletra 200 mg/50 mg comprimidos

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

200 MG/ 50 MG COMPRIMIDOS – ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kaletra 200 mg/50 mg comprimidos recubiertos con película
lopinavir/ritonavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de lopinavir y 50 mg de ritonavir que actúa como potenciador farmacocinético.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

120 comprimidos recubiertos con película.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Abbott Laboratories Limited
Abbott House,
Vanwall Business Park,
Vanwall Road,
Maidenhead,
Berkshire,
SL6 4XE
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/172/004
EU/1/01/172/007

13. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

200 MG/50 MG COMPRIMIDOS - ENVASE DE 120 (3 ESTUCHES DE 5 BLÍSTERES DE 8 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS) Ó (1 ESTUCHE DE 10 BLÍSTERES DE 12 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kaletra 200 mg/50 mg comprimidos recubiertos con película
lopinavir/ritonavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene: lopinavir 200 mg y ritonavir 50 mg (potenciador farmacocinético).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Contiene: 120 comprimidos recubiertos con película (3 estuches de 5 blísteres con 8 comprimidos)
120 comprimidos recubiertos con película (1 estuche de 10 blísteres con 12 comprimidos)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Abbott Laboratories Limited
Abbott House,
Vanwall Business Park,
Vanwall Road,
Maidenhead,
Berkshire,
SL6 4XE
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/172/005
EU/1/01/172/008

13. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Kaletra 200 mg/50 mg comprimidos

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

200 MG/50 MG COMPRIMIDOS - ENVASE DE 40 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (5 BLISTER DE 8 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kaletra 200 mg/50 mg comprimidos recubiertos con película
lopinavir/ritonavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene: lopinavir 200 mg y ritonavir 50 mg (potenciador farmacocinético).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

40 comprimidos recubiertos con película (5 blísteres con 8 comprimidos recubiertos con película cada uno)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Abbott Laboratories Limited
Abbott House,
Vanwall Business Park,
Vanwall Road,
Maidenhead,
Berkshire,
SL6 4XE
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/172/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Kaletra 200 mg/50 mg comprimidos

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

200 MG/50 MG COMPRIMIDOS - BLÍSTERES DE 8 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA O BLÍSTERES DE 12 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kaletra 200 mg/50 mg comprimidos recubiertos con película
lopinavir/ritonavir

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Abbott Laboratories Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

100 MG/ 25 MG COMPRIMIDOS – CARTONAJE PARA 1 FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kaletra 100 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
lopinavir/ritonavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de lopinavir y 25 mg de ritonavir que actúa como potenciador farmacocinético.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 comprimidos recubiertos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Abbott Laboratories Limited
Abbott House,
Vanwall Business Park,
Vanwall Road,
Maidenhead,
Berkshire,
SL6 4XE
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/172/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Kaletra 100 mg/25mg comprimidos

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

100 MG/25 MG COMPRIMIDOS - ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kaletra 100 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
lopinavir/ritonavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de lopinavir y 25 mg de ritonavir que actúa como potenciador farmacocinético.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 comprimidos recubiertos con película.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Abbott Laboratories Limited
Abbott House,
Vanwall Business Park,
Vanwall Road,
Maidenhead,
Berkshire,
SL6 4XE
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/172/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Kaletra 133,3 mg/33,3 mg cápsulas blandas lopinavir/ritonavir

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Kaletra y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Kaletra
3. Cómo tomar Kaletra
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Kaletra
6. Información adicional

1. QUÉ ES KALETRA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

- Su médico le ha recetado Kaletra para ayudar a controlar su infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Esto es posible ya que Kaletra actúa impidiendo que la infección se extienda rápidamente.
- Kaletra se utiliza en niños de 2 años o mayores y en adultos infectados con el VIH, el virus causante del SIDA. Kaletra no se debe administrar a niños menores de 2 años a no ser que su médico se lo indique específicamente.
- Kaletra es un medicamento antirretroviral que pertenece al grupo de los llamados inhibidores de la proteasa.
- Kaletra se receta para el uso en combinación con otros medicamentos antivirales. Su médico decidirá qué medicamentos son mejores en su caso.

2. ANTES DE TOMAR KALETRA

No tome Kaletra

- si es alérgico (hipersensible) a lopinavir, ritonavir o a cualquiera de los demás componentes de Kaletra.
- si tiene problemas graves de hígado.

No tome Kaletra ninguno de los siguientes medicamentos:

- Astemizol o terfenadina (normalmente utilizados para tratar los síntomas de la alergia – estos medicamentos pueden no requerir receta médica);
- Midazolam vía oral, triazolam (usados para aliviar la ansiedad y/o los problemas del sueño);
- Pimozida (usado para tratar la esquizofrenia);
- Cisaprida (usado para aliviar ciertos problemas de estómago);

- Ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina (usados para tratar los dolores de cabeza);
- Amiodarona (usada para tratar arritmias, alteraciones del ritmo cardiaco);
- lovastatina, simvastatina (usadas para disminuir el colesterol en sangre)
- Vardenafilo (utilizado para tratar la impotencia).
- sildenafil (usado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar). Se puede usar el sildenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil bajo supervisión médica (ver **Tenga especial cuidado con Kaletra**)
- Productos que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

Para más información sobre otros medicamentos que requieren precauciones especiales consulte la lista de medicamentos incluida en “**Uso de otros medicamentos**”

Si está tomando actualmente cualquiera de estos medicamentos, pregunte a su médico para cambiar a otro medicamento mientras esté tomando Kaletra.

Tenga especial cuidado con Kaletra

Información importante

- Kaletra no cura la infección por VIH ni el SIDA.
- Las personas que toman Kaletra pueden aún desarrollar infecciones u otras enfermedades asociadas con el VIH y el SIDA. Por lo tanto, es importante que permanezca bajo la supervisión de su médico mientras está tomando Kaletra.
- Kaletra **no reduce el riesgo de transmisión del VIH** a otros. Debe usar las precauciones apropiadas para prevenir la transmisión de la enfermedad por contacto sexual (p. Ej. usando un preservativo) o contaminación con sangre.

Informe a su médico si padece o ha padecido

- **Hemofilia** tipo A y B, ya que Kaletra puede incrementar el riesgo de hemorragia.
- **Diabetes** ya que se han notificado aumentos de azúcar en sangre en pacientes que estaban tomando Kaletra.
- Antecedentes de **problemas de hígado**, ya que los pacientes con antecedentes de enfermedad de hígado, incluyendo hepatitis B o C crónica, tienen un riesgo mayor de sufrir efectos adversos hepáticos graves y potencialmente mortales.

Informe a su médico si sufre

- Náuseas, vómitos, dolor abdominal, dificultad para respirar y debilidad grave de los músculos en las piernas y en los brazos, ya que estos pueden ser síntomas de niveles de ácido láctico incrementado.
- Sed, orina frecuente, visión borrosa o pérdida de peso, ya que esto puede ser indicativo de elevados niveles de azúcar en sangre.
- Náuseas, vómitos, dolor abdominal ya que grandes aumentos en la cantidad de triglicéridos (grasas en sangre) se consideran un factor de riesgo para la pancreatitis (inflamación del páncreas) y los síntomas descritos pueden sugerir esta condición.
- **Cambios en la forma corporal** debido a cambios en la distribución de grasa. Estos cambios pueden incluir pérdida de grasa de las piernas, brazos y cara, incremento de grasa en el abdomen (barriga) y otros órganos internos, aumento de los pechos, bultos de grasa en la parte posterior del cuello (“joroba de búfalo”). Actualmente se desconoce la causa y las consecuencias en la salud a largo plazo de estos cambios.
- **Signos y síntomas de inflamación** de infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento anti-VIH. Se cree que estos síntomas son debidos a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, permitiéndole combatir infecciones que estaban presentes sin síntomas aparentes.

- **Rigidez en las articulaciones, dolor y molestias** (especialmente en cadera, rodilla y hombro) y dificultad de movimiento, ya que algunos pacientes que toman estos medicamentos pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte del tejido óseo provocada por la pérdida de aporte de sangre al hueso). Entre los numerosos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad se encuentran la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunodepresión grave (disminución en la actividad del sistema inmune) y el índice de masa corporal elevado.
- **Dolor muscular**, molestias o debilidad, particularmente en combinación con estos medicamentos. En raras ocasiones estas alteraciones musculares han sido graves.

Uso de otros medicamentos

Si está tomando cualquiera de los medicamentos que se indican a continuación informe a su médico, ya que deben tomarse precauciones especiales.

- Antibióticos (ej. rifampicina, rifabutin, claritromicina);
- Medicamentos anticancerígenos (e.j. la mayoría de los inhibidores de la tirosina quinasa como dasatinib y nilotinib, y también la vincristina y la vinblastina);
- Antidepresivos (ej. Trazodona, bupropión);
- Medicamentos antiepilépticos (ej. carbamazepina, fenitoína, fenobarbital);
- Medicamentos para tratar infecciones por hongos (ej. ketoconazol, itraconazol, voriconazol);
- Medicamentos para la disfunción eréctil (ej. sildenafilo y tadalafilo);
- Medicamentos para el corazón incluyendo:
 - Digoxina;
 - Antagonistas de los canales del calcio (ej. felodipino, nifedipino, nicardapino);
 - Medicamentos usados para corregir el ritmo cardiaco (ej. bepridil, lidocaina sistémica, quinidina);
- Medicamentos utilizados para disminuir el colesterol en sangre (ej. atorvastatina, lovastatina, rosuvastatina o simvastatina);
- Medicamentos que afectan al sistema inmunológico (ej. ciclosporina, sirolimus (rapamicina), tacrolimus);
- Analgésicos (ej. fentanilo)
- Medicamentos usados para dejar de fumar (e.j. bupropión).
- Medicamentos similares a la morfina (ej. metadona);
- Anticonceptivos orales o uso de parches anticonceptivos para evitar el embarazo (ver sección **“Anticonceptivos”** más abajo);
- Inhibidores de la proteasa (p. ej. amprenavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tripanavir);
- Sedantes (ej. midazolam inyectable)
- Esteroides (ej. dexametasona, propionato de fluticasona, etinilestradiol)
- Warfarina
- Medicamentos que interaccionan con el alcohol (p.ej: disulfiram)

Para más información sobre otros medicamentos que no debe tomar si está tomando Kaletra, consulte la lista de medicamentos incluida en **“No tome Kaletra con ninguno de los siguientes medicamentos”**.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Medicamentos para la disfunción eréctil (ej. vardenafilo, sildenafilo y tadalafilo)

- **No tome Kaletra** si está tomando actualmente vardenafilo.
- No debe tomar Kaletra junto con sildenafilo cuando se usa para el tratamiento de la hipertensión pulmonar (ver también la sección **No tome Kaletra**)
- Si está tomando sildenafilo o tadalafilo y Kaletra juntos, podría tener el riesgo de reacciones adversas como una disminución de la presión sanguínea, desmayos, cambios de la visión y una erección del pene que dure más de 4 horas. Si la erección del pene durase más de 4 horas, debe acudir **inmediatamente** al médico para evitar un daño permanente del pene. Su médico puede explicarle estos síntomas.

