abbvie	Date Prepared: 05-Mar-2020	Artist: T. Alper	
CR Number: CR-0000200-2020		Commodity Number: 20063569	
List Number: 6799/0522			PPLS Version No.: 1
Minimum Text Size: 7 pt	Size or Drawing No.: VN 5264 (973 x 500 mm)	Country/Label Code: AR_CL_PY_UY	
Colors: Black			
AbbVie Artwork Proof Approval (if applicable)			
Print Name:	Signature:		Date:

KALETRA **LISTAS Nº: 3956 / 6799 / 0522**

LOPINAVIR/RITONAVIR

Solución Oral (Elixir) – Industria Norteamericana - Comprimidos Recubiertos – Industria Alemana - Venta Bajo Receta Archivada.

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Kaletra Solución Oral (Elixir) - Cada ml contiene: 80 mg de Lopinavir; 20 mg de Ritonavir; Alcohol deshidratado USP; 200 Proof, Jarabe de maíz con alto contenido de fructosa, Propilenglicol USP; Agua purificada USP; Glicerina USP; Povidona USP; Saborizante Magnasweet-110; Sabor natural y artificial de vainilla; Aceite de castor hidrogenado de polioxilo 40 NF; Sabor artificial de algodón de azúcar; Acesulfame de potasio; Sacarina sódica USP; Cloruro de sodio USP; Aceite de menta NF; Citrato de sodio dihidrato USP; Ácido cítrico anhidro USP, Mentol USP.

La solución oral de Kaletra contiene 42,4% de alcohol (v/v) y 15,3% de propilenglicol (p/v).

Kaletra Comprimidos Recubiertos - Cada comprimido recubierto de Kaletra contiene 200 mg de Lopinavir, coformulado con 50 mg de Ritonavir. Excipientes: Copovidona, Monolaurato de Sorbitán, Dióxido de Silicio Coloidal y Estearil Fumarato de Sodio. Para la cubierta del comprimido se utilizan los siguientes ingredientes: Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol 400, Hidroxipropilcelulosa, Talco, Dióxido de Silicio Coloidal, Polietileglicol 3350, Oxido Férrico Amarillo, E172 y Polisorbato 80.

Kaletra Comprimidos Recubiertos 100/25 - Cada comprimido recubierto contiene 100 mg de Lopinavir, coformulado con 25 mg de Ritonavir. Excipientes: Copovidona, Monolaurato de Sorbitán, Dióxido de Silicio Coloidal y Estearil Fumarato de Sodio. Para la cubierta del comprimido se utilizan los siguientes ingredientes: Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Talco, Polietilenglicol 3350 y Oxido Férrico Amarillo, E172.

ACCION TERAPEUTICA

Kaletra es un inhibidor de la proteasa del HIV con actividad contra el virus de la inmunodeficiencia humana.

INDICACIONES

Kaletra está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por HIV. Esta indicación se basa en los análisis de los niveles plasmáticos de ARN HIV y recuentos de células CD4 de un estudio controlado de 48 semanas con Kaletra y de estudios de menor tamaño no controlados de rangos posológicos con Kaletra de 144-360 semanas de duración. Aún no se han publicado los resultados de los estudios controlados que evalúan el efecto de Kaletra sobre el avance clínico del HIV.

DESCRIPCION

Kaletra (Lopinavir/Ritonavir) es una coformulación de Lopinavir y Ritonavir. Lopinavir es un inhibidor de las proteasas del HIV-1 y HIV-2. En esta coformulación, Ritonavir inhibe el metabolismo de Lopinavir mediado por la CYP3A y de esta forma proporciona mayores niveles plasmáticos de Lopinavir.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Microbiología

Mecanismo de acción: El Lopinavir, inhibidor de las proteasas del HIV-1 y HIV-2, impide el clivaje de la poliproteína gag-pol, dando como resultado la producción de partículas virales inmaduras no infecciosas.

Actividad antiviral in vitro: Se evaluó la actividad antiviral in vitro del Lopinavir contra cepas de laboratorio y aislados clínicos del HIV en líneas celulares linfoblásticas agudamente infectadas y en linfocitos de sangre periférica, respectivamente. En ausencia de suero humano, la concentración efectiva media del 50% (CE_{50}) de Lopinavir contra cinco diferentes cepas de laboratorio del HIV-1 osciló entre 10 y 27 nM (0,006 a 0,017 mcg/ml; 1 mcg/ml = 1,6 microM) y entre 4-11 nM (0,003 a 0,007 mcg/ml) contra distintos aislados clínicos de HIV-1 (N=6). En presencia del 50% de suero humano, la CE_{50} media de Lopinavir contra estas cinco cepas de laboratorio osciló entre 65 y 289 nM (0,04 a 0,18 mcg/ml), o sea 7 a 11 veces de atenuación. No han finalizado los estudios sobre la actividad de Lopinavir en combinación con otros inhibidores de la proteasa o inhibidores de la transcriptasa inversa.

Resistencia: Se seleccionaron aislados de HIV-1 in vitro con susceptibilidad reducida al Lopinavir. La presencia de Ritonavir no parece afectar la selección de virus in vitro resistentes al Lopinavir.

No se ha tipificado la selección de resistencia a Kaletra en pacientes vírgenes de tratamiento antirretroviral. En un estudio fase III en 653 pacientes vírgenes de tratamiento antirretroviral (Estudio 863), se analizaron los aislados virales plasmáticos de cada paciente en tratamiento con más de 400 copias/ml de HIV en las semanas 24, 32, 40 y/o 48. No se observó evidencia de resistencia a Kaletra en 37 pacientes evaluables tratados con Kaletra (0%). Se observó evidencia de resistencia genotípica al Nelfinavir definida como la presencia de mutaciones D3ON y/o L9OM en la proteasa de HIV en 25/76 (33%) de los pacientes evaluables tratados con Nelfinavir. La selección de la resistencia a Kaletra en pacientes pediátricos vírgenes de tratamiento antirretroviral (Estudio 940) parece coincidir con lo observado en pacientes adultos (Estudio 863).

Se ha observado resistencia a Kaletra en pacientes tratados con otros inhibidores de la proteasa antes de Kaletra. En estudios de fase II en 227 pacientes vírgenes de tratamiento antirretroviral y tratados con inhibidores de la proteasa, los aislados de 4 de 23 pacientes con ARN viral cuantificable (>400 copias/ml) después del tratamiento con Kaletra durante 12 a 100 semanas exhibieron susceptibilidad significativamente reducida al Lopinavir en comparación con los correspondientes aislados virales basales. Tres de estos pacientes habían sido tratados con un solo inhibidor de la proteasa (Nelfinavir, Indinavir o Saquinavir) y uno había sido tratado con varios inhibidores de la proteasa (Indinavir, Saquinavir y Ritonavir). Los cuatro pacientes presentaron por lo menos 4 mutaciones asociadas con resistencia a los inhibidores de la proteasa inmediatamente antes del tratamiento con Kaletra. Luego del rebote viral, todos los aislados de estos pacientes contenían más mutaciones, algunas asociadas con resistencia a los inhibidores de la proteasa. Sin embargo, los datos disponibles son insuficientes para identificar patrones de mutación asociados con Lopinavir en pacientes tratados con Kaletra. La evaluación de estos patrones de mutación se encuentra actualmente en estudio.

Resistencia cruzada - Estudios preclínicos: Se han observado distintos grados de resistencia cruzada entre los inhibidores de la proteasa. Hay escasa información disponible sobre la resistencia cruzada de virus que desarrollaron susceptibilidad disminuida al Lopinavir durante el tratamiento con Kaletra. Se determinó la actividad in vitro de Lopinavir contra aislados clínicos obtenidos de pacientes previamente tratados con un solo inhibidor de la proteasa. Los aislados que exhibieron susceptibilidad reducida >4 veces a Nelfinavir (N=13) y Saquinavir (N=4), exhibieron susceptibilidad reducida <4 veces al Lopinavir. Los aislados con susceptibilidad reducida >4 veces a Indinavir (N=16) y Ritonavir (N=3) exhibieron una susceptibilidad reducida media al Lopinavir de 5,7 y 8,3 veces respectivamente. Los aislados de pacientes previamente tratados con dos o más inhibidores de la proteasa demostraron mayores reducciones en la susceptibilidad al Lopinavir, según se describe más adelante. (Estudios clínicos/Actividad antiviral de Kaletra en pacientes ya tratados con inhibidores de la proteasa).

Resistencia cruzada durante el tratamiento con Kaletra: Es escasa la información sobre la resistencia cruzada de virus seleccionados durante el tratamiento con Kaletra. Los aislados de 4 pacientes previamente tratados con uno o más inhibidores de la proteasa que exhibieron mayor resistencia fenotípica al Lopinavir durante el tratamiento con Kaletra, se mantuvieron resistentes o desarrollaron resistencia cruzada a Ritonavir, Indinavir y Nelfinavir. Todos los virus de rebote permanecieron totalmente sensibles o presentaron una susceptibilidad ligeramente reducida al Amprenavir (hasta 8.5 veces junto con 99 veces de resistencia a Lopinavir). Los aislados de rebote de los 2 sujetos sin tratamiento previo con Saquinavir permanecieron completamente sensibles al Saquinavir.

Correlatos genotípicos de respuesta virológica reducida en pacientes con experiencia antirretroviral, iniciando un régimen combinado basado en Kaletra: La respuesta virológica a Kaletra ha demostrado ser afectada por la presencia de tres o más de las siguientes sustituciones de aminoácidos en la proteasa basal: L10F/I/R/V, K20M/N/R, L24I, L33F, M36I, I47V, G48V, I54L/T/V, V82A/C/F/S/T e I84V. La siguiente tabla muestra la respuesta virológica a las 48 semanas (ARN del HIV <400 copias/ml) de acuerdo al número de las mutaciones de resistencia del inhibidor de la proteasa basal mencionadas, en los estudios 888 y 765, y en el estudio 957.

Tabla 1 – Respuesta Virológica (ARN de HIV <400 copias/ml) a la semana 48, de acuerdo a la susceptibilidad basal a Kaletra y al número de las sustituciones de la proteasa asociado con una respuesta reducida a Kaletra[1]

Número de mutaciones del inhibidor de la proteasa, basal [1]	Estudio 888 (Pacientes con experiencia a un solo inhibidor de la proteasa [2], NNRTI-naïve) - N= 130	Estudio 765 - (Experiencia a un solo IP [3], NNRTI- naïve) - N= 56	Estudio 957 - (Experiencia a múltiples Ips [4], NNRTI- naïve) - N= 50
0-2	76/103 (74%)	34/45 (76%)	19/20 (95%)
3-5	13/26 (50%)	8/11 (73%)	18/26 (69%)
6 ó más	0/1 (0%)	n/a	1/4 (25%)

[1] Las sustituciones consideradas en el análisis incluyeron L10F/I/R/V, K20M/N/R, L24I, L33F, M36I, I47V, G48V, I54L/T/V, V82A/C/F/S/T, e I84V; [2] 43% Indinavir, 42% Nelfinavir, 10% Ritonavir, 15% saquinavir; [3] 41% Indinavir, 38% Nelfinavir, 4% Ritonavir, 16% saquinavir;[4] 86% Indinavir, 54% Nelfinavir, 80% Ritonavir, 70% saquinavir.

La Tabla 2 muestra la respuesta virológica a las 48 semanas (ARN de HIV-1 <50 copias/ml) en el Estudio 802 de acuerdo con el número de mutaciones de resistencia asociadas con Lopinavir señaladas en la Tabla 1 presentes en la evaluación basal. No se dispone de suficientes datos para avalar la administración una vez al día de Kaletra en pacientes adultos con tres o más mutaciones asociadas con Lopinavir.

Tabla 2 - Respuesta virológica (ARN de HIV-1 <50 copias/ml) a la Semana 48, de acuerdo al número basal de sustituciones de la proteasa asociado con una respuesta reducida a Kaletra

Número de sustituciones en el inhibidor de la proteasa al nivel basal[1]	Estudio 802 (Previamente tratados[2]) Kaletra una vez/día + NRTIs - n=268	Estudio 802 (Previamente tratados[3]) Kaletra dos veces/día + NRTIs - n=264
0-2	167/255 (65%)	154/250 (62%)
3-5	4/13 (31%)	8/14 (57%)
6 ó más	N/A	N/A

[1] Las sustituciones consideradas en el análisis son: L10F/I/R/V, K20M/N/R, L24I, L33F, M36I, I47V, G48V, I54L/T/V, V82A/C/F/S/T e I84V; [2] 88% tratados con NNRTI, 47% tratados con Inhibidores de la Proteasa (24% Nelfinavir, 19% Indinavir, 13% Atazanavir); [3] 81% tratados con NNRTI, 45% tratados con Inhibidores de la Proteasa (20% Nelfinavir, 17% Indinavir, 13% Atazanavir).

Estudios Clínicos

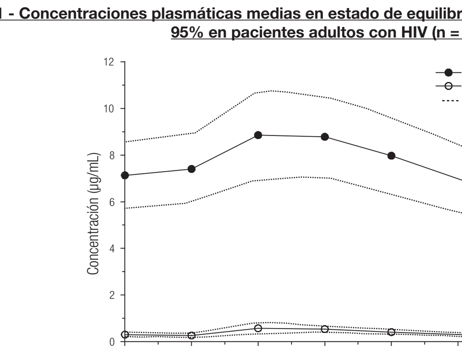
Actividad antiviral de Kaletra en pacientes ya tratados con inhibidores de la proteasa. Se evaluó la relevancia clínica de la susceptibilidad *in vitro* reducida al Lopinavir mediante la respuesta virológica al tratamiento con Kaletra, respecto del genotipo y fenotipo viral basal, en 56 pacientes no tratados con Inhibidores no nucleótidos de la transcriptasa reversa (INNTR) con ARN HIV >1000 copias/ml a pesar del tratamiento previo con por lo menos dos de los inhibidores de la proteasa Nelfinavir, Indinavir, Saquinavir y Ritonavir. La CE_{50} de Lopinavir contra los 56 aislados virales basales fue de 0.5 a 96 veces superior que la CE_{50} frente al HIV de tipo salvaje. El 55% (31/56) de estos aislados basales exhibió una susceptibilidad reducida >4 veces al Lopinavir. Estos aislados presentan una reducción media de 27,9 veces en la susceptibilidad a Lopinavir.

Después de 48 semanas de tratamiento con Kaletra, Efavirenz e inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa, se observó ARN HIV plasmático ≤ 400 copias/ml en el 93% (25/27), 73 % (11/15) y 25% (2/8) de los pacientes con menos de 10 veces, 10 a 40 veces y ≥ 40 veces la susceptibilidad reducida al Lopinavir al nivel basal, respectivamente, y ≤ 50 copias/ml en el 81% (22/27), 60% (9/15) y 25%(2/8) respectivamente. Los datos disponibles son insuficientes para identificar patrones de mutación asociados con Lopinavir en pacientes tratados con Kaletra. Es necesaria la realización de estudios para evaluar la asociación entre patrones específicos de mutación e índices de respuesta virológica. La Sociedad Europea Clínica de SIDA (EACS) define que Lopinavir/r es no sólo una droga antiretroviral con clara y demostrada penetración en fluído cefalorraquídeo cuando se la estudia en poblaciones saludables infectadas con HIV (concentración por encima de IC90 en >90 % de pacientes examinados) pero también con eficacia probada a corto plazo (3-6 meses) sobre la función cognitiva o sobre la disminución de la carga viral en líquido cefalorraquídeo cuando se la evalúa como agente único o en estudios controlados (publicaciones revisadas por pares).

Farmacocinética: En la evaluación de las propiedades farmacocinéticas de Lopinavir coadministrado con Ritonavir en voluntarios adultos sanos y en pacientes con HIV no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos. El Lopinavir es fundamentalmente metabolizado por la CYP3A. El Ritonavir inhibe el metabolismo del Lopinavir y, por lo tanto, aumenta los niveles plasmáticos de Lopinavir. En los estudios clínicos, la administración de 400/100 mg de Kaletra dos veces por día produjo concentraciones plasmáticas medias de Lopinavir en estado de equilibrio 15 a 20 veces superiores a las de Ritonavir en pacientes con HIV. Las concentraciones plasmáticas de Ritonavir son inferiores al 7% de las obtenidas con dosis de 600 mg de Ritonavir dos veces por día. La CE_{50} antiviral *in vitro* de Lopinavir es aproximadamente 10 veces menor que la de Ritonavir. Por lo tanto, la actividad antiviral de Kaletra se debe al Lopinavir.

La Figura 1 presenta las concentraciones plasmáticas medias de Lopinavir y Ritonavir en estado de equilibrio después de la administración de 400/100 mg de Kaletra dos veces al día con las comidas, durante 3-4 semanas extraídas de un estudio farmacocinético en pacientes adultos infectados con HIV (N=19).

Figura 1 - Concentraciones plasmáticas medias en estado de equilibrio con intervalos de confianza del 95% en pacientes adultos con HIV (n = 19)



Absorción: En un estudio farmacocinético en sujetos HIV-seropositivos (N=18), el tratamiento con dosis múltiples de 400/100 mg de Kaletra dos veces por día con las comidas, durante 3 semanas produjo una C_{max} media de Lopinavir ± DS de 12,3 ± 5,4 mcg/ml en aproximadamente 4 horas después de la administración. La concentración mínima media en estado de equilibrio antes de la dosis de la mañana fue de 8,1 ± 5,7 mcg/ml y la concentración mínima dentro del intervalo de dosis fue de 5,6 ± 4,5 mcg/ml. El AUC de Lopinavir durante un intervalo posológico de 12 horas promedió 113,2 ± 60,5 mcg x h/ml. No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de Lopinavir coformulado con Ritonavir en los seres humanos.