Anticonceptivos

- Si está tomando anticonceptivos orales o un parche anticonceptivo para evitar un embarazo, debe utilizar un tipo de contracepción adicional o diferente (p. ej. preservativo), ya que Kaletra puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales y los parches.
- Kaletra no reduce el riesgo de transmisión del VIH a otros. Debe usar las precauciones apropiadas (p. ej. usando un preservativo) para prevenir la transmisión de la enfermedad por contacto sexual.

Toma de Kaletra con los alimentos y bebidas

Es importante que Kaletra se tome con alimentos

Embarazo y lactancia

- Informe a su médico **inmediatamente** si está embarazada, piensa que puede estarlo o está dando el pecho
- Las embarazos o las madres en período de lactancia no deben tomar Kaletra a no ser que específicamente se lo recomiende el médico.
- Se recomienda que las mujeres infectadas por VIH no den el pecho a sus hijos ya que existe la posibilidad de que el niño pueda infectarse con el VIH por la leche materna.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de Kaletra sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No conduzca ni utilice máquinas si experimenta algún efecto adverso (p. ej. náuseas) que pueda afectar a su capacidad para hacerlo de forma segura. Consulte a su médico

Información importante sobre algunos de los componentes de Kaletra

El amarillo crepúsculo (E110), componente de Kaletra cápsulas blandas, puede producir reacciones de tipo alérgico incluyendo asma. La alergia es más corriente en aquellas personas alérgicas a aspirina.

3. CÓMO TOMAR KALETRA

- Es importante que todas las dosis de Kaletra cápsulas blandas se tomen con alimentos.
- Tome siempre Kaletra exactamente como le ha dicho su médico.
- Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas sobre como tiene que tomar su medicamento.

Cómo y cuándo se debe tomar Kaletra

- La dosis normal en adultos es de 3 cápsulas dos veces al día, o sea cada 12 horas, en combinación con otros medicamentos contra el VIH. Su médico le recomendará la cantidad de Kaletra que debe tomar.
- Para los niños, el médico decidirá la dosis adecuada según la altura y el peso del niño.
- Kaletra también está disponible en comprimidos recubiertos con película que contienen 200 mg de lopinavir y 50 mg de ritonavir y comprimidos recubiertos con película que contienen 100 mg de lopinavir y 25 mg de ritonavir y una solución oral que contiene 80 mg de lopinavir y 20 mg de ritonavir por ml.

¿Puedo dejar de tomar Kaletra o cambiar mi dosis?

- No deje de tomar o cambie su dosis diaria de Kaletra sin consultar primero con su médico.
- Kaletra debe tomarse dos veces cada día para ayudar a controlar el VIH, sin importarle la mejoría que sienta
- La utilización de Kaletra como le han recomendado es la mejor manera de retrasar el desarrollo de resistencias
- Si una reacción adversa le impidiese tomar Kaletra como le han indicado dígaselo a su médico rápidamente.
- Tenga siempre una cantidad suficiente de Kaletra para no quedarse sin medicamento. Cuando viaje o necesite estar en el hospital asegúrese de que tiene la cantidad suficiente hasta que lo pueda obtener de nuevo.
- Continúe tomando este medicamento hasta que su médico se lo indique.

Si toma más Kaletra del que debiera

- Si se da cuenta que ha tomado más Kaletra de lo recetado, informe a su médico inmediatamente.
- Si no puede encontrar a su médico, acuda al hospital.

Si olvidó tomar Kaletra

- Si se olvida una dosis, tómela tan pronto como le sea posible con algún alimento y después continúe con la dosificación normal tal y como le ha prescrito su médico.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Kaletra puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren. Es difícil distinguir entre los efectos adversos producidos por Kaletra y los de otros medicamentos que esté tomando al mismo tiempo o los derivados de las complicaciones de la infección por VIH. Debe informar a su médico rápidamente sobre estos o cualquier otro síntoma. Acuda al médico si persisten o empeoran.

Efectos adversos MUY FRECUENTES (que afectan a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Diarrea
- Náuseas
- Infección del tracto respiratorio superior

Efectos adversos FRECUENTES (que afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

- Inflamación del páncreas
- Vómitos, aumento de tamaño del abdomen, dolor en la zona superior e inferior del estómago, flatulencias pasajeras, indigestión, disminución del apetito, reflujo desde su estómago a su esófago que puede causar dolor;
- Hinchazón o inflamación del estómago, intestino y colon;
- Aumento de sus niveles de colesterol en sangre, aumento de sus niveles de triglicéridos (un tipo de grasa) en sangre, tensión alta;
- Descenso de la capacidad del cuerpo para metabolizar azúcar como la diabetes mellitus, pérdida de peso;
- Número bajo de glóbulos rojos, número bajo de glóbulos blancos que suelen emplearse para combatir las infecciones;
- Erupción, eczema, acumulación de escamas de piel grasa;
- Mareo, ansiedad, dificultad para dormir;
- Sensación de cansancio, pérdida de fuerzas y energía, dolor de cabeza incluyendo migraña;
- Hemorroides;
- Inflamación del hígado y aumento de las enzimas hepáticas;
- Reacciones alérgicas incluyendo urticaria e inflamación en la boca;
- Cambios en la forma corporal y facial, debido a cambios en la distribución de la grasa;
- Infección del tracto respiratorio inferior;
- Aumento de los nódulos linfáticos;
- Impotencia, flujo menstrual anormalmente fuerte o prolongado o falta de menstruación,
- Problemas musculares como debilidad muscular y espasmos, dolor en las articulaciones, músculos y espalda;
- Daño en los nervios del sistema nervioso periférico;
- Sudores nocturnos, picores, sarpullido incluyendo bultos elevados en la piel, infección de la piel, inflamación de la piel o de los poros capilares, acumulación de fluido en las células y tejidos.

Información adicional sobre náuseas, vómitos y dolor abdominal

Informe a su médico si padece náuseas, vómitos o dolor abdominal ya que estos pueden ser síntomas de pancreatitis (inflamación del páncreas).

Información adicional sobre el aumento del colesterol y los triglicéridos

- Actualmente se desconocen los riesgos a largo plazo por complicaciones como ataques al corazón o apoplejía debido al aumento del colesterol y los triglicéridos
- Su médico le controlará y puede prescribirle otros medicamentos si es necesario.
- Los aumentos grandes en la cantidad de triglicéridos (grasas en sangre) se consideran un factor de riesgo para la pancreatitis (inflamación del páncreas).

Cambios en la fisonomía debido a cambios en la distribución de grasa

La terapia antirretrovirales combinada puede producir cambios en la fisonomía debidos a alteraciones en la distribución de la grasa. Estos pueden incluir pérdida de grasa de las piernas, brazos y cara, aumento de la grasa en el abdomen (barriga) y en otros órganos internos, aumento del tamaño de las mamas y acumulación de grasa en la parte posterior del cuello ('joroba de búfalo'). Actualmente se desconoce la causa y las consecuencias a largo plazo de estos cambios.

Informe a su médico si experimenta cualquier cambio en la fisonomía debido a cambios en la distribución de grasa.

Efectos adversos POCO FRECUENTES (que afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes):

- Sueños anormales;
- Pérdida o cambio del sentido del gusto;
- Pérdida de pelo
- Una alteración de su electrocardiograma llamada bloqueo auriculoventricular.

- Acumulación de plaquetas en las arterias que puede llevar a un ataque cardíaco y accidente cerebrovascular;
- Inflamación de los vasos y capilares sanguíneos;
- Inflamación del conducto biliar;
- Sacudidas incontrolables del cuerpo;
- Estreñimiento;
- Inflamación de las venas relacionada con un coágulo en la sangre;
- Sequedad de boca
- Incapacidad para controlar los esfínteres;
- Inflamación de la primera sección del intestino delgado justo después del estómago, herida o úlcera en el tracto digestivo, sangrado del tracto intestinal o recto;
- Glóbulos rojos en la orina;
- Depósitos de grasa en el hígado, aumento del tamaño del hígado;
- Falta de funcionalidad testicular;
- Afloramiento repentino de los síntomas relacionados con una infección inactiva en su cuerpo (reconstitución inmune);
- Aumento del apetito;
- Aumento anormal del nivel de bilirrubina (un pigmento producido por la rotura de glóbulos rojos) en sangre;
- Descenso del deseo sexual;
- Inflamación del riñón;
- Muerte de los huesos causada por un pobre suministro sanguíneo en la zona;
- Llagas o úlceras bucales, inflamación del estómago y del intestino;
- Fallo renal;
- Rotura de las fibras musculares que ocasiona la liberación de los contenidos de dichas fibras (mioglobina) en el torrente sanguíneo;
- Un sonido en un oído o en ambos oídos, como zumbidos, pitidos o silbidos;
- Temblor;
- Cierre anormal de una de las válvulas (válvula tricúspide del corazón);
- Vértigo (sensación de girar);
- Trastorno ocular, visión anormal;
- Aumento de peso;

Otros efectos secundarios que se han comunicado con Kaletra: amarilleamiento de la piel o el blanco de los ojos (ictericia), erupciones en la piel y ampollas graves o potencialmente mortales (síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme). No se sabe con qué frecuencia pueden ocurrir estos efectos.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE KALETRA

- Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños
- No utilice Kaletra después de la fecha de caducidad que aparece en la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Cómo conservar Kaletra y durante cuánto tiempo

- Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).
- Conservación durante el uso: si se mantiene fuera de la nevera, no conservar a más de 25°C y desechar el producto no utilizado después de 42 días (6 semanas). Se recomienda anotar en el envase la fecha en la que se ha sacado de la nevera.

- Proteger del calor excesivo.
- Conservar en el envase en el que venía. No transferir a ningún otro envase.

¿Cómo debo deshacerme del Kaletra no utilizado?

- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura.
- Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Kaletra

- El principio activo es lopinavir, pero las cápsulas también contienen ritonavir, que actúa para aumentar los niveles en sangre de lopinavir, inhibiendo las enzimas que lo metabolizan. Cada cápsula de Kaletra contiene 133,3 mg de lopinavir y 33,3 mg de ritonavir (potenciador farmacocinético).
- Los demás componentes son: ácido oleico, propilenglicol, aceite de ricino polioxil 35 y agua purificada.
- Los componentes de la cápsula vacía son: gelatina, sorbitol líquido anhidrizado (mezcla de sorbitol, anhídridos de sorbitol y manitol), glicerol, dióxido de titanio (color blanco), amarillo crepúsculo (E110), triglicéridos de cadena media, lecitina y tinta negra que contiene: propilenglicol, óxido de hierro negro (E172), ftalato de acetato de polivinilo, polietilenglicol 400 e hidróxido amónico.

Aspecto del producto y contenido del envase

- Kaletra cápsulas blandas se presenta en un frasco de plástico con 90 cápsulas. Las cápsulas son de color naranja con una impresión en tinta negra de (logo de Abbott) y “PK”.
- Cada envase contiene dos frascos de 90 cápsulas.
- Cada cápsula contiene 133,3 mg de lopinavir y 33,3 g de ritonavir.
- Kaletra cápsulas blandas también se presenta en blísteres.
- Cada estuche contiene 6 blísteres de 6 cápsulas (36 cápsulas). Cada envase contiene 5 estuches (180 cápsulas).