Efectos de las comidas sobre la absorción oral:

Kaletra comprimidos recubiertos: No se observaron cambios clínicamente significativos en la C_{max} y AUC con la administración de Kaletra comprimidos recubiertos después de haber ingerido alimentos, comparativamente con lo comprobado cuando el fármaco fue administrado en ayunas. Con respecto a lo verificado en condiciones de ayuno, la administración de Kaletra comprimidos recubiertos, con una comida con moderado contenido graso (500-682 kcal, con un 23-25% de las calorías derivadas de las grasas) produjo un incremento en el AUC y en la C_{max} del Lopinavir, del 26,9% y el 17,6% respectivamente. Con respecto a lo verificado en condiciones de ayuno, la administración de Kaletra comprimidos recubiertos, con una comida de alto contenido graso (872 kcal, con un 56% de las calorías derivadas de las grasas) produjo un aumento aproximado del 18,9% en el AUC pero no en la C_{max}. Por lo tanto, Kaletra comprimidos recubiertos puede ser tomado con las comidas o alejado de las mismas. La administración de una dosis única de la solución oral (Elixir) de KALETRA con una comida moderada en grasas (500-682 kcal, 23 a 25% de calorías provenientes de las grasas) estuvo asociada con un aumento medio del 80% y 54% en el AUC y Cmax de Lopinavir, respectivamente, en comparación con la dosis en ayunas. En comparación con la dosis en ayunas, la administración de KALETRA con una comida rica en grasas (872 kcal-56% proveniente de grasas) aumento el AUC y la Cmax de Lopinavir en 130% y 56%, respectivamente con la solución oral (Elixir). Para aumentar la biodisponibilidad y minimizar la variabilidad farmacocinética, KALETRA Solución Oral debe ingerirse con las comidas.

Distribución: En estado de equilibrio, Lopinavir se une en un 98-99% a las proteínas plasmáticas. Si bien Lopinavir se une a la glucoproteína ácida alfa-1 (GAA) y a la albúmina, posee mayor afinidad por la GAA. En estado de equilibrio, la unión de Lopinavir a las proteínas se mantiene constante sobre el rango de concentraciones observadas después de la administración de 400/100 mg de Kaletra dos veces por día y es similar entre voluntarios sanos y pacientes HIV-seropositivos.

Metabolismo: Los ensayos *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indican que el metabolismo de Lopinavir es principalmente oxidativo. El Lopinavir es extensamente metabolizado por el sistema hepático del citocromo P450, casi exclusivamente por la isoenzima CYP3A. El Ritonavir es un potente inhibidor de la CYP3A que inhibe el metabolismo de Lopinavir y, en consecuencia, aumenta los niveles plasmáticos de Lopinavir. Un estudio con ^{14}C-Lopinavir en seres humanos demostró que el 89% de la radioactividad plasmática después de una dosis única de 400/100 mg de Kaletra se debió al compuesto madre. Se han identificado por lo menos 13 metabolitos oxidativos de Lopinavir en los seres humanos. El Ritonavir ha demostrado inducir las enzimas metabólicas, provocando la inducción de su propio metabolismo. Con dosis múltiples, las concentraciones predosis de Lopinavir disminuyen con el tiempo y luego de aproximadamente 10 a 16 días se estabilizan.

Eliminación: Después de una dosis de 400/100 mg de ^{14}C-Lopinavir/ Ritonavir, aproximadamente 10,4 ± 2,3% y 82,6 ± 2,5% de la dosis administrada de ^{14}C-Lopinavir se recupera en la orina y heces, respectivamente, después de 8 días. Alrededor de 2,2% y 19,8% de la dosis administrada de Lopinavir se elimina sin cambios por vía renal y fecal, respectivamente. Después de dosis múltiples, menos del 3% de la dosis de Lopinavir se excreta en forma inalterada en la orina. El clearence oral aparente (CL/F), de Lopinavir, es 5,98 ± 5,75 L/h (media ± DS, N=19).

Dosificación de Una Toma Diaria: La farmacocinética de Kaletra de una toma diaria se ha evaluado en pacientes infectados con HIV y vírgenes de tratamiento antirretroviral. Kaletra 800/200 mg fue administrado en combinación con Emtricitabina 200 mg y Tenofovir DF 300 mg como parte de un régimen de una toma diaria. Dosis múltiples de Kaletra 800/200 mg una vez al día durante 2 semanas independientemente de las comidas (N=16) produjeron C_{max} medias de 14,8 ± 3,5 mcg/ml, que se presentaron aproximadamente 6 horas después de la administración. La concentración valle media en estado de equilibrio de Lopinavir antes de la dosis matinal fue de 5,5 ± 5,4 mcg/ml y la concentración mínima entre dosis fue de 3,2 ± 3,4 mcg/ml. El AUC de Lopinavir a lo largo del intervalo de 24 horas entre dosis promedió 206,5 ± 89,7 mcg•h/ml.

Efectos sobre el electrocardiograma: El intervalo QTcF fue evaluado en un estudio randomizado, cruzado y controlado contra placebo y contra droga activa (Moxiflacina 400 mg una vez al día), en 39 adultos sanos, con 10 registros ECG a lo largo de 12 horas en el día 3 del estudio. Las diferencias máximas medias (IC 95%) del QTcF respecto al placebo fueron 3.6 (6.3) mseg y 13.1 (5.8) mseg para la dosis de 400/100 mg diarios y para la dosis supraterapéutica de 800/200 mg diarios de Lopinavir/Ritonavir, respectivamente. Los dos regímenes resultaron en exposiciones mayores a 1.5 y 3 veces que aquellas observadas con la dosis recomendada, ya sea una o dos veces diaria de Lopinavir/ Ritonavir en estado de equilibrio en el día 3. Ningún sujeto experimentó un aumento del QTcF≥60 mseg en relación al basal o un intervalo QTcF que excediera el umbral potencialmente relevante desde el punto de vista clínico de 500 mseg. También se observó una prolongación modesta del intervalo PR en los sujetos que recibían Lopinavir/ Ritonavir en el mismo estudio en el día 3. El intervalo PR máximo fue de 286 mseg y no se observó ningún bloqueo de segundo o de tercer grado (Ver Precauciones)

Poblaciones especiales:

Sexo, raza y edad: No se ha evaluado la farmacocinética de Lopinavir en pacientes geriátricos. En pacientes adultos no se observaron diferencias farmacocinéticas entre hombres y mujeres. No se identificaron diferencias farmacocinéticas debidas a la raza clínicamente significativas.

Pacientes pediátricos: Los datos del ensayo clínico P1030 en niños menores de 2 años incluyen la evaluación de la farmacocinética de Kaletra 300/75 mg / m2 dos veces al día estudiada en un total de 31 pacientes pediátricos, con edades comprendidas entre 14 días y 6 meses. En un estudio de 9 pacientes de 14 días a 6 semanas, la media de Lopinavir AUC12, Cmax y Cmin fue de 43,39 ± 14,8 µg • h / ml, 5,17 ± 1,84 µg / ml y 1,40 ± 0,48 µg / ml, respectivamente. En 18 pacientes de 6 semanas a 6 meses, el AUC12, Cmax y Cmin de lopinavir fue de 74,50 ± 37,87 µg • h / ml, 9,39 ± 4,91 µg / ml, 1,95 ± 1,80 µg / ml, respectivamente.

En el estudio M98-940 se evaluó la farmacocinética de Kaletra en dosis de 300/75 mg/m^2 y 230/57,5 mg/m^2 administradas dos veces por día a un total de 53 pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 6 meses y 12 años. Las concentraciones plasmáticas de Lopinavir con el régimen posológico de 230/57,5 mg/m^2 dos veces por día sin Nevirapina y con el régimen de 300/75 mg/m^2 dos veces por día con Nevirapina fueron similares a las obtenidas en pacientes adultos con dosis de 400/100 mg dos veces por día sin Nevirapina. Kaletra no debería administrarse en una sola toma diaria en pacientes pediátricos. El AUC, la C_{max} y C_{min} de Lopinavir en estado de equilibrio fue de 72.6 ± 31.1 mcg x h/ml, 8.2 ± 2.9 y 3.4 ± 2.1 mcg/ml, respectivamente después de la administración de 230/57,5 mg/m^2 de Kaletra dos veces por día sin Nevirapina (N=12) y de 85.8 ± 36.9 mcg x h/ml, 10 ± 3.3 y 3.6 ± 3.5 mcg/ml, respectivamente luego de 300/75 mg/m^2 dos veces por día con Nevirapina (N=12). La Nevirapina se administró en dosis de 7 mg/kg dos veces por día en niños de 6 meses a 8 años o en dosis de 4 mg/kg dos veces por día en niños >8 años.

KONCERT/PENTA 18: Kaletra Una toma Diaria Estudio Randomizado de la Farmacocinética, Seguridad y Eficacia de la administración dos veces por día vs Una Toma Diaria de Lopinavir/Ritonavir Tabletas en Dosis por Peso, como Parte de la Terapia Antirretroviral Combinada en Pacientes Pediátricos infectados con VIH-1. Red Pediátrica Europea para el Tratamiento del SIDA. KONCERT/PENTA18 es un estudio prospectivo, multicéntrico, abierto, randomizado que evaluó el perfil farmacocinético, de seguridad y eficacia de la administración de Lopinavir/Ritonavir tabletas de 100/25 mg dosis por peso, dos veces por día vs una sola toma diaria como parte del tratamiento antirretroviral combinado (cART) en niños infectados por VIH-1 virológicamente suprimidos (n=173). Los niños fueron elegidos si eran < 18 años, ≥ 15 kg de peso, recibían cART que incluyera Lopinavir/Ritonavir, tenían < 50 copias/mL de VIH-1 en ácido ribonucleico (ARN) al menos por 24 semanas y eran capaces de tragar tabletas. En la semana 24, la eficacia y la seguridad con dos tomas diarias (n=87) en la población pediátrica recibiendo Lopinavir/Ritonavir 100/25 mg tabletas fue consistente con los hallazgos de seguridad y eficacia en estudios previos en adultos y niños tratados con Lopinavir/Ritonavir dos veces por día.

Insuficiencia renal: No se ha evaluado la farmacocinética de Lopinavir en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, debido a que el clearance renal de Lopinavir es insignificante, no es probable que el clearance corporal total disminuya en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: Lopinavir es principalmente metabolizado y eliminado por el hígado. Múltiples dosis de Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg dos veces al día administradas a pacientes coinfectados con HIV y HCV, con compromiso hepático leve a moderado, provocaron un aumento del 30% en el AUC de Lopinavir y un 20% de aumento en la C_{max} comparado con pacientes infectados con HIV con una función hepática normal (N=12). Adicionalmente, la unión a las proteínas plasmáticas de Lopinavir fue menor tanto en el compromiso hepático leve como moderado, comparado con controles (99,09 vs 99,31% respectivamente). Se debe proceder con cautela al administrar Kaletra a sujetos con insuficiencia hepática. Kaletra no ha sido estudiado en pacientes con un compromiso hepático severo (ver Precauciones).

Interacciones droga-droga: Ver también Contraindicaciones e Interacciones medicamentosas en Precauciones. Kaletra es un inhibidor *in vitro* de la isoforma CYP3A del citocromo P450. La coadministración de Kaletra con otros agentes principalmente metabolizados por la CYP3A puede provocar una elevación de las concentraciones plasmáticas de esos agentes que podrían aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y adversos (ver Contraindicaciones). Kaletra no inhibe a las isoformas CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 o CYP1A2 en concentraciones clínicamente significativas. Kaletra ha demostrado inducir *in vivo* su propio metabolismo y elevar la biotransformación de algunas drogas metabolizadas por las enzimas del citocromo P450 y por glucuronización. Kaletra es metabolizado por la CYP3A. Es de esperar que los agentes inductores de la actividad de la CYP3A aumenten el clearance de Lopinavir y por lo tanto reduzcan su concentración plasmática. La administración concomitante de Kaletra y otros agentes inhibidores de la CYP3A puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Lopinavir, si bien este efecto no se ha observado con la coadministración de Ketoconazol. Se llevaron a cabo estudios de interacciones farmacológicas entre Kaletra y otros agentes probablemente a ser coadministrados y algunos agentes comúnmente empleados como controles para estudiar las interacciones farmacocinéticas. La Tabla 3 resume los efectos de la coadministración de otros agentes sobre el AUC, C_{max} y C_{min} de Lopinavir coformulado en Kaletra y la Tabla 4 los efectos de Kaletra sobre otros agentes. Los efectos de otros agentes sobre Ritonavir no están ilustrados, salvo por las notas al pie de la tabla, ya que generalmente se correlacionan con los observados con Lopinavir (si las concentraciones de Lopinavir disminuyen, también disminuyen las concentraciones de Ritonavir). Para información sobre recomendaciones clínicas, ver Precauciones.

Tabla 3 - Interacciones medicamentosas: Parámetros farmacocinéticos de Lopinavir en presencia del agente coadministrado (Ver Tabla 13 para ajustes recomendados en la dosis o régimen)

Agente co-administrado	Dosis del agente coadministrado (mg)	Dosis de Kaletra (mg)	n	Relación (con/sin agente coadministrado) de parámetros farmacocinéticos de Lopinavir (IC 90%); Sin efecto = 1.00		
				C_{max}	AUC	C_{min}
Amprenavir	750 dos veces/d, 10 d	400/100 dos veces al día, 21 d	12	0.72 (0.65 , 0.79)	0.62 (0.56, 0.70)	0.43 (0.34, 0.56)
Atorvastatina	20 diarios, 4 d	400/100 dos veces al día, 14 d	12	0.90 (0.78, 1.06)	0.90 (0.79, 1.02)	0.92 (0.78, 1.10)
Boceprevir	800mg cada 8 horas, 6 d	400/100 comprimidos dos veces al día, 22 d	39	0.70 (0.65, 0.77)	0.66 (0.60, 0.72)	0.57 (0.49, 0.65)
Efavirenz[1]	600 c/noche, 9 d	400/100 dos veces al día, 9 d	11, 7*	0.97 (0.78, 1.22)	0.81 (0.64, 1.03)	0.61 (0.38, 0.97)
	600 c/noche, 9 d	500/125, 10 d	19	1.12 (1.02-1.23)	1.06 (0.96-1.17)	0.90 (0.78-1.04)
	600 c/noche; 9 d	600/150 comprimidos recubiertos, 2 veces al día con Efavirenz 600 mg comparado con 400/100 2 veces al día	23	1.36 (1.28, 1.44)	1.36 (1.28, 1.44)	1.32 (1.21, 1.44)
Ketoconazol	200 única dosis	400/100 dos veces al día, 16 d	12	0.89 (0.80, 0.99)	0.87 (0.75, 1.00)	0.75 (0.55, 1.00)
Nelfinavir	1000 dos veces/d, 10 d	400/100 dos veces/d, 21 d	13	0.79 (0.70, 0.89)	0.73 (0.63, 0.85)	0.62 (0.49, 0.78)
Nevirapina	200 dos veces/d, estado de equilibrio (>1 año)[2]	400/100 2 veces/d, est. equilibrio (>1 año)	22.19*	0.81 (0.62, 1.05)	0.73 (0.53, 0.98)	0.49 (0.28, 0.74)
	7 mg/kg ó 4 mg/kg/d, dos semanas; 2 veces/d, 1 semana	300/75 mg/m^2 dos veces/d, 3 semanas	12.15*	0.86 (0.64, 1.16)	0.78 (0.56, 1.09)	0.45 (0.25, 0.81)
Omeprazol	40 mg una vez por día, durante 5 días	Comprimidos 400/100 2 veces al día durante 10 días	12	1.08 (0.99, 1.17)	1.07 (0.99, 1.15)	1.03 (0.90, 1.18)
		Comprimidos 800/200 una vez por día durante 10 días	12	0.94 (0.88, 1.00)	0.92 (0.86, 0.99)	0.71 (0.57, 0.89)
Pravastatina	20 diarios, 4 d	400/100 dos veces al día, 14 d	12	0.98 (0.89, 1.08)	0.95 (0.85, 1.05)	0.88 (0.77, 1.02)
Ranitidina	150 única dosis	Comprimidos 400/100 2 veces al día durante 10 días	12	0.98 (0.95, 1.02)	0.98 (0.94, 1.01)	0.93 (0.89, 0.98)
		Comprimidos 800/200 una vez por día durante 10 días	11	0.98 (0.95, 1.01)	0.96 (0.90, 1.02)	0.85 (0.67, 1.08)
Rifabutina	150 diarios, 10 d	400/100 dos veces al día, 20 d	14	1.08 (0.97, 1.19)	1.17 (1.04, 1.31)	1.20 (0.96, 1.65)
Rifampicina	600 por día, 10 d	400/100 dos veces/d, 20 d	22	0.45 (0.40, 0.51)	0.25 (0.21, 0.29)	0.01 (0.01, 0.02)
	600 por día, 14 d	800/200 dos veces/d,9 d[4]	10	1.02 (0.85, 1.23)	0.84 (0.64, 1.10)	0.43 (0.19, 0.96)
	600 por día, 14 d	400/400 dos veces/d, 9 d[5]	9	0.93 (0.81, 1.07)	0.98 (0.81, 1.17)	1.03 (0.68, 1.56)
No se recomienda la coadministración de dosis estándar de Kaletra y Rifampicina (ver Precauciones)						
Ritonavir[2]	100 dos veces por día, 3-4 semanas	400/100 dos veces/día, 3-4 sem	8, 21*	1.28 (0.94, 1.76)	1.46 (1.04, 2.06)	2.16 (1.29, 3.62)

Todos los estudios de interacción se llevaron a cabo en sujetos sanos, HIV-seronegativos, salvo indicación en contrario; 1. La farmacocinética de Ritonavir no se ve alterada por la administración concomitante de Efavirenz; 2 Datos extraídos del prospecto de fosamprenavir; 3. Estudio conducido en sujetos adultos HIV positivos; 4. Estudio en niños HIV-seropositivos entre 6 meses y 12 años de edad; 5. Titulado a 800/200 dos veces/d como 533/133 dos veces/d durante 1 día, 667/167 dos veces/d por 1 día, y 800/200 dos veces/d durante 7 días comparado con 400/100 dos veces/d durante 10 días solamente; 6. Titulado a 400/400 dos veces/d como 400/200 dos veces/d durante 1 día, 400/300 dos veces/d por 1 día y 400/ 400 dos veces/d durante 7 días, comparado con 400/100 dos veces/d durante 10 días solamente; 7 Datos extraídos del prospecto de tenofovir; * Diseño de grupos paralelos; n = Kaletra + agente coadministrado, n = solo Kaletra; SC± = sin cambios