Titular de la autorización de comercialización

Abbott Laboratories Limited
Abbott House,
Vanwall Business Park,
Vanwall Road,
Maidenhead,
Berkshire,
SL6 4XE
Reino Unido

Responsable de la fabricación

Aesica Queenborough Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Reino Unido

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien

Abbott SA
Tél/Tel: + 32 10 475311

България

Т.П. Абот Лабораторис С.А.
Тел.: + 359 2 489 1950

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.
Tel: + 420 267 292 111

Danmark

Abbott Laboratories A/S Ø
Tlf: + 45 39 77-00-00

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Tel: + 371 67605580

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)Α.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 21 0 9985-222

España

Abbott Laboratories, S.A.
Tel: + 34 9 1 337-5200

France

Abbott France
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

Ireland

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Abbott S.r.l.
Tel: + 39 06 928921

Κύπρος

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd

Luxembourg/Luxemburg

Abbott SA
Tél/Tel: + 32 10 475311

Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Tel.: +36 1 465 2100

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: + 356 22983201

Nederland

Abbott B.V.
Tel: + 31 (0) 88 8222 688

Norge

Abbott Norge AS
Tlf: + 47 81 55 99 20

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.
Tel: + 43 1 891-22

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 319 12 00

Portugal

Abbott Laboratórios, Lda.
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

România

Abbott Laboratories S.A.
Tel: +40 21 529 30 00

Slovenija

Abbott Laboratories d.o.o.
Tel: + 386 (1) 23 631 60

Slovenská republika

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

Suomi/Finland

Abbott OY
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

Sverige

Abbott Scandinavia AB

Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija

Abbott Laboratories Baltics

Tel: + 371 67605580

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics

Tel: + 371 67605580

Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

United Kingdom

Abbott Laboratories Ltd

Tel: + 44 (0) 1628 773355

Este prospecto ha sido aprobado en: *Agosto de 2010*

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Kaletra (80 mg+ 20 mg)/ml solución oral (lopinavir+ritonavir)

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Kaletra y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Kaletra
3. Cómo tomar Kaletra
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Kaletra
6. Información adicional

1. QUÉ ES KALETRA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

- Su médico le ha recetado Kaletra para ayudar a controlar su infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Esto es posible ya que Kaletra actúa impidiendo que la infección se extienda rápidamente.
- Kaletra se utiliza en niños de 2 años o mayores y en adultos infectados con el VIH, el virus causante del SIDA. Kaletra no se debe administrar a niños menores de 2 años a no ser que su médico se lo indique específicamente.
- Kaletra es un medicamento antirretroviral que pertenece al grupo de los llamados inhibidores de la proteasa.
- Kaletra se receta para el uso en combinación con otros medicamentos antivirales. Su médico decidirá qué medicamentos son mejores en su caso.

2. ANTES DE TOMAR KALETRA

No tome Kaletra

- si es alérgico (hipersensible) a lopinavir, ritonavir o a cualquiera de los demás componentes de Kaletra.
- si tiene problemas graves de hígado.

No tome Kaletra ninguno de los siguientes medicamentos:

- Astemizol o terfenadina (normalmente utilizados para tratar los síntomas de la alergia – estos medicamentos pueden no requerir receta médica);
- Midazolam oral (tomado por la boca), triazolam (usados para aliviar la ansiedad y/o los problemas del sueño);
- Pimozida (usado para tratar la esquizofrenia);
- Cisaprida (usado para aliviar ciertos problemas de estómago);

- Ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina (usados para tratar los dolores de cabeza);
- Amiodarona (usada para tratar arritmias, alteraciones del ritmo cardiaco);
- lovastatina, simvastatina (usadas para disminuir el colesterol en sangre)
- Vardenafilo (utilizado para tratar la impotencia).
- sildenafilo (usado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar). Se puede usar el sildenafilo para el tratamiento de la disfunción eréctil bajo supervisión médica (ver **Tenga especial cuidado con Kaletra**)
- Productos que contienen hierba de San Juan (Hypericum perforatum)

Para más información sobre otros medicamentos que requieren precauciones especiales consulte la lista de medicamentos incluida en “**Uso de otros medicamentos**”

Si actualmente está tomando cualquiera de estos medicamentos, pregunte a su médico para cambiar a otro medicamento mientras esté tomando Kaletra.

Tenga especial cuidado con Kaletra

Información importante

- Kaletra no cura la infección por VIH ni el SIDA.
- Las personas que toman Kaletra pueden aún desarrollar infecciones u otras enfermedades asociadas con el VIH y el SIDA. Por lo tanto, es importante que permanezca bajo la supervisión de su médico mientras está tomando Kaletra.
- Kaletra **no reduce el riesgo de transmisión del VIH** a otros. Debe usar las precauciones apropiadas para prevenir la transmisión de la enfermedad por contacto sexual (p. Ej. usando un preservativo) o contaminación con sangre.

Informe a su médico si padece o ha padecido

- **Hemofilia** tipo A y B, ya que Kaletra puede incrementar el riesgo de hemorragia.
- **Diabetes** ya que se han notificado aumentos de azúcar en sangre en pacientes que estaban tomando Kaletra.
- Antecedentes de **problemas de hígado**, ya que los pacientes con antecedentes de enfermedad de hígado, incluyendo hepatitis B o C crónica, tienen un riesgo mayor de sufrir efectos adversos hepáticos graves y potencialmente mortales.

Informe a su médico si sufre

- Nauseas, vómitos, dolor abdominal, dificultad para respirar y debilidad grave de los músculos en las piernas y en los brazos, ya que estos pueden ser síntomas de niveles de ácido láctico incrementado.
- Sed, orina frecuente, visión borrosa o pérdida de peso, ya que esto puede ser indicativo de elevados niveles de azúcar en sangre.
- Nauseas, vómitos, dolor abdominal ya que grandes aumentos en la cantidad de triglicéridos (grasas en sangre) se consideran un factor de riesgo para la pancreatitis (inflamación del páncreas) y los síntomas descritos pueden sugerir esta condición.
- **Cambios en la forma corporal** debido a cambios en la distribución de grasa. Estos cambios pueden incluir pérdida de grasa de las piernas, brazos y cara, incremento de grasa en el abdomen (barriga) y otros órganos internos, aumento de los pechos, bultos de grasa en la parte posterior del cuello (“joroba de bufalo”). Actualmente se desconoce la causa y las consecuencias en la salud a largo plazo de estos cambios.
- **Signos y síntomas de inflamación** de infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento anti-VIH. Se cree que estos síntomas son debidos a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, permitiéndole combatir infecciones que estaban presentes sin síntomas aparentes.

- Rigidez en las articulaciones, dolor y molestias (especialmente en cadera, rodilla y hombro) y dificultad de movimiento, ya que algunos pacientes que toman estos medicamentos pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte del tejido óseo provocada por la pérdida de aporte de sangre al hueso). Entre los numerosos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad se encuentran la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunodepresión grave (disminución en la actividad del sistema inmune) y el índice de masa corporal elevado.
- **Dolor muscular**, molestias o debilidad, particularmente en combinación con estos medicamentos. En raras ocasiones estas alteraciones musculares han sido graves.

Uso de otros medicamentos

Si está tomando cualquiera de los medicamentos que se indican a continuación informe a su médico, ya que deben tomarse precauciones especiales.

- Antibióticos (ej. rifampicina, rifabutin, claritromicina);
- Medicamentos anticancerígenos (e.j. la mayoría de los inhibidores de la tirosina quinasa como dasatinib y nilotinib, y también la vincristina y la vinblastina);
- Antidepresivos (ej. Trazodona, bupropión);
- Medicamentos antiépilépticos (ej. carbamazepina, fenitoína, fenobarbital);
- Medicamentos para tratar infecciones por hongos (ej. ketoconazol, itraconazol, voriconazol);
- Medicamentos para la disfunción eréctil (ej. sildenafil y tadalafilo);
- Medicamentos para el corazón incluyendo:
 - Digoxina;
 - Antagonistas de los canales del calcio (ej. felodipino, nifedipino, nicardapino);
 - Medicamentos usados para corregir el ritmo cardiaco (ej. bepridil, lidocaina sistémica, quinidina);
- Medicamentos utilizados para disminuir el colesterol en sangre (ej. atorvastatina, lovastatina, rosuvastatina o simvastatina);
- Medicamentos que afectan al sistema inmunológico (ej. ciclosporina, sirolimus (rapamicina), tacrolimus);
- Analgésicos (ej. fentanilo)
- Medicamentos usados para dejar de fumar (e.j. bupropión).
- Medicamentos similares a la morfina (ej. metadona);
- Anticonceptivos orales o uso de parches anticonceptivos para evitar el embarazo (ver sección **“Anticonceptivos”** más abajo);
- Inhibidores de la proteasa (p. ej. amprenavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tripanavir);
- Sedantes (ej. midazolam inyectable)
- Esteroides (ej. dexametasona, propionato de fluticasona, etinilestradiol)
- Warfarina
- Medicamentos que interaccionan con el alcohol (p.ej: disulfiram)

Para más información sobre otros medicamentos que no debe tomar si está tomando Kaletra consulte la lista de medicamentos incluida en **“No tome Kaletra con ninguno de los siguientes medicamentos”**.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Medicamentos para la disfunción eréctil (ej. vardenafilo, sildenafil y tadalafilo)

- **No tome Kaletra** si está tomando actualmente vardenafilo.
- No debe tomar Kaletra junto con sildenafil cuando se usa para el tratamiento de la hipertensión pulmonar (ver también la sección **No tome Kaletra**)

- Si está tomando sildenafil o tadalafil y Kaletra juntos, podría tener el riesgo de reacciones adversas como una disminución de la presión sanguínea, desmayos, cambios de la visión y una erección del pene que dure más de 4 horas. Si la erección del pene durase más de 4 horas, debe acudir **inmediatamente** al médico para evitar un daño permanente del pene. Su médico puede explicarle estos síntomas.

Anticonceptivos

- Si está tomando anticonceptivos orales o un parche anticonceptivo para evitar un embarazo, debe utilizar un tipo de contracepción adicional o diferente (p. ej. preservativo), ya que Kaletra puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales y los parches.
- Kaletra no reduce el riesgo de transmisión del VIH a otros. Debe usar las precauciones apropiadas (p. ej. usando un preservativo) para prevenir la transmisión de la enfermedad por contacto sexual.

Toma de Kaletra con los alimentos y bebidas

Es importante que Kaletra se tome con alimentos

Embarazo y lactancia

- Informe a su médico **inmediatamente** si está embarazada, piensa que puede estarlo o está dando el pecho
- Las embarazadas o las madres en período de lactancia no deben tomar Kaletra a no ser que específicamente se lo recomiende el médico.
- Se recomienda que las mujeres infectadas por VIH no den el pecho a sus hijos ya que existe la posibilidad de que el niño pueda infectarse con el VIH por la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios específicos de los posibles efectos de Kaletra sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No conduzca ni utilice máquinas si experimenta algún efecto adverso (p. ej. náuseas) que pueda afectar a su capacidad para hacerlo de forma segura. Consulte a su médico

Kaletra contiene 42 % v/v de etanol

Información importante sobre algunos de los componentes de Kaletra

Kaletra contiene 42 % v/v de alcohol. Cada dosis contiene hasta 1,7 g de alcohol, que es potencialmente dañino para aquellos que padecen enfermedades hepáticas, alcoholismo, epilepsia, enfermedad o daño cerebral, así como para embarazadas y niños. Esto puede modificar o aumentar los efectos de otros medicamentos.