Tabla 4 - Interacciones medicamentosas: Parámetros farmacocinéticos del agente coadministrado en presencia de Kaletra (Ver Tabla 13 para ajustes recomendados en la dosis o régimen)

Agente co-administrado	Dosis del agente co-administrado (mg)	Dosis de Kaletra (mg)	n	Relación (con/sin Kaletra) de parámetros farmacocinéticos del agente coadministrado (IC 90%); Sin efecto = 1.00		
				C_{max}	AUC	C_{min}
Amprenavir[1]	750 dos veces/d, 10 d combinado vs 1200 dos veces/d , 14 días solo	400/100 dos veces/d, 21 d	11	1.12 (0.91, 1.39)	1.72 (1.41, 2.09)	4.57 (3.51, 5.95)
Atorvastatina	20 diarios, 4 d	400/100 dos veces al día, 14 d	12	4.67 (3.35, 6.51)	5.88 (4.69, 7.37)	2.28 (1.91, 2.71)
Boceprevir	800 mg cada 8 horas, 6 d	400/100 comprimidos dos veces al día, 22 d	39	0.50 (0.45, 0.55)	0.55 (0.49, 0.61)	0.43 (0.36, 0.53)
Desipramina[2]	100 única dosis	400/100 dos veces al día, 10 d	15	0.91 (0.84, 0.97)	1.05 (0.96, 1.16)	ND
Efavirenz	600 c/noche, 9 d	400/100 dos veces al día, 9 d	11, 12*	0.91 (0.72, 1.15)	0.84 (0.62, 1.15)	0.84 (0.58, 1.20)
Etinilestradiol	35 mcg diarios, 21 días (Ortho Novum®)	400/100 dos veces al día, 14 d	12	0.59 (0.52, 0.66)	0.58 (0.54, 0.62)	0.42 (0.36, 0.49)
Indinavir[1]	600 dos veces/d, 10 d combinado sin ayuno vs 800 tres veces/d, 5 días solo en ayunas	400/100 dos veces/d, 15 días	13	0.71 (0.63, 0.81)	0.91 (0.75, 1.10)	3.47 (2.60, 4.64)
Ketoconazol	200 única dosis	400/100 dos veces al día, 16 d	12	1.13 (0.91, 1.40)	3.04 (2.44, 3.79)	ND
Metadona	5 dosis únicas	400/100 dos veces al día, 10 d	11	0.55 (0.48, 0.64)	0.47 (0.42, 0.53)	ND
Nelfinavir[1]	1000 dos veces/d, 10 días combinado vs 1250 2 veces/d, 14 días solo	400/100 dos veces/d, 21 d	13	0.93 (0.82, 1.05)	1.07 (0.95, 1.19)	1.86 (1.57, 2.22)
Metabolito M8				2.36 (1.91, 2.91)	3.46 (2.78, 4.31)	7.49 (5.85, 9.58)
Nevirapina	200 diarios, 14 días; 2 veces al día, 6 días	400/100 dos veces al día, 20 d	5, 6*	1.05 (0.72, 1.52)	1.08 (0.72, 1.64)	1.15 (0.71, 1.86)
Noretindrona	1 diario, 21 d (OrthoNovum®)	400/100 dos veces al día, 14 d	12	0.84 (0.75, 0.94)	0.83 (0.73, 0.94)	0.68 (0.54, 0.85)
Pravastatina	20 diarios, 4 d	400/100 dos veces al día, 14 d	12	1.26 (0.87, 1.83)	1.33 (0.91, 1.94)	ND
Rifabutina	150 diarios, 10 d combinado vs 300 diarios, 10 d, solo	400/100 dos veces al día, 10 d	12	2.12 (1.89, 2.38)	3.03 (2.79, 3.30)	4.90 (3.18, 5.76)
25-O-desacetil rifabutina				23.6 (13.7, 25.3)	47.5 (29.3, 51.8)	94.9 (74, 122)
Rifabutina + 25-O-desacetil rifabutina[3]				3.46 (3.07, 3.91)	5.73 (5.08, 6.46)	9.53 (7.56, 12.01)
Saquinavir[1]	800 dos veces/d, 10 d combinado vs 1200 tres veces/d, 5 d solo	400/100 dos veces/d, 15 d	14	6.34 (5.32, 7.55)	9.62 (8.05, 11.49)	16.74 (13.73, 20.42)
	1200 dos veces/d, 5 días combinado vs 1200 tres veces/d, 5 d solo	400/100 dos veces/d, 20 d	10	6.44 (5.59, 7.41)	9.91 (8.28, 11.86)	16.54 (10.91, 25.08)
Tenofovir[5]	300 mg 1 vez/d, 14 días	400/100 2 veces/d, 14 días	24	SC†	1,32 (1,26-1,38)	1,51 (1,32-1,66)

Todos los estudios de interacción se llevaron a cabo en sujetos sanos, HIV-seronegativos, salvo indicación en contrario; 1 La relación de parámetros para Amprenavir, Indinavir, Nelfinavir y Saquinavir no están normalizados para la dosis; 2 La desipramina es un sustrato probado para evaluar los efectos sobre el metabolismo mediado por la CYP2D6; 3 Datos extraídos del prospecto de fosamprenavir; 4 Efecto sobre la suma de la dosis normalizada de rifabutina madre y su metabolito activo 25-O-desacetil- rifabutina; 5 Datos extraídos del prospecto de tenofovir; * Diseño de grupos paralelos; n = Kaletra + agente coadministrado, n = solo agente coadministrado ND = no disponible / †SC = Sin cambios

POSOLOGÍA - FORMA DE ADMINISTRACION

Kaletra comprimidos recubiertos puede ser tomado con las comidas o alejado de las mismas. Kaletra comprimidos recubiertos deben ser tragados enteros y no deben ser masticados, partidos ni triturados. Kaletra Solución Oral debe ser ingerido con las comidas. La dosis oral recomendada de Kaletra es la siguiente:

Adultos

⊗ Kaletra comprimidos recubiertos 400/100 mg (2 comprimidos recubiertos de 200/50 mg) 2 veces por día, con las comidas o alejados de las mismas.

⊗ Kaletra 400/100 mg (5 ml) 2 veces por día tomados con las comidas.

⊗ Kaletra comprimidos recubiertos 800/200 mg (4 comprimidos recubiertos de 200/50 mg) 1 vez por día, con las comidas o alejados de las mismas en pacientes con menos de tres mutaciones asociadas con Lopinavir. No hay suficientes datos para avalar el empleo de la administración una vez al día de Kaletra en pacientes adultos con tres o más mutaciones asociadas con Lopinavir.

⊗ Kaletra 800/200 mg (10 ml) 1 vez por día tomados con las comidas en pacientes con menos de tres mutaciones asociadas con Lopinavir. No hay suficientes datos para avalar el empleo de la administración una vez al día de Kaletra en pacientes adultos con tres o más mutaciones asociadas con Lopinavir.

Kaletra no debe administrarse una vez al día en combinación con Carbamazepina, Fenobarbital o Fenitoína (ver Interacciones Medicamentosas).

Tratamiento concomitante

Omeprazol y Ranitidina: Kaletra Solución Oral y Comprimidos Recubiertos pueden utilizarse en combinación con agentes reductores de la acidez gástrica (Omeprazol y Ranitidina) sin ajuste de la dosis.

Efavirenz, Nevirapina, Amprenavir o Nelfinavir: Comprimidos: Deberá considerarse un aumento de la dosis de Kaletra a 500/125 mg dos veces al día (por ejemplo dos comprimidos de 200/50 mg y un comprimido de 100/25) cuando se lo utilice en combinación con Efavirenz, Nevirapina, Amprenavir o Nelfinavir en el tratamiento de pacientes con experiencia previa en quienes se sospeche clínicamente una susceptibilidad reducida al Lopinavir (ya sea por la historia de tratamiento o por evidencia de laboratorio) (Ver Interacciones Medicamentosas) - Solución oral: Se recomienda aumentar la dosis de Kaletra a 533/133 mg (6,5 ml) dos veces por día administrada con las comidas cuando se coadministre con Efavirenz, Nevirapina, Amprenavir o Nelfinavir en pacientes habitualmente tratados en los que clínicamente se sospeche susceptibilidad reducida al Lopinavir (por antecedentes terapéuticos o evidencia de laboratorio) (ver Interacciones Medicamentosas). Kaletra no deberá administrarse como régimen de una vez al día en combinación con Efavirenz, Nevirapina, Amprenavir o Nelfinavir.