Este medicamento contiene hasta 0,8 g de fructosa por dosis cuando se administra según las dosis recomendadas. Esto puede no ser adecuado en intolerancia hereditaria a la fructosa. Debido a que puede existir la posibilidad de intolerancia no detectada a la fructosa, el medicamento debería administrarse a bebés y niños solamente después de consultar con el médico.

Kaletra contiene glicerol que es dañino en dosis altas. Puede producir dolor de cabeza y molestias gastrointestinales y diarrea.

Kaletra contiene aceite de ricino polioxil 40 hidrogenado. A dosis altas puede producir náusea, vómito, cólicos y purga grave. No se debe administrar cuando existe obstrucción intestinal.

Kaletra contiene potasio como acesulfame potásico que puede ser dañino en personas con una dieta baja en potasio. Un contenido alto de potasio en sangre puede producir molestias en el estómago y diarrea.

Kaletra contiene sodio como sacarina sódica, cloruro sódico y citrato sódico, que puede ser dañino en personas con una dieta baja en sodio.

3. CÓMO TOMAR KALETRA

Kaletra está recomendado para su uso en adultos y niños de 2 años o mayores, que estén infectados por VIH.

Tenga cuidado cuando se administre a niños. La dosis debe ser menor de 5 ml dos veces al día en niños que pesan menos de 40 kg.

- Es importante que todas las dosis de Kaletra solución oral se tomen con alimentos.
- Tome siempre Kaletra exactamente como le ha dicho su médico.
- Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas sobre como tiene que tomar su medicamento.

Cómo y cuándo se debe tomar Kaletra

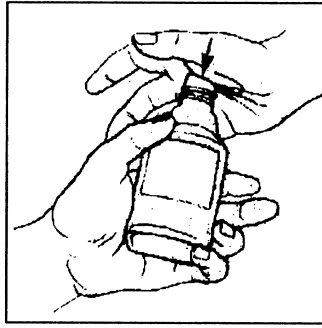
- La dosis normal en adultos es de 5 ml de solución oral dos veces al día ej. cada 12 horas, en combinación con otros medicamentos contra el VIH. Su médico le recomendará la cantidad de Kaletra que debe tomar.
- Para los niños, el médico decidirá la dosis adecuada según la altura y el peso del niño.
- Kaletra también está disponible en comprimidos recubiertos con película que contienen 200 mg de lopinavir y 50 mg de ritonavir y comprimidos recubiertos con película que contienen 100 mg de lopinavir y 25 mg de ritonavir.

¿Puedo dejar de tomar Kaletra o cambiar mi dosis?

- No deje de tomar o cambie su dosis diaria de Kaletra sin consultar primero con su médico.
- Kaletra debe tomarse dos veces cada día para ayudar a controlar el VIH, sin importarle la mejoría que sienta
- La utilización de Kaletra como le han recomendado es la mejor manera de retrasar el desarrollo de resistencias
- Si una reacción adversa le impidiese tomar Kaletra como le han indicado dígaselo a su médico rápidamente.
- Tenga siempre una cantidad suficiente de Kaletra para no quedarse sin medicamento. Cuando viaje o necesite estar en el hospital asegúrese de que tiene la cantidad suficiente hasta que lo pueda obtener de nuevo.
- Continué tomando este medicamento hasta que su médico se lo indique.

¿Cómo mido la dosis correcta de solución?

Abra la tapa, diseñada a prueba de niños, apretándola con la palma de la mano y girándola en el sentido contrario de las agujas del reloj o en la dirección de la flecha. Si tiene problemas para abrir el frasco, consulte a su farmacéutico.



Se incluyen 5 jeringas dosificadoras en cada estuche de Kaletra solución oral. Pregunte a su farmacéutico sobre cómo utilizar correctamente la jeringa.

Después de la administración de cada dosis de Kaletra, separar el émbolo del cuerpo de la jeringa. Lavar el émbolo y la jeringa con jabón de vajillas y agua templada, tan pronto como pueda; puede dejarlos en remojo en agua jabonosa hasta 15 minutos. Aclarar la jeringa y el émbolo con agua limpia. Poner el émbolo dentro de la jeringa y cargar y descargar varias veces con agua del grifo para aclararla. Dejar secar completamente la jeringa antes de usarla de nuevo.

Si toma más Kaletra del que debiera

- Si se da cuenta que ha tomado más Kaletra de lo indicado, informe a su médico inmediatamente.
- Si no puede encontrar a su médico, acuda al hospital.

Si olvidó tomar Kaletra

- Si se olvida una dosis, tómela tan pronto como le sea posible y después continúe con la dosificación normal tal y como le ha prescrito su médico.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Kaletra puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Es difícil distinguir entre los efectos adversos producidos por Kaletra y los de otros medicamentos que esté tomando al mismo tiempo o los derivados de las complicaciones de la infección por VIH. Debe informar a su médico rápidamente sobre estos o cualquier otro síntoma. Acuda al médico si persisten o empeoran.

Efectos adversos **MUY FRECUENTES** (que afectan a más de 1 de cada 10 pacientes):

- Diarrea
- Náuseas
- Infección del tracto respiratorio superior

Efectos adversos **FRECUENTES** (que afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes):

- Inflamación del páncreas
- Vómitos, aumento de tamaño del abdomen, dolor en la zona superior e inferior del estómago, flatulencias pasajeras, indigestión, disminución del apetito, reflujo desde su estómago a su esófago que puede causar dolor;
- Hinchazón o inflamación del estómago, intestino y colon;
- Aumento de sus niveles de colesterol en sangre, aumento de sus niveles de triglicéridos (un tipo de grasa) en sangre, tensión alta;
- Descenso de la capacidad del cuerpo para metabolizar azúcar como la diabetes mellitus, pérdida de peso;

- Número bajo de glóbulos rojos, número bajo de glóbulos blancos que suelen emplearse para combatir las infecciones;
- Erupción, eczema, acumulación de escamas de piel grasa;
- Mareo, ansiedad, dificultad para dormir;
- Sensación de cansancio, pérdida de fuerzas y energía, dolor de cabeza incluyendo migraña;
- Hemorroides;
- Inflamación del hígado y aumento de las enzimas hepáticas;
- Reacciones alérgicas incluyendo urticaria e inflamación en la boca;
- Cambios en la forma corporal y facial, debido a cambios en la distribución de la grasa;
- Infección del tracto respiratorio inferior;
- Aumento de los nódulos linfáticos;
- Impotencia, flujo menstrual anormalmente fuerte o prolongado o falta de menstruación,
- Problemas musculares como debilidad muscular y espasmos, dolor en las articulaciones, músculos y espalda;
- Daño en los nervios del sistema nervioso periférico;
- Sudores nocturnos, picores, sarpullido incluyendo bultos elevados en la piel, infección de la piel, inflamación de la piel o de los poros capilares, acumulación de fluido en las células y tejidos.

Información adicional sobre náuseas, vómitos o dolor abdominal.

Informe a su médico si experimenta náuseas, vómitos o dolor abdominal, ya que estos pueden ser síntomas de pancreatitis(inflamación del páncreas).

Información adicional sobre el aumento del colesterol y los triglicéridos

- Actualmente se desconocen los riesgos a largo plazo por complicaciones como ataques al corazón o apoplejía debido al aumento del colesterol y los triglicéridos.
- Su médico le controlará y puede prescribirle otros medicamentos si es necesario.
- Los aumentos grandes en la cantidad de triglicéridos (grasas en sangre) se consideran un factor de riesgo para la pancreatitis(inflamación del páncreas).

Cambios en la fisionomía debidos a cambios en la distribución de grasa.

La terapia antirretroviral combinada puede producir cambios en la fisionomía debido a cambios en la distribución de grasa. Estos pueden incluir pérdida de grasa de las piernas, brazos y cara, aumento de la grasa en el abdomen (barriga) y en otros órganos internos, aumento del tamaño de las mamas y acumulación de grasa en la parte posterior del cuello ('joroba de búfalo'). Actualmente se desconoce la causa y las consecuencias a largo plazo de estos cambios.

Informe a su médico si experimenta cambios en la fisionomía debido a cambios en la distribución de grasa.

Efectos adversos POCO FRECUENTES (que afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes):

- Sueños anormales;
- Pérdida o cambio del sentido del gusto;
- Pérdida de pelo
- Una alteración de su electrocardiograma llamada bloqueo auriculoventricular.
- Acumulación de plaquetas en las arterias que puede llevar a un ataque cardíaco y accidente cerebrovascular;
- Inflamación de los vasos y capilares sanguíneos;
- Inflamación del conducto biliar;
- Sacudidas incontrolables del cuerpo;
- Estreñimiento;
- Inflamación de las venas relacionada con un coágulo en la sangre;
- Sequedad de boca
- Incapacidad para controlar los esfínteres;

- Inflamación de la primera sección del intestino delgado justo después del estómago, herida o úlcera en el tracto digestivo, sangrado del tracto intestinal o recto;
- Glóbulos rojos en la orina;
- Depósitos de grasa en el hígado, aumento del tamaño del hígado;
- Falta de funcionalidad testicular;
- Afloramiento repentino de los síntomas relacionados con una infección inactiva en su cuerpo (reconstitución inmune);
- Aumento del apetito;
- Aumento anormal del nivel de bilirrubina (un pigmento producido por la rotura de glóbulos rojos) en sangre;
- Descenso del deseo sexual;
- Inflamación del riñón;
- Muerte de los huesos causada por un pobre suministro sanguíneo en la zona;
- Llagas o úlceras bucales, inflamación del estómago y del intestino;
- Fallo renal;
- Rotura de las fibras musculares que ocasiona la liberación de los contenidos de dichas fibras (mioglobina) en el torrente sanguíneo;
- Un sonido en un oído o en ambos oídos, como zumbidos, pitidos o silbidos;
- Temblor;
- Cierre anormal de una de las válvulas (válvula tricúspide del corazón);
- Vértigo (sensación de girar);
- Trastorno ocular, visión anormal;
- Aumento de peso;

Otros efectos secundarios que se han comunicado con Kaletra: amarilleamiento de la piel o el blanco de los ojos (ictericia), erupciones en la piel y ampollas graves o potencialmente mortales (síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme). No se sabe con qué frecuencia pueden ocurrir estos efectos.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE KALETRA

- Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilice Kaletra después de la fecha de caducidad que aparece en la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

¿Cómo debo conservar Kaletra y durante cuánto tiempo

- Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).
- Conservación durante el uso: si se mantiene fuera de la nevera, no conservar a más de 25°C y desechar el producto no utilizado después de 42 días (6 semanas). Se recomienda anotar en el envase la fecha en la que se ha sacado de la nevera.
- Proteger del calor excesivo.
- Conservar en el embalaje original. No transferir a ningún otro envase.

¿Cómo debo deshacerme del Kaletra no utilizado?

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y medicamentos que no necesita.

De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Kaletra

Los principios activos son lopinavir y ritonavir.

Cada ml de Kaletra solución oral contiene 80 mg de lopinavir y 20 mg de ritonavir.

Los demás componentes son:

Etanol, jarabe de maíz con fructosa alta, propilenglicol, agua purificada, glicerol, povidona, saborizante Magnasweet-110 (mezcla de glicirrinato monoamónico y glicerol), sabor vainilla (contiene ácido p-hidroxibenzoico, p-hidroxibenzaldehido, ácido vainillínico, vainillina, heliotropo, etil vainillina), aceite de ricino polioxil 40 hidrogenado, saborizante caramelo de algodón (contiene etil maltol, etil vainillina, acetoina, dihidrocurmarina, propilenglicol), acesulfame potásico, sacarina sódica, cloruro sódico, aceite de menta, citrato sódico, ácido cítrico, mentol.

Aspecto del producto y contenido del envase

Kaletra solución oral se presenta en un frasco ámbar de 60 ml. Cada envase contiene cinco frascos de 60 ml. Cada ml de Kaletra contiene 80 mg de lopinavir y 20 mg de ritonavir.

Kaletra también se presenta como cápsulas que contienen 133,3 mg de lopinavir y 33,3 mg de ritonavir y como comprimidos recubiertos que contienen 200 mg de lopinavir y 50 mg de ritonavir.

Titular de la autorización de comercialización

Abbott Laboratories Limited
Abbott House,
Vanwall Business Park,
Vanwall Road,
Maidenhead,
Berkshire,
SL6 4XE
Reino Unido

Responsable de la fabricación

Aesica Queenborough Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Reino Unido

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien

Abbott SA
Tél/Tel: + 32 10 475311

Luxembourg/Luxemburg

Abbott SA
Tél/Tel: + 32 10 475311

България

Т.П. Абот Лабораторис С.А.
Тел.: + 359 2 489 1950

Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Тел.: +36 1 465 2100

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.
Tel: + 420 267 292 111

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: + 356 22983201

Danmark

Abbott Laboratories A/S
Tlf: + 45 39 77-00-00

Nederland

Abbott B.V.
Tel: + 31 (0) 88 8222 688

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Tel: + 371 67605580

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)Α.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 21 0 9985-222

España

Abbott Laboratories, S.A.
Tel: + 34 9 1 337-5200

France

Abbott France
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

Ireland

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Abbott S.r.l.
Tel: + 39 06 928921

Κύπρος

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija

Abbott Laboratories Baltics
Tel: + 371 67605580

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics
Tel: + 371 67605580

Norge

Abbott Norge AS
Tlf: + 47 81 55 99 20

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.
Tel: + 43 1 891-22

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 319 12 00

Portugal

Abbott Laboratórios, Lda.
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

România

Abbott Laboratories S.A.
Tel: +40 21 529 30 00

Slovenija

Abbott Laboratories d.o.o.
Tel: + 386 (1) 23 631 60

Slovenská republika

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

Suomi/Finland

Abbott OY
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

Sverige

Abbott Scandinavia AB
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

United Kingdom

Abbott Laboratories Ltd
Tel: + 44 (0) 1628 773355

Este prospecto ha sido aprobado en: Agosto de 2010

PROSPECTO : INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Kaletra 200 mg/50 mg comprimidos recubiertos con película lopinavir/ritonavir

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Kaletra y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Kaletra
3. Cómo tomar Kaletra
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Kaletra
6. Información adicional

1. QUÉ ES KALETRA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

- Su médico le ha recetado Kaletra para ayudar a controlar su infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Esto es posible ya que Kaletra actúa impidiendo que la infección se extienda rápidamente.
- Kaletra se utiliza en niños de 2 años o mayores y en adultos infectados con el VIH, el virus causante del SIDA. Kaletra no se debe administrar a niños menores de 2 años a no ser que su médico se lo indique específicamente.
- Kaletra es un medicamento antirretroviral que pertenece al grupo de los llamados inhibidores de la proteasa.
- Kaletra se receta para el uso en combinación con otros medicamentos antivirales. Su médico decidirá qué medicamentos son mejores en su caso.

2. ANTES DE TOMAR KALETRA

No tome Kaletra

- si es alérgico (hipersensible) a lopinavir, ritonavir o a cualquiera de los demás componentes de Kaletra.
- si tiene problemas graves de hígado.

No tome Kaletra ninguno de los siguientes medicamentos:

- Astemizol o terfenadina (normalmente utilizados para tratar los síntomas de la alergia – estos medicamentos pueden no requerir receta médica);
- Midazolam oral (tomado por la boca), triazolam (usados para aliviar la ansiedad y/o los problemas del sueño);
- Pimozida (usado para tratar la esquizofrenia);
- Cisaprida (usado para aliviar ciertos problemas de estómago);

- Ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina (usados para tratar los dolores de cabeza);
- Amiodarona (usada para tratar arritmias, alteraciones del ritmo cardiaco);
- lovastatina, simvastatina (usadas para disminuir el colesterol en sangre)
- Vardenafilo (utilizado para tratar la impotencia).
- sildenafilo (usado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar). Se puede usar el sildenafilo para el tratamiento de la disfunción eréctil bajo supervisión médica (ver **Tenga especial cuidado con Kaletra**)
- Productos que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

Para más información sobre otros medicamentos que requieren precauciones especiales consulte la lista de medicamentos incluida en “**Uso de otros medicamentos**”

Si actualmente está tomando cualquiera de estos medicamentos, pregunte a su médico para cambiar a otro medicamento mientras esté tomando Kaletra.

Tenga especial cuidado con Kaletra

Información importante

- Kaletra no cura la infección por VIH ni el SIDA.
- Las personas que toman Kaletra pueden aún desarrollar infecciones u otras enfermedades asociadas con el VIH y el SIDA. Por lo tanto, es importante que permanezca bajo la supervisión de su médico mientras está tomando Kaletra.
- Kaletra **no reduce el riesgo de transmisión del VIH** a otros. Debe usar las precauciones apropiadas para prevenir la transmisión de la enfermedad por contacto sexual (p. Ej. usando un preservativo) o contaminación con sangre.

Informe a su médico si padece o ha padecido

- **Hemofilia** tipo A y B, ya que Kaletra puede incrementar el riesgo de hemorragia.
- **Diabetes** ya que se han notificado aumentos de azúcar en sangre en pacientes que estaban tomando Kaletra.
- Antecedentes de **problemas de hígado**, ya que los pacientes con antecedentes de enfermedad de hígado, incluyendo hepatitis B o C crónica, tienen un riesgo mayor de sufrir efectos adversos hepáticos graves y potencialmente mortales.

Informe a su médico si sufre

- Nauseas, vómitos, dolor abdominal, dificultad para respirar y debilidad grave de los músculos en las piernas y en los brazos, ya que estos pueden ser síntomas de niveles de ácido láctico incrementado.
- Sed, orina frecuente, visión borrosa o pérdida de peso, ya que esto puede ser indicativo de elevados niveles de azúcar en sangre.
- Nauseas, vómitos, dolor abdominal ya que grandes aumentos en la cantidad de triglicéridos (grasas en sangre) se consideran un factor de riesgo para la pancreatitis (inflamación del páncreas) y los síntomas descritos pueden sugerir esta condición.
- Cambios en la forma corporal debido a cambios en la distribución de grasa. Estos cambios pueden incluir pérdida de grasa de las piernas, brazos y cara, incremento de grasa en el abdomen (barriga) y otros órganos internos, aumento de los pechos, bultos de grasa en la parte posterior del cuello (“joroba de búfalo”). Actualmente se desconoce la causa y las consecuencias en la salud a largo plazo de estos cambios.
- Signos y síntomas de inflamación de infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento anti-VIH. Se cree que estos síntomas son debidos a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, permitiéndole combatir infecciones que estaban presentes sin síntomas aparentes.

- Rigidez en las articulaciones, dolor y molestias (especialmente en cadera, rodilla y hombro) y dificultad de movimiento, ya que algunos pacientes que toman estos medicamentos pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte del tejido óseo provocada por la pérdida de aporte de sangre al hueso). Entre los numerosos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad se encuentran la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunodepresión grave (disminución en la actividad del sistema inmune) y el índice de masa corporal elevado.
- Dolor muscular, molestias o debilidad, particularmente en combinación con estos medicamentos. En raras ocasiones estas alteraciones musculares han sido graves.

Uso de otros medicamentos

Si está tomando cualquiera de los medicamentos que se indican a continuación informe a su médico, ya que deben tomarse precauciones especiales.

- Antibióticos (ej. rifampicina, rifabutin, claritromicina);
- Medicamentos anticancerígenos (e.j. la mayoría de los inhibidores de la tirosina quinasa como dasatinib y nilotinib, y también la vincristina y la vinblastina);
- Antidepresivos (ej. Trazodona, bupropión);
- Medicamentos antiepilépticos (ej. carbamazepina, fenitoína, fenobarbital);
- Medicamentos para tratar infecciones por hongos (ej. ketoconazol, itraconazol, voriconazol);
- Medicamentos para la disfunción eréctil (ej. sildenafil y tadalafilo);
- Medicamentos para el corazón incluyendo:
 - Digoxina;
 - Antagonistas de los canales del calcio (ej. felodipino, nifedipino, nicardapino);
 - Medicamentos usados para corregir el ritmo cardiaco (ej. bepridil, lidocaina sistémica, quinidina);
- Medicamentos utilizados para disminuir el colesterol en sangre (ej. atorvastatina, lovastatina, rosuvastatina o simvastatina);
- Medicamentos que afectan al sistema inmunológico (ej. ciclosporina, sirolimus (rapamicina), tacrolimus);
- Analgésicos (ej. fentanilo)
- Medicamentos usados para dejar de fumar (e.j. bupropión).
- Medicamentos similares a la morfina (ej. metadona);
- Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INNTIs) (ej. efavirenz, nevirapina)
- Anticonceptivos orales o uso de parches anticonceptivos para evitar el embarazo (ver sección **“Anticonceptivos”** más abajo);
- Inhibidores de la proteasa (p. ej. amprenavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tripanavir);
- Sedantes (ej. midazolam inyectable)
- Esteroides (ej. dexametasona, propionato de fluticasona, etinilestradiol)
- Warfarina

Para más información sobre otros medicamentos que no debe tomar si está tomando Kaletra consulte la lista de medicamentos incluida en **“No tome Kaletra con ninguno de los siguientes medicamentos”**.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Medicamentos para la disfunción eréctil (ej. vardenafilo, sildenafil y tadalafilo)

- **No tome Kaletra** si está tomando actualmente vardenafilo.
- No debe tomar Kaletra junto con sildenafil cuando se usa para el tratamiento de la hipertensión pulmonar (ver también la sección **No tome Kaletra**)

- Si está tomando sildenafil o tadalafil y Kaletra juntos, podría tener el riesgo de reacciones adversas como una disminución de la presión sanguínea, desmayos, cambios de la visión y una erección del pene que dure más de 4 horas. Si la erección del pene durase más de 4 horas, debe acudir **inmediatamente** al médico para evitar un daño permanente del pene. Su médico puede explicarle estos síntomas.