Administración durante el embarazo y en el período postparto: No se requiere el ajuste de dosis con los comprimidos de Lopinavir/Ritonavir durante el embarazo y el postparto. La administración en una única toma diaria de Lopinavir/ Ritonavir no está recomendada para las mujeres embarazadas.

Pacientes Pediátricos (Comprimidos)

Los comprimidos y la solución oral de Kaletra no deberían administrarse en una sola toma diaria en pacientes pediátricos. La dosis de Kaletra comprimidos para adultos (400/100 mg dos veces al día) sin Efavirenz, Nevirapina, Nelfinavir o Amprenavir, puede ser utilizada en niños de 35 kg o más, o con una superficie corporal de 1.4 m^2 o mayor. Para niños con un peso menor de 35 Kg o con una superficie corporal entre 0.6 a 1.4 m^2 y que sean capaces de tragar los comprimidos, referirse a las tablas siguientes. La solución de Kaletra está disponible para niños con una superficie corporal menor de 0.6 m^2 o para quienes no puedan tragar los comprimidos.

Tabla 5-Guía de dosificación pediátrica basada en ASC*, sin Efavirenz, Nevirapina, Nelfinavir o Amprenavir concomitantes (Comprimidos)

Área de superficie corporal (m^2)	Cantidad recomendada de comprimidos de 100/25 mg, dos veces al día
≥ 0.6 a < 0.9	2 comprimidos (200/50 mg)
≥ 0.9 a < 1.4	3 comprimidos (300/75 mg)
≥ 1.4	4 comprimidos (400/100 mg)

* ASC: área de superficie corporal - El área de superficie corporal puede ser calculada mediante la siguiente ecuación: ASC (m^2) = √ Altura(cm) x Peso(Kg) / 3600

Tabla 6-Guías de dosificación pediátrica basadas en el ASC* con Efavirenz, Nevirapina, Nelfinavir o Amprenavir concomitantes

Área de superficie corporal*(m^2)	Cantidad recomendada de comprimidos de 100/25 mg dos veces al día
≥ 0.6 a < 0.8	2 comprimidos (200/50 mg)
≥ 0.8 a <1.2	3 comprimidos (300/75 mg)
≥ 1.2 a < 1.7	4 comprimidos (400/100 mg)
≥ 1.7	5 comprimidos (500/125 mg)

*ASC : área de superficie corporal

La siguiente tabla contiene las guías de dosificación para los comprimidos de Kaletra 100/25 mg basadas en el peso corporal:

Tabla 7-Dosis pediátricas basadas en el peso corporal, sin Efavirenz, Nevirapina, Nelfinavir o Amprenavir concomitantes

Peso(Kg)	Cantidad de comprimidos de 100/25 mg dos veces al día
7 a < 15 Kg	No se recomiendan los comprimidos. Utilizar la solución oral
15 a 25 Kg	2
> 25 a 35 Kg	3
> 35 Kg	4#

\# Alternativamente, pueden utilizarse dos comprimidos de 200/50 mg para esta dosificación en aquellos pacientes que pueden tragar los comprimidos más grandes.

La siguiente tabla contiene las guías de dosificación para Kaletra comprimidos de 100/25 mg basadas en el peso corporal cuando se utiliza en combinación con Efavirenz, Nevirapina, Nelfinavir o Amprenavir en niños.

Tabla 8a-Guías de dosificación pediátrica basadas en el peso corporal, con Efavirenz, Nevirapina, Nelfinavir o Amprenavir concomitantes

Peso(Kg)	Cantidad de comprimidos de 100/25 mg dos veces al día
7 a < 15 Kg	Los comprimidos no están recomendados. Utilizar la solución oral
15 a 20 Kg	2
>20 a 30 Kg	3
> 30 Kg a 45 Kg	4#
>45 Kg	5

\# Alternativamente, pueden ser utilizados dos comprimidos de 200/50 mg para esta dosificación, en aquellos pacientes que puedan tragar los comprimidos más grandes

Pacientes pediátricos - Solución oral: Lopinavir/Ritonavir no debería ser administrado una vez por día en pacientes pediátricos. Es preferible que el medico prescriptor calcule la dosis apropiada en miligramos para cada paciente y determinar el volumen correspondiente de solución o número de capsulas. La dosis debería ser administrada utilizando una jeringa de uso oral calibrada. Los valores totales de alcohol y propilenglicol de todos los medicamentos, incluyendo solución oral de Lopinavir/Ritonavir deben ser tenidos en cuenta para evitar toxicidad por estos excipientes al ser administrados a lactantes (ver secciones descripción, precauciones y advertencias y sobredosis).

Dosis recomendada en pacientes pediátricos de 14 días a 6 meses:

La dosis recomendada de la solución oral de Lopinavir/Ritonavir es 16/4 mg/kg o 300/75mg/m2 dos veces al día con comida. Se recomienda que Lopinavir/Ritonavir no se administre en combinación con amprenavir, efavirenz, nevirapina o nelfinavir en pacientes meno-res de 6 meses de edad.

Dosis recomendada en pacientes pediátricos de 6 meses a 18 años:

La dosis recomendada de la solución oral de Lopinavir/Ritonavir es 12/3 mg/kg para aquellos que su peso sea entre 7kg y 15kg y 10/2.5 mg/kg para aquellos con un peso igual o mayor a 15 y menor a 40 kg (aproximadamente equivalente a 230/57.5 mg/m2); dos veces por día, junto a comidas, hasta un máximo de 400/100 mg en niños de más de 40 kg (5.0 mL o 3 capsulas blandas) dos veces por día. La tabla siguiente incluye la guía de dosificación para la solución oral de Lopinavir/Ritonavir basada en peso corporal para niños > 6 meses y < 18 años de edad:

Tabla 9-Guías de dosificación pediátrica basadas en peso corporal sin Efavirenz, Nevirapina, Nelfinavir o Amprenavir concomitantes para niños > 6 meses y < 18 años de edad:

Peso(Kg)	Dosis(mg/Kg)*	Volumen de la solución oral dos veces al día(80 mg de Lopinavir/20 mg de Ritonavir por ml)
menos de 15 Kg	12 mg/Kg dos veces al día	
7 a 10 Kg		1.25 ml
Más de 10 a menos de 15 Kg		1.75 ml
15 a 40 Kg	10 mg/Kg dos veces al día	
15 a 20 Kg		2.25 ml
Más de 20 a 25 Kg		2.75 ml
Más de 25 a 30 Kg		3.50 ml
Más de 30 a 35 Kg		4.00 ml
Más de 35 a 40 Kg		4.75 ml
Más de 40 Kg	Dosis para adultos	5.0 ml

*Dosificación basada en el componente Lopinavir de la solución Lopinavir/Ritonavir(80 mg/20 mg por ml) -Nota: Utilizar la dosificación recomendada para adultos para niños mayores de 12 años de edad

Terapia concomitante con Efavirenz, Nevirapina, Amprenavir, o Nelfinavir: Se deberá considerar un incremento de Kaletra solución oral a 13/3.25 mg/Kg para aquellos pacientes de menos de 15 Kg y 11/2.75 mg/Kg para aquellos de entre 15 a 45 Kg dos veces al día junto con las comidas, hasta una dosis máxima de 533/133 mg en niños de más de 45 Kg de peso dos veces al día., cuando se lo utilice en combinación con Efavirenz, Nevirapina, Amprenavir, o Nelfinavir. La siguiente tabla contiene las guías de dosificación para Kaletra solución oral basadas en el peso corporal, cuando se lo utilice en combinación con Efavirenz, Nevirapina, Amprenavir, o Nelfinavir en niños (ver Farmacología Clínica: Interacciones medicamentosas)

Tabla 10-Guías de dosificación pediátrica basadas en el peso corporal, con Efavirenz, Nevirapina, Nelfinavir o Amprenavir concomitantes para niños > 6 meses y < 18 años de edad:

Peso (Kg)	Dosis (mg/Kg)*	Volumen de solución oral dos veces al día (80 mg Lopinavir/20 mg Ritonavir/ml)
menos de 15 Kg	13 mg/Kg dos veces al día	
7 a 10 Kg		1.5 ml
Más de 10 a menos de 15 Kg		2 ml
15 a 45 Kg	11 mg/Kg dos veces al día	
15 a 20 Kg		2.5 ml
Más de 20 a 25 Kg		3.25 ml
Más de 25 a 30 Kg		4 ml
Más de 30 a 35 Kg		4.5 ml
Más de 35 a 40 Kg		5 ml
Más de 40 a 45 Kg		5.75 ml
Más de 45 Kg	Dosis de adultos	6.5 ml

*Dosificación basada en el componente Lopinavir de la solución Lopinavir/Ritonavir(80 mg/20 mg por ml) Nota: Utilizar las recomendaciones de dosificación para adultos en niños mayores de 12 años

Guías de dosificación basadas en el área de superficie corporal (ASC) (m^2): La dosis recomendada de Kaletra es de 230/57.5 mg/m^2 dos veces al día junto con las comidas, hasta una dosis máxima de 400/100 mg dos veces al día. La dosificación de 230/57.5 mg/m^2 puede ser insuficiente en algunos niños cuando se coadministra con Nevirapina, Nelfinavir, Amprenavir o Efavirenz. Es necesario de la dosis de Kaletra a 300/75 mg/m^2 en estos pacientes.

Tabla 11-Guías de dosificación pediátrica de Kaletra Solución Oral basadas en el ASC sin Efavirenz, Nevirapina, Nelfinavir o Amprenavir concomitantes

Área de superficie corporal(m^2)*	Dosis dos veces al día(230/57.5 mg/m^2)
0.25	0.7 mL(57.5/14.4 mg)
0.50	1.4 mL(115/28.8 mg)
0.75	2.2 mL(72.5/43.1 mg)
1.00	2.9 mL(230/57.5 mg)
1.25	3.6 mL(287.5/71.9 mg)
1.50	4.3mL(345/86.3 mg)
1.75	5 mL(402.5/100.6 mg)

* ASC: área de superficie corporal -El área de superficie corporal puede ser calculada mediante la siguiente ecuación: ASC(m^2) = √ Altura(cm)x Peso(Kg) /3600

Uso de solución oral con tubo de alimentación

La dosis prescripta de la solución oral de Kaletra se puede administrar a través de un tubo de alimentación. Siga las instrucciones de la sonda de alimentación para administrar el medicamento. Los productos que contienen alcohol, tales como ritonavir, no se recomiendan para su uso con tubos de alimentación de poliuretano debido a la potencial incompatibilidad.

CONTRAINDICACIONES

Kaletra está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a Lopinavir, Ritonavir o a alguno de sus excipientes. La coadministración de Kaletra está contraindicada con agentes cuyo clearance depende fundamentalmente de la CYP3A y cuyas concentraciones plasmáticas elevadas se encuentran asociadas con episodios serios y/o potencialmente mortales. La coadministración de Kaletra está contraindicada con los inductores potentes de la CYP3A, donde las concentraciones significativamente disminuidas de Lopinavir pueden estar asociadas con la pérdida potencial de la respuesta virológica y con una posible resistencia así como también una resistencia cruzada. Estas drogas se detallan en la siguiente tabla:

Tabla 12-Drogas que no deben ser coadministradas con Kaletra	
Clase a la que pertenece la droga	Droga dentro de la clase, que no debe ser coadministrada
Antagonista del adrenoreceptor Alfa 1	Alfuzosina Clorhidrato
Antianginosos	Ranolazina
Antiarrítmicos	***Dronedarona***
Antibióticos	Ácido Fusídico
Antigotosos	***Colchicina en pacientes con insuficiencia renal y / o hepática***
Antihistamínicos	Astemizol, Terfenadina
Antiinfecciosos	Rifampicina
antineoplasicos -	Neratinib, Apalutamida
Antivirales de acción directa contra la hepatitis C	Grazoprevir/elbasvir, glecaprevir/pibrentasvir; sofosbuvir/ velpatasvir/voxilaprevir
Benzodiazepinas	Midazolam, Triazolam
Derivados ergotamínicos	Ergotamina, Dihidroergotamina, Ergonovina, Metilergonovina
Agentes que actúan sobre la motilidad GI	Cisaprida
Fitoterápicos	Hypericum perforatum(Hierba de San Juan)
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Lovastatina, Simvastatina
Inhibidor de la proteina de transferencia de trigliceridos microsomicos (MTP)	Lomitapide
Antipsicoticos	Lurasidona Pimozida
Inhibidores de la PDE 5	Sildenafil*, sólo cuando se lo utilice para tratamiento de hipertensión pulmonar
* Ver Precauciones y Advertencias e Interacciones medicamentosas para la coadministración de Sildenafil en pacientes con disfunción eréctil	

ADVERTENCIAS

ALERTA: Consulte sobre las drogas que no deben administrarse con Kaletra. La Solución Oral de Kaletra contiene 35,63% P/V de Alcohol etílico.

Interacciones medicamentosas: Kaletra es un inhibidor de la isoforma CYP3A del citocromo P450. La coadministración de Kaletra con otros agentes principalmente metabolizados por la CYP3A puede elevar las concentraciones plasmáticas de esos agentes que podrían aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y adversos (ver Farmacocinética: Interacciones droga-droga; Contraindicaciones; Precauciones, Tabla 13 Interacciones farmacológicas establecidas y otras interacciones potencialmente significativas). Los agentes extensamente metabolizados por la CYP3A y con elevado metabolismo de primer paso, parecen ser los más susceptibles a sufrir un gran aumento en su AUC (>3 veces) cuando se coadministran con Kaletra. Para agentes específicamente contraindicados debido al grado de interacción esperada y al potencial de episodios adversos serios, remitirse a la Tabla 13. Kaletra es metabolizado por la CYP3A. La coadministración de Kaletra con agentes inductores de la CYP3A puede disminuir las concentraciones plasmáticas de Lopinavir y reducir su efecto terapéutico (ver Precauciones). La coadministración de Kaletra con otros agentes inhibidores de la CYP3A puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Lopinavir, si bien no se ha observado este efecto con Ketoconazol.

Agentes Antigotosos: Posibilidad de reacciones graves y/o potencialmente mortales ha sido reportada en pacientes tratados con Colchicina e inhibidores potentes del CYP3A, tales como Ritonavir (véase Contraindicaciones e Interacciones Medicamentosas).

Antimicobacterianos: Las dosis estándar de Kaletra no deben co-administrarse con Rifampicina debido a que la elevada disminución de las concentraciones de Lopinavir reduciría significativamente su efecto terapéutico. (Ver Interacciones Medicamentosas). La co-administración de Bedaquilina con inhibidores fuertes de CYP3A4 puede aumentar la exposición sistémica de Bedaquilina, lo que podría aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con Bedaquilina (véase Interacciones medicamentosas). La Bedaquilina asociada con Ritonavir debe ser usada con mucha precaución, solamente si el beneficio de la coadministración supera el riesgo.

La co-administración de Delamanida con un fuerte inhibidor de la CYP3A (Ritonavir) puede aumentar ligeramente la exposición al metabolito de Delamanida, que se ha asociado con la prolongación del intervalo QTc. Por lo tanto, si se considera necesaria la co-administración conjunta de Delamanida con Ritonavir, se recomienda la monitorización frecuente del ECG a lo largo del período completo del tratamiento con Delamanida (consulte Interacciones Medicamentosas).

Antipsicóticos: Debe ejercerse precaución cuando se coadministra Lopinavir/Ritonavir con Quetiapina. Debido a la inhibición del CYP3A por Lopinavir/Ritonavir, se espera que las concentraciones de Quetiapina se incrementen, lo cual puede causar toxicidades relacionadas a la Quetiapina (ver “Interacciones Medicamentosas”).

Corticosteroides: El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y Fluticasona inhalatoria, inyectable o intranasal, Budesonida, Triamcinolona u otros glucocorticoides que son metabolizados por el CYP3A4, no son recomendados a menos que el potencial beneficio del tratamiento supere el riesgo de efectos sistémicos corticoesteroideos, incluyendo Síndrome de Cushing y supresión adrenal. El uso concomitante de Kaletra y Propionato de Fluticasona puede incrementar significativamente las concentraciones plasmáticas del Propionato de Fluticasona y reducir las concentraciones del cortisol plasmático. Cuando se administró Lopinavir/Ritonavir con Propionato de Fluticasona o Budesonida por vía inhalatoria o intranasal se informaron efectos sistémicos de los corticoides incluyendo Síndrome de Cushing y supresión suprarrenal. Ver Precauciones: Interacciones medicamentosas).

Inhibidores de la PDE5: La coadministración de Lopinavir/Ritonavir con Avanafil no es recomendada. Se deberá tener precaución cuando se indique Sildenafil, Tadalafil o Vardenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciben Kaletra. La co-administración de Kaletra con dichas drogas incrementa sustancialmente sus concentraciones y puede resultar en aumento de los eventos adversos asociados tales como hipotensión, síncope, alteraciones visuales y erección prolongada. El uso concomitante de Sildenafil con Kaletra está contraindicado en pacientes con hipertensión pulmonar (HTP). (ver Contraindicaciones e Interacciones Medicamentosas)

Agentes fitoterapéuticos: Los pacientes que reciben Kaletra no deben utilizar productos que contengan hierba de San Juan (Hypericum perforatum) debido a que dicha coadministración podría disminuir las concentraciones de los inhibidores de la proteasa y, por lo tanto, podría producir pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia a Lopinavir o a la clase inhibidores de la proteasa (ver Contraindicaciones).