Anticonceptivos

- Si está tomando anticonceptivos orales o un parche anticonceptivo para evitar un embarazo, debe utilizar un tipo de contracepción adicional o diferente (p. ej. preservativo), ya que Kaletra puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales y los parches.
- Kaletra no reduce el riesgo de transmisión del VIH a otros. Debe usar las precauciones apropiadas (p. ej. usando un preservativo) para prevenir la transmisión de la enfermedad por contacto sexual.

Toma de Kaletra con los alimentos y bebidas

Kaletra comprimidos se puede tomar con con alimentos o sin alimentos.

Embarazo y lactancia

- Informe a su médico **inmediatamente** si está embarazada, piensa que puede estarlo o está dando el pecho
- Las embarazos o las madres en período de lactancia no deben tomar Kaletra a no ser que específicamente se lo recomiende el médico.
- Se recomienda que las mujeres infectadas por VIH no den el pecho a sus hijos ya que existe la posibilidad de que el niño pueda infectarse con el VIH por la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios específicos de los posibles efectos de Kaletra sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No conduzca ni utilice máquinas si experimenta algún efecto adverso (p. ej. náuseas) que pueda afectar a su capacidad para hacerlo de forma segura. Consulte a su médico

3. CÓMO TOMAR KALETRA

Es importante que los comprimidos de Kaletra se traguen enteros y no se mastiquen, rompan o machaquen.

- Kaletra comprimidos se puede tomar con o sin alimentos.
- Tome siempre Kaletra tal y como le ha recetado su médico.
- Consulte con su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Cómo y cuándo tomar Kaletra

- La dosis habitual en adultos es de 400mg/100mg dos veces al día ej. cada 12 horas, en combinación con otros medicamentos contra el VIH. Los pacientes adultos que no han estado en tratamiento previo con otro medicamento antiviral pueden también tomar Kaletra una vez al día en una dosis de 800 mg/ 200 mg. Su médico le dirá cuantos comprimidos debe tomar. Si su médico decide que es apropiado, los pacientes adultos que hayan sido tratados previamente con otros medicamentos antirretrovirales pueden tomar Kaletra comprimidos una vez al día en dosis de 800 mg/200 mg.
- Kaletra no se debe tomar una vez al día con amprenavir, efavirenz, nevirapina, nelfinavir, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína.

- Para niños, su médico decidirá la dosis correcta (número de comprimidos) según el peso y la altura del niño.
- Kaletra también está disponible en comprimidos recubiertos con película 100 mg/25 mg. Kaletra solución oral está disponible para pacientes que no pueden ingerir comprimidos.

¿Puedo dejar de tomar Kaletra o cambiar mi dosis?

- No deje de tomar o cambie su dosis diaria de Kaletra sin consultar primero con su médico.
- Kaletra debe tomarse todos los días para ayudar a controlar el VIH, sin importarle la mejoría que sienta
- La utilización de Kaletra como le han recomendado es la mejor manera de retrasar el desarrollo de resistencias
- Si una reacción adversa le impidiese tomar Kaletra como le han indicado dígaselo a su médico rápidamente.
- Tenga siempre una cantidad suficiente de Kaletra para no quedarse sin medicamento. Cuando viaje o necesite estar en el hospital asegúrese de que tiene la cantidad suficiente hasta que lo pueda obtener de nuevo.
- Continúe tomando este medicamento hasta que su médico se lo indique.

Si toma más Kaletra del que debiera

- Si se da cuenta que ha tomado más Kaletra de lo indicado, informe a su médico inmediatamente.
- Si no puede encontrar a su médico, acuda al hospital.

Si olvidó tomar Kaletra

- Si se olvida una dosis, tómela tan pronto como le sea posible y después continúe con la dosificación normal tal y como le ha prescrito su médico.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Kaletra puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren. Es difícil distinguir entre los efectos adversos producidos por Kaletra y los de otros medicamentos que esté tomando al mismo tiempo o los derivados de las complicaciones de la infección por VIH. Debe informar a su médico rápidamente sobre estos o cualquier otro síntoma..Acuda al médico si persisten o empeoran.

Efectos adversos **MUY FRECUENTES** (que afectan a más de 1 de cada 10 pacientes):

- Diarrea;
- Náuseas
- Infección del tracto respiratorio superior

Efectos adversos **FRECUENTES** (que afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes):

- Inflamación del páncreas
- Vómitos, aumento de tamaño del abdomen, dolor en la zona superior e inferior del estómago, flatulencias pasajeras, indigestión, disminución del apetito, reflujo desde su estómago a su esófago que puede causar dolor;
- Hinchazón o inflamación del estómago, intestino y colon;
- Aumento de sus niveles de colesterol en sangre, aumento de sus niveles de triglicéridos (un tipo de grasa) en sangre, tensión alta;
- Descenso de la capacidad del cuerpo para metabolizar azúcar como la diabetes mellitus, pérdida de peso;
- Número bajo de glóbulos rojos, número bajo de glóbulos blancos que suelen emplearse para combatir las infecciones;

- Erupción, eczema, acumulación de escamas de piel grasa;
- Mareo, ansiedad, dificultad para dormir;
- Sensación de cansancio, pérdida de fuerzas y energía, dolor de cabeza incluyendo migraña;
- Hemorroides;
- Inflamación del hígado y aumento de las enzimas hepáticas;
- Reacciones alérgicas incluyendo urticaria e inflamación en la boca;
- Cambios en la forma corporal y facial, debido a cambios en la distribución de la grasa;
- Infección del tracto respiratorio inferior;
- Aumento de los nódulos linfáticos;
- Impotencia, flujo menstrual anormalmente fuerte o prolongado o falta de menstruación,
- Problemas musculares como debilidad muscular y espasmos, dolor en las articulaciones, músculos y espalda;
- Daño en los nervios del sistema nervioso periférico;
- Sudores nocturnos, picores, sarpullido incluyendo bultos elevados en la piel, infección de la piel, inflamación de la piel o de los poros capilares, acumulación de fluido en las células y tejidos.

Información adicional sobre náuseas, vómitos o dolor abdominal.

Informe a su médico si experimenta náuseas, vómitos o dolor abdominal, ya que estos pueden ser síntomas de pancreatitis (inflamación del páncreas).

Información adicional sobre el aumento del colesterol y los triglicéridos

- Actualmente se desconocen los riesgos a largo plazo por complicaciones como ataques al corazón o apoplejía debido al aumento del colesterol y los triglicéridos.
- Su médico le controlará y puede prescribirle otros medicamentos si es necesario.
- Los aumentos grandes en la cantidad de triglicéridos (grasas en sangre) se consideran un factor de riesgo para la pancreatitis (inflamación del páncreas).

Cambios en la fisonomía debidos a cambios en la distribución de grasa.

La terapia antirretroviral combinada puede producir cambios en la fisonomía debido a cambios en la distribución de grasa. Estos pueden incluir pérdida de grasa de las piernas, brazos y cara, aumento de la grasa en el abdomen (barriga) y en otros órganos internos, aumento del tamaño de las mamas y acumulación de grasa en la parte posterior del cuello ('joroba de búfalo'). Actualmente se desconoce la causa y las consecuencias a largo plazo de estos cambios.

Informe a su médico si experimenta cambios en la fisonomía debido a cambios en la distribución de grasa.

Efectos adversos POCO FRECUENTES (que afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes):

- Sueños anormales;
- Pérdida o cambio del sentido del gusto;
- Pérdida de pelo
- Una alteración de su electrocardiograma llamada bloqueo auriculoventricular.
- Acumulación de plaquetas en las arterias que puede llevar a un ataque cardíaco y accidente cerebrovascular;
- Inflamación de los vasos y capilares sanguíneos;
- Inflamación del conducto biliar;
- Sacudidas incontrolables del cuerpo;
- Estreñimiento;
- Inflamación de las venas relacionada con un coágulo en la sangre;
- Sequedad de boca
- Incapacidad para controlar los esfínteres;
- Inflamación de la primera sección del intestino delgado justo después del estómago, herida o úlcera en el tracto digestivo, sangrado del tracto intestinal o recto;
- Glóbulos rojos en la orina;

- Depósitos de grasa en el hígado, aumento del tamaño del hígado;
- Falta de funcionalidad testicular;
- Afloramiento repentino de los síntomas relacionados con una infección inactiva en su cuerpo (reconstitución inmune);
- Aumento del apetito;
- Aumento anormal del nivel de bilirrubina (un pigmento producido por la rotura de glóbulos rojos) en sangre;
- Descenso del deseo sexual;
- Inflamación del riñón;
- Muerte de los huesos causada por un pobre suministro sanguíneo en la zona;
- Llagas o úlceras bucales, inflamación del estómago y del intestino;
- Fallo renal;
- Rotura de las fibras musculares que ocasiona la liberación de los contenidos de dichas fibras (mioglobina) en el torrente sanguíneo;
- Un sonido en un oído o en ambos oídos, como zumbidos, pitidos o silbidos;
- Temblor;
- Cierre anormal de una de las válvulas (válvula tricúspide del corazón);
- Vértigo (sensación de girar);
- Trastorno ocular, visión anormal;
- Aumento de peso;

Otros efectos secundarios que se han comunicado con Kaletra: amarilleamiento de la piel o el blanco de los ojos (ictericia), erupciones en la piel y ampollas graves o potencialmente mortales (síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme). No se sabe con qué frecuencia pueden ocurrir estos efectos.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE KALETRA

- Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilice Kaletra después de la fecha de caducidad que aparece en la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

¿Cómo debo deshacerme del Kaletra no utilizado?

- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y medicamentos que no necesita.
- De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Kaletra

Los principios activos son lopinavir y ritonavir.

Cada comprimido de Kaletra contiene 200 mg de lopinavir y 50 mg de ritonavir.

Los demás componentes son:

Comprimido

Copovidona, laurato de sorbitán, sílice coloidal anhidra, estearil fumarato de sodio.

Recubrimiento

Hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol tipo 400 (polietilenglicol 400), hidróxi propil celulosa, talco, sílice anhidra coloidal, macrogol tipo 3350 (polietilenglicol 3350), óxido de hierro amarillo E-172, Polisorbato 80.

Aspecto del producto y contenido del envase

- Kaletra comprimidos recubiertos se presenta en un frasco de plástico con 120 comprimidos.
- Los comprimidos son de color amarillo con una impresión en relieve de (logo de Abbott) y “KA”.
- Hay dos tamaños de envase disponibles:
 - 1 frasco de 120 comprimidos proporcionado en un envase.
 - 3 frascos de 120 comprimidos (360 comprimidos) proporcionado en un envase.

- Kaletra comprimidos recubiertos también se presenta en blísteres.
Hay dos tamaños de envase disponibles:
 - 1 estuche que contiene 10 blísteres de 12 comprimidos (120 comprimidos).
 - 3 estuches que contienen 5 blísteres de 8 comprimidos (40 comprimidos). Cada envase contiene 3 estuches (120 comprimidos).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Abbott Laboratories Limited, Abbott House, Vanwall Business Park, Vanwall Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4XE, Reino Unido

Responsables de la fabricación

Aesica Queenborough Ltd,
Queenborough,
Kent ME11 5EL,
Reino Unido

Abbott GmbH & Co. KG,
Knollstrasse 50,
67061 Ludwigshafen,
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien

Abbott SA
Tél/Tel: + 32 10 475311

Luxembourg/Luxemburg

Abbott SA
Tél/Tel: + 32 10 475311

България

Т.П. Абот Лабораторис С.А.
Тел.: + 359 2 489 1950

Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Tel.: +36 1 465 2100

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.
Tel: + 420 267 292 111

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: + 356 22983201

Danmark

Abbott Laboratories A/S
Tlf: + 45 39 77-00-00

Nederland

Abbott B.V.
Tel: + 31 (0) 88 8222 688

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG

Norge

Abbott Norge AS

Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Eesti

Abbott Laboratories Baltics

Läti

Tel: + 371 67605580

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)Α.Β.Ε.Ε.

Τηλ: +30 21 0 9985-222

España

Abbott Laboratories, S.A.

Tel: + 34 9 1 337-5200

France

Abbott France

Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

Ireland

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd

Tel: + 353 (0) 1 469-1500

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Abbott S.r.l.

Tel: + 39 06 928921

Κύπρος

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd

Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija

Abbott Laboratories Baltics

Tel: + 371 67605580

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics

Tel: + 371 67605580

Tlf: + 47 81 55 99 20

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.

Tel: + 43 1 891-22

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 319 12 00

Portugal

Abbott Laboratórios, Lda.

Tel: + 351 (0) 21 472 7100

România

Abbott Laboratories S.A.

Tel: +40 21 529 30 00

Slovenija

Abbott Laboratories d.o.o.

Tel: + 386 (1) 23 631 60

Slovenská republika

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

Suomi/Finland

Abbott OY

Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

Sverige

Abbott Scandinavia AB

Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

United Kingdom

Abbott Laboratories Ltd

Tel: + 44 (0) 1628 773355

Este prospecto ha sido aprobado en : Agosto de 2010

PROSPECTO : INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Kaletra 100 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película lopinavir/ritonavir

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Kaletra y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Kaletra
3. Cómo tomar Kaletra
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Kaletra
6. Información adicional

1 QUÉ ES KALETRA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

- Su médico le ha recetado Kaletra para ayudar a controlar su infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Esto es posible ya que Kaletra actúa impidiendo que la infección se extienda rápidamente.
- Kaletra se utiliza en niños de 2 años o mayores y en adultos infectados con el VIH, el virus causante del SIDA. Kaletra no se debe administrar a niños menores de 2 años a no ser que su médico se lo indique específicamente.
- Kaletra es un medicamento antirretroviral que pertenece al grupo de los llamados inhibidores de la proteasa.
- Kaletra se receta para el uso en combinación con otros medicamentos antivirales. Su médico decidirá qué medicamentos son mejores en su caso.

2. ANTES DE TOMAR KALETRA

No tome Kaletra

- Si es alérgico (hipersensible) a lopinavir, ritonavir o a cualquiera de los demás componentes de Kaletra.
- Si tiene problemas graves de hígado.

No tome Kaletra ninguno de los siguientes medicamentos:

- Astemizol o terfenadina (normalmente utilizados para tratar los síntomas de la alergia – estos medicamentos pueden no requerir receta médica);
- Midazolam oral (tomado por la boca), triazolam (usados para aliviar la ansiedad y/o los problemas del sueño);
- Pimozida (usado para tratar la esquizofrenia);
- Cisaprida (usado para aliviar ciertos problemas de estómago);

- Ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina (usados para tratar los dolores de cabeza);
- Amiodarona (usada para tratar arritmias, alteraciones del ritmo cardiaco);
- lovastatina, simvastatina (usadas para disminuir el colesterol en sangre)
- Vardenafilo (utilizado para tratar la impotencia).
- sildenafil (usado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar). Se puede usar el sildenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil bajo supervisión médica (ver **Tenga especial cuidado con Kaletra**)
- Productos que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

Para más información sobre otros medicamentos que requieren precauciones especiales consulte la lista de medicamentos incluida en “**Uso de otros medicamentos**”

Si actualmente está tomando cualquiera de estos medicamentos, pregunte a su médico para cambiar a otro medicamento mientras esté tomando Kaletra.

Tenga especial cuidado con Kaletra:

Información importante

- Kaletra no cura la infección por VIH ni el SIDA.
- Las personas que toman Kaletra pueden aún desarrollar infecciones u otras enfermedades asociadas con el VIH y el SIDA. Por lo tanto, es importante que permanezca bajo la supervisión de su médico mientras está tomando Kaletra.
- Kaletra **no reduce el riesgo de transmisión del VIH** a otros. Debe usar las precauciones apropiadas para prevenir la transmisión de la enfermedad por contacto sexual (p. Ej. usando un preservativo) o contaminación con sangre.

Informe a su médico si padece o ha padecido

- **Hemofilia** tipo A y B, ya que Kaletra puede incrementar el riesgo de hemorragia.
- **Diabetes** ya que se han notificado aumentos de azúcar en sangre en pacientes que estaban tomando Kaletra.
- Antecedentes de **problemas de hígado**, ya que los pacientes con antecedentes de enfermedad de hígado, incluyendo hepatitis B o C crónica, tienen un riesgo mayor de sufrir efectos adversos hepáticos graves y potencialmente mortales.

Informe a su médico si sufre

- Nauseas, vómitos, dolor abdominal, dificultad para respirar y debilidad grave de los músculos en las piernas y en los brazos, ya que estos pueden ser síntomas de niveles de ácido láctico incrementado.
- Sed, orina frecuente, visión borrosa o pérdida de peso, ya que esto puede ser indicativo de elevados niveles de azúcar en sangre.
- Nauseas, vómitos, dolor abdominal ya que grandes aumentos en la cantidad de triglicéridos (grasas en sangre) se consideran un factor de riesgo para la pancreatitis (inflamación del páncreas) y los síntomas descritos pueden sugerir esta condición.
- **Cambios en la forma corporal** debido a cambios en la distribución de grasa. Estos cambios pueden incluir pérdida de grasa de las piernas, brazos y cara, incremento de grasa en el abdomen (barriga) y otros órganos internos, pechos, bultos de grasa en la parte posterior del cuello (“joroba de bufalo”). Actualmente se desconoce la causa y las consecuencias en la salud a largo plazo de estos cambios.
- **Signos y síntomas de inflamación** de infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento anti-VIH. Se cree que estos síntomas son debidos a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, permitiéndole combatir infecciones que estaban presentes sin síntomas aparentes.

- **Rigidez en las articulaciones, dolor y molestias** (especialmente en cadera, rodilla y hombro) y dificultad de movimiento, ya que algunos pacientes que toman estos medicamentos pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte del tejido óseo provocada por la pérdida de aporte de sangre al hueso). Entre los numerosos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad se encuentran la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de corticosteroides, el consumo de etanol, la inmunodepresión grave (disminución en la actividad del sistema inmune) y el índice de masa corporal elevado.
- **Dolor muscular**, molestias o dolor, particularmente en combinación con estos medicamentos. En raras ocasiones estas alteraciones musculares han sido graves.

Uso de otros medicamentos

Si está tomando cualquiera de los medicamentos que se indican a continuación informe a su médico, ya que deben tomarse precauciones especiales.

- Antibióticos (ej. rifampicina, rifabutin, claritromicina);
- Medicamentos anticancerígenos (e.j. la mayoría de los inhibidores de la tirosina quinasa como dasatinib y nilotinib, y también la vincristina y la vinblastina);
- Antidepresivos (ej. trazodona, bupropión);
- Medicamentos antiepilépticos (ej. carbamazepina, fenitoína, fenobarbital);
- Medicamentos para tratar infecciones por hongos (ej. ketoconazol, itraconazol, voriconazol);
- Medicamentos para la disfunción eréctil (ej. sildenafil y tadalafil);
- Medicamentos para el corazón incluyendo:
 - Digoxina;
 - Antagonistas de los canales del calcio (ej. felodipino, nifedipino, nicardapino);
 - medicamentos usados para corregir el ritmo cardiaco (ej. bepridil, lidocaina sistémica, quinidina);
- Medicamentos utilizados para disminuir el colesterol en sangre (ej. atorvastatina, lovastatina, rosuvastatina o simvastatina);
- Medicamentos que afectan al sistema inmunológico (ej. ciclosporina, sirolimus (rapamicina), tacrolimus);
- Analgésicos (ej. fentanilo)
- Medicamentos usados para dejar de fumar (e.j. bupropión).
- Medicamentos similares a la morfina (ej. metadona);
- Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INNTIs) (ej. efavirenz, nevirapina)
- Anticonceptivos orales o uso de parches anticonceptivos para evitar el embarazo (ver sección **“Anticonceptivos”** más abajo);
- Inhibidores de la proteasa (p. ej. amprenavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tripanavir);
- Sedantes (ej. midazolam inyectable)
- Esteroides (ej. dexametasona, propionato de fluticasona, etinilestradiol)
- Warfarina

Para más información sobre otros medicamentos que no debe tomar si está tomando Kaletra consulte la lista de medicamentos incluida en **“No tome Kaletra con ninguno de los siguientes medicamentos”**.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Medicamentos para la disfunción eréctil (ej. vardenafilo, sildenafil y tadalafil)

- **No tome Kaletra** si está tomando actualmente vardenafilo.
- No debe tomar Kaletra junto con sildenafil cuando se usa para el tratamiento de la hipertensión pulmonar (ver también la sección **No tome Kaletra**)

- Si está tomando sildenafil o tadalafil y Kaletra juntos, podría tener el riesgo de reacciones adversas como una disminución de la presión sanguínea, desmayos, cambios de la visión y una erección del pene que dure más de 4 horas. Si la erección del pene durase más de 4 horas, debe acudir **inmediatamente** al médico para evitar un daño permanente del pene. Su médico puede explicarle estos síntomas.

Anticonceptivos

- Si está tomando anticonceptivos orales o un parche anticonceptivo para evitar un embarazo, debe utilizar un tipo de contracepción adicional o diferente (p. ej. preservativo), ya que Kaletra puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales.
- Kaletra no reduce el riesgo de transmisión del VIH a otros. Debe usar las precauciones apropiadas (p. ej. usando un preservativo) para prevenir la transmisión de la enfermedad por contacto sexual.

Toma de Kaletra con los alimentos y bebidas

Kaletra comprimidos se puede tomar con o sin alimentos.

Embarazo y lactancia

- Informe a su médico inmediatamente si está o puede estar embarazada o dando el pecho
- Las embarazadas o las madres en período de lactancia no deben tomar Kaletra a no ser que específicamente se lo recomiende el médico.
- Se recomienda que las mujeres infectadas por VIH no deben dar el pecho a sus hijos ya que existe la posibilidad de que el niño pueda infectarse con el VIH por la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

No se han realizado ensayos de los efectos de Kaletra sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No conduzca ni utilice máquinas si experimenta algún efecto adverso (p. ej. náuseas) que pueda afectar a su capacidad para hacerlo de forma segura. Consulte a su médico.

3. CÓMO TOMAR KALETRA

Es importante que los comprimidos de Kaletra se traguen enteros y no se mastiquen, rompan o machaquen.

- Kaletra comprimidos se puede tomar con o sin alimentos.
- Tome siempre Kaletra tal y como le ha recetado su médico.
- Consulte con su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Cómo y cuándo tomar Kaletra

- La dosis habitual en adultos es de 400mg/100mg dos veces al día ej. cada 12 horas, en combinación con otros medicamentos contra el VIH. Los pacientes adultos que no han estado en tratamiento previo con otro medicamento antiviral pueden también tomar Kaletra una vez al día en una dosis de 800 mg/ 200 mg. Su médico le dirá cuantos comprimidos debe tomar. Si su médico decide que es apropiado, los pacientes adultos que hayan sido tratados previamente con otros medicamentos antirretrovirales pueden tomar Kaletra comprimidos una vez al día en dosis de 800 mg/200 mg.
- Para niños, su médico decidirá la dosis correcta (número de comprimidos) según el peso y la altura del niño.
- Kaletra no se debe tomar una vez al día con amprenavir, efavirenz, nevirapina, nelfinavir, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína.
- Kaletra también está disponible en comprimidos recubiertos con película 200 mg/50 mg. Kaletra solución oral está disponible para pacientes que no pueden ingerir comprimidos

¿Puedo dejar de tomar Kaletra o cambiar mi dosis?

- No deje de tomar o cambie su dosis diaria de Kaletra sin consultar primero con su médico.
- Kaletra debe tomarse todos los días para ayudar a controlar el VIH, sin importarle la mejoría que sienta
- La utilización de Kaletra como le han recomendado es la mejor manera de retrasar el desarrollo de resistencias
- Si una reacción adversa le impidiese tomar Kaletra como le han indicado dígaselo a su médico rápidamente.
- Tenga siempre una cantidad suficiente de Kaletra para no quedarse sin medicamento. Cuando viaje o necesite estar en el hospital asegúrese de que tiene la cantidad suficiente hasta que lo pueda obtener de nuevo.
- Continúe tomando este medicamento hasta que su médico se lo indique.

Si toma más Kaletra del que debiera

- Si se da cuenta que ha tomado más Kaletra de lo indicado, informe a su médico inmediatamente.
- Si no puede encontrar a su médico, acuda al hospital.

Si olvidó tomar Kaletra

- Si se olvida una dosis, tómela tan pronto como le sea posible y después continúe con la dosificación normal tal y como le ha prescrito su médico.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Kaletra puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Es difícil distinguir entre los efectos adversos producidos por Kaletra y los de otros medicamentos que esté tomando al mismo tiempo o los derivados de las complicaciones de la infección por VIH. Debe informar a su médico de rápidamente sobre estos o cualquier otro síntoma. . Acuda al médico si persisten o empeoran.

Efectos adversos **MUY FRECUENTES** (que afectan a más de 1 de cada 10 pacientes):

- Diarrea;
- Náuseas
- Infección del tracto respiratorio superior

Efectos adversos **FRECUENTES** (que afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes):

- Inflamación del páncreas
- Vómitos, aumento de tamaño del abdomen, dolor en la zona superior e inferior del estómago, flatulencias pasajeras, indigestión, disminución del apetito, reflujo desde su estómago a su esófago que puede causar dolor;
- Hinchazón o inflamación del estómago, intestino y colon;
- Aumento de sus niveles de colesterol en sangre, aumento de sus niveles de triglicéridos (un tipo de grasa) en sangre, tensión alta;
- Descenso de la capacidad del cuerpo para metabolizar azúcar como la diabetes mellitus, pérdida de peso;
- Número bajo de glóbulos rojos, número bajo de glóbulos blancos que suelen emplearse para combatir las infecciones;
- Erupción, eczema, acumulación de escamas de piel grasa;
- Mareo, ansiedad, dificultad para dormir;
- Sensación de cansancio, pérdida de fuerzas y energía, dolor de cabeza incluyendo migraña;
- Hemorroides;

- Inflamación del hígado y aumento de las enzimas hepáticas;
- Reacciones alérgicas incluyendo urticaria e inflamación en la boca;
- Cambios en la forma corporal y facial, debido a cambios en la distribución de la grasa;
- Infección del tracto respiratorio inferior;
- Aumento de los nódulos linfáticos;
- Impotencia, flujo menstrual anormalmente fuerte o prolongado o falta de menstruación,
- Problemas musculares como debilidad muscular y espasmos, dolor en las articulaciones, músculos y espalda;
- Daño en los nervios del sistema nervioso periférico;
- Sudores nocturnos, picores, sarpullido incluyendo bultos elevados en la piel, infección de la piel, inflamación de la piel o de los poros capilares, acumulación de fluido en las células y tejidos.

Información adicional sobre náuseas, vómitos o dolor abdominal.

Informe a su médico si experimenta náuseas, vómitos o dolor abdominal, ya que estos pueden ser síntomas de pancreatitis (inflamación del páncreas).

Información adicional sobre el aumento del colesterol y los triglicéridos

- Actualmente se desconocen los riesgos a largo plazo por complicaciones como ataques al corazón o apoplejía debido al aumento del colesterol y los triglicéridos.
- Su médico le controlará y puede prescribirle otros medicamentos si es necesario.
- Los aumentos grandes en la cantidad de triglicéridos (grasas en sangre) se consideran un factor de riesgo para la pancreatitis (inflamación del páncreas)..

Cambios en la fisionomía debidos a cambios en la distribución de grasa.

La terapia antirretroviral combinada puede producir cambios en la fisionomía debido a cambios en la distribución de grasa. Estos pueden incluir pérdida de grasa de las piernas, brazos y cara, aumento de la grasa en el abdomen (barriga) y en otros órganos internos, aumento del tamaño de las mamas y acumulación de grasa en la parte posterior del cuello ('joroba de búfalo'). Actualmente se desconoce la causa y las consecuencias a largo plazo de estos cambios.

Informe a su médico si experimenta cambios en la fisionomía debido a cambios en la distribución de grasa.

Efectos adversos POCO FRECUENTES (que afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes):

- Sueños anormales;
- Pérdida o cambio del sentido del gusto;
- Pérdida de pelo
- Una alteración de su electrocardiograma llamada bloqueo auriculoventricular.
- Acumulación de plaquetas en las arterias que puede llevar a un ataque cardíaco y accidente cerebrovascular;
- Inflamación de los vasos y capilares sanguíneos;
- Inflamación del conducto biliar;
- Sacudidas incontrolables del cuerpo;
- Estreñimiento;
- Inflamación de las venas relacionada con un coágulo en la sangre;
- Sequedad de boca
- Incapacidad para controlar los esfínteres;
- Inflamación de la primera sección del intestino delgado justo después del estómago, herida o úlcera en el tracto digestivo, sangrado del tracto intestinal o recto;
- Glóbulos rojos en la orina;
- Depósitos de grasa en el hígado, aumento del tamaño del hígado;
- Falta de funcionalidad testicular;
- Afloramiento repentino de los síntomas relacionados con una infección inactiva en su cuerpo (reconstitución inmune);

- Aumento del apetito;
- Aumento anormal del nivel de bilirrubina (un pigmento producido por la rotura de glóbulos rojos) en sangre;
- Descenso del deseo sexual;
- Inflamación del riñón;
- Muerte de los huesos causada por un pobre suministro sanguíneo en la zona;
- Llagas o úlceras bucales, inflamación del estómago y del intestino;
- Fallo renal;
- Rotura de las fibras musculares que ocasiona la liberación de los contenidos de dichas fibras (mioglobina) en el torrente sanguíneo;
- Un sonido en un oído o en ambos oídos, como zumbidos, pitidos o silbidos;
- Temblor;
- Cierre anormal de una de las válvulas (válvula tricúspide del corazón);
- Vértigo (sensación de girar);
- Trastorno ocular, visión anormal;
- Aumento de peso;

Otros efectos secundarios que se han comunicado con Kaletra: amarilleamiento de la piel o el blanco de los ojos (ictericia), erupciones en la piel y ampollas graves o potencialmente mortales (síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme). No se sabe con qué frecuencia pueden ocurrir estos efectos.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE KALETRA

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Kaletra después de la fecha de caducidad que aparece en la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

¿Cómo debo deshacerme del Kaletra no utilizado?

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y medicamentos que no necesita.

De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Kaletra

Los principios activos son lopinavir y ritonavir.

Cada comprimido de Kaletra contiene 100 mg de lopinavir y 25 mg de ritonavir.

Los demás componentes son:

Comprimido

Sílice coloidal anhidra, copovidona, estearil fumarato de sodio, laurato de sorbitán.

Recubrimiento

Alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio, macrogol tipo 3350 (polietilenglicol 3350), óxido de hierro amarillo E-172.

Aspecto del producto y contenido del envase

- KALETRA comprimidos recubiertos se presenta en un frasco de plástico con 60 comprimidos.
- Los comprimidos son de color amarillo pálido con una impresión en relieve de (logo de Abbott) y "KC".
- Cada envase contiene un frasco de 60 comprimidos.

Titular de la autorización de comercialización

Abbott Laboratories Limited, Abbott House, Vanwall Business Park, Vanwall Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4XE, Reino Unido

Responsables de la fabricación

Aesica Queenborough Ltd,
Queenborough,
Kent ME11 5EL,
Reino Unido

Abbott GmbH & Co. KG,
Knollstrasse 50,
67061 Ludwigshafen,
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien

Abbott SA
Tél/Tel: + 32 10 475311

Luxembourg/Luxemburg

Abbott SA
Tél/Tel: + 32 10 475311

България

Т.П. Абот Лабораторис С.А.
Тел.: +359 2 489 1950

Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Тел.: +36 1 465 2100

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.
Tel: + 420 267 292 111

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: + 356 22983201

Danmark

Abbott Laboratories A/S
Tlf: + 45 39 77-00-00

Nederland

Abbott B.V.
Tel: + 31 (0) 88 8222 688

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Norge

Abbott Norge AS
Tlf: + 47 81 55 99 20

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Tel: + 371 67605580

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.
Tel: + 43 1 891-22

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)Α.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 21 0 9985-222

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 319 12 00

España

Abbott Laboratories, S.A.
Tel: + 34 9 1 337-5200

Portugal

Abbott Laboratórios, Lda.
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

France

România

Abbott France
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

Ireland

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Abbott S.r.l.
Tel: + 39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija

Abbott Laboratories Baltics
Tel: + 371 67605580

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics
Tel: + 371 67605580

Abbott Laboratories S.A.
Tel: +40 21 529 30 00

Slovenija

Abbott Laboratories d.o.o.
Tel: + 386 (1) 23 631 60

Slovenská republika

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

Suomi/Finland

Abbott OY
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

Sverige

Abbott Scandinavia AB
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

United Kingdom

Abbott Laboratories Ltd
Tel: + 44 (0) 1628 773355

Este prospecto ha sido aprobado en : Agosto de 2010

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.