Hipolipemiantes: El Lopitamide es un sustrato sensible del metabolismo de la CYP3A4. Los inhibidores de la CYP3A4 aumentan la exposicion de lomitapide; con inhibidores potentes la exposicion se incrementa 27 veces. El uso concomitante de inhibidores moderados o fuertes de los inhibidores dela CP3A4 con lomitapide esta contraindicado.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: El uso concomitante de Kaletra con Lovastatina o Simvastatina está contraindicado (ver Contraindicaciones). Se deberá tener precaución cuando se coadministren inhibidores de la proteasa del HIV, entre ellos Kaletra, con Rosuvastatina o con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa que son metabolizados a través de la CYP3A4 (por ejemplo, Atorvastatina) debido a que podría aumentar el riesgo de reacciones adversas tales como miopatías, incluyendo rabdomiólisis (ver Precauciones: Interacciones medicamentosas). La Atorvastatina es menos dependiente de CYP3A para su metabolismo. Cuando la Atorvastatina fue administrada junto con Lopinavir/ Ritonavir, se observó un aumento promedio de 4.7 veces y 5.9 veces en la C_{max} y AUC de la Atorvastatina, respectivamente. Cuando se utilice con Kaletra, se deberán administrar las dosis más pequeñas posibles de Atorvastatina. Los resultados de un estudio de interacción medicamentosa con Lopinavir/Ritonavir y Pravastatina no revelaron una interacción significativa entre ambas drogas.

Tipranavir: En un estudio clínico que examinó el tratamiento combinado con un inhibidor de la proteasa doblemente potenciado en pacientes adultos HIV-seropositivos con antecedentes de tratamientos múltiples, Tipranavir (500 mg 2 veces al día) con Ritonavir (200 mg 2 veces al día), coadministrado con Lopinavir / Ritonavir (400/100 mg 2 veces al día), provocaron una reducción del 55% y 70%, respectivamente, en AUC y C_{min} del Lopinavir. Por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante de Kaletra y Tipranavir con dosis bajas de Ritonavir.

Simeprevir: un estudio farmacocinético demostró que la administración concomitante de Simeprevir 200 mg una vez al día con Ritonavir 100 mg dos veces al día resultó en un aumento de las concentraciones de Simeprevir. No se recomienda coadministrar Ritonavir con Simeprevir.

Rilpivirina: El uso concomitante de Lopinavir/ Ritonavir con Rilpivirina causa un aumento de las concentraciones plasmáticas de Rilpivirina, pero no se requieren ajustes de dosis. Consulte información de la prescripción de Rilpivirina.

Etravirina: El uso concomitante de Lopinavir / Ritonavir con Etravirina causa disminución de las concentraciones plasmáticas de Etravirina, pero no se requiere ajuste de dosis. Consulte la información para la prescripción de Etravirina.

Antidepresivos – Bupropion: La administración concomitante de esta droga con Kaletra disminuye los niveles plasmáticos tanto del Bupropion como de su metabolito activo (Hidroxibupropion).

Diabetes mellitus/ Hiperglucemia: Durante la vigilancia post comercialización se han informado casos de diabetes de nuevo comienzo, exacerbación de la diabetes preexistente e hiperglucemia, en pacientes infectados con VIH recibiendo terapéutica con inhibidores de la proteasa. Algunos pacientes requirieron iniciación o ajuste de la dosis de insulina o agentes orales hipoglucemiantes para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos ocurrió cetoacidosis diabética. En aquellos pacientes que discontinuaron el tratamiento con el inhibidor de la proteasa, la hiperglucemia persistió en algunos casos. Debido a que estos eventos han sido reportados en forma voluntaria durante la práctica clínica, la frecuencia no puede ser estimada y no ha sido establecida una relación causal. Debería considerarse el monitoreo de la glucosa en sangre

Pancreatitis: Se han informado casos de pancreatitis en pacientes tratados con Kaletra, incluyendo aquellos que registraron marcadas elevaciones de los triglicéridos. En algunos casos, se ha informado de muertes. Aunque no se ha establecido una relación causal con Kaletra, una marcada elevación de los triglicéridos es un factor de riesgo para el desarrollo de pancreatitis (ver Precauciones / Elevaciones de Lípidos). Los pacientes con enfermedad avanzada por HIV pueden presentar un mayor riesgo de triglicéridos elevados y pancreatitis, y los pacientes con antecedentes de pancreatitis pueden presentar un mayor riesgo de recurrencia durante el tratamiento con Kaletra. Se deberá considerar el diagnóstico de pancreatitis si se manifestasen síntomas clínicos (náuseas, vómitos, dolor abdominal) o valores anormales de laboratorio (tales como elevaciones de los valores de amilasa o lipasa sérica) indicadores de esta patología. Se deberá evaluar a los pacientes que manifiesten estos signos o síntomas y suspender el tratamiento con Kaletra y/u otro tratamiento antirretroviral según corresponda desde el punto de vista clínico.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Uso durante el Embarazo: Información en Humanos: Lopinavir/Ritonavir ha sido evaluado en 3.366 mujeres durante el embarazo. La información disponible sugiere que Lopinavir/Ritonavir no incrementa el riesgo global de defectos mayores de nacimiento comparado con los índices generales. Lopinavir/Ritonavir puede ser usado durante el embarazo si se requiere clínicamente.

Antiretroviral Pregnancy Registry. En la vigilancia post-comercialización a través del Antiretroviral Pregnancy Registry, establecida desde 1989, no se ha informado un aumento en el riesgo de defectos de nacimiento sobre 1000 mujeres expuestas a Lopinavir/Ritonavir durante el primer trimestre de embarazo. La prevalencia de defectos de nacimiento después de la exposición en cualquier trimestre del embarazo es comparable a la prevalencia observada en la población general. Ningún patrón de defectos de nacimiento sugestivo de una etiología común fue observado.

Estudios clínicos. En un estudio farmacocinético abierto, 12 mujeres infectadas con el VIH con menos de 20 semanas de embarazo y bajo tratamiento antirretroviral combinado, inicialmente recibieron Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg dos veces por día hasta la edad gestacional de 30 semanas, y a partir de ese momento la dosis fue aumentada a 500/125 mg dos veces por día hasta la segunda semana post-parto; excepto por un caso de anemia en una paciente tratada con Zidovudina y penicilina y un caso de influenza H1N1, ningún otro efecto adverso serio o muerte fue informado; todas las pacientes toleraron el aumento de la dosis sin discontinuaciones prematuras. En otro estudio farmacocinético abierto, 19 mujeres infectadas con el VIH recibieron Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg dos veces por día como parte de un tratamiento combinado durante el embarazo y desde antes de la concepción; las anormalidades de laboratorio incluyeron dos casos de aumentos de ALT grado 3 y los eventos relacionados al embarazo incluyeron un caso de pre-eclampsia, 6 partos prematuros, 7 casos de peso bajo al nacimiento (<2500 g) y dos muertes fetales; entre las pacientes no se informó ninguna muerte, efecto adverso serio o discontinuación de la medicación por efectos adversos; 17 de las 19 pacientes tuvieron carga viral < 50 copias/mL al momento del parto.

Información en Animales: No se observaron malformaciones relacionadas con el tratamiento cuando se administró Lopinavir en combinación con Ritonavir a ratas o conejas preñadas. En las ratas se desarrollaron anormalidades en el desarrollo embrionario y fetal (resorción temprana, viabilidad fetal disminuida, peso fetal disminuido, mayor incidencia de variaciones esqueléticas y retardos en la osificación esquelética) a una dosis maternalmente tóxica (100/50 mg/kg/día). Basada en mediciones del AUC la exposición a la droga en ratas a dosis de 100/50 mg/kg/día fueron aproximadamente 0,7 veces para Lopinavir y 1,8 veces para Ritonavir en machos y hembras respecto de las de exposiciones en seres humanos a la dosis terapéutica recomendada (400/100 mg dos veces al día). En un estudio peri y postnatal en ratas se observó una anormalidad del desarrollo (disminución de la sobrevida de las crías entre el nacimiento y el día 21 postnatal) a dosis 40/20 mg/kg/día y mayores. No se observó toxicidad sobre el desarrollo embrionario y fetal en conejos a una dosis maternalmente tóxica (80/40 mg/kg/día). Basados en mediciones del AUC, la exposición de la droga en conejas a dosis de 80/40 mg/kg/día fueron aproximadamente 0,6 veces para Lopinavir y una vez para Ritonavir respecto de las exposiciones en seres humanos a la dosis terapéutica recomendada (400/100 mg/2 veces al día).

Uso durante la lactancia: Debido al riesgo de transmisión del HIV y de reacciones adversas serias en los lactantes, se deberá aconsejar a las madres no amamantar a sus hijos mientras estén recibiendo Kaletra. Los estudios en animales han demostrado que el Lopinavir pasa a la leche materna. No se sabe si en los seres humanos el Lopinavir se excreta en la leche materna.

Toxicidad en neonatos pretérmino: No ha sido establecida una dosis segura y efectiva de Lopinavir/Ritonavir en la población de neonatos pretérmino. La solución oral de Lopinavir/Ritonavir contiene como excipientes alcohol (42,4% v/v) y propilenglicol (15,3% v/v) La solución oral de Lopinavir/Ritonavir no debe ser administrada en neonatos pretérmino durante el período postnatal inmediato debido a posibles toxicidades (ver Precauciones y Advertencias, Uso Pediátrico y Sobredosis) Cuando se administre en forma concomitante con propilenglicol, el etanol inhibe en forma competitiva el metabolismo del propilenglicol, el cuál puede llevar a elevar las concentraciones. Los neonatos pretérmino pueden presentar riesgo elevado de eventos adversos asociados al propilenglicol debido a la reducida capacidad para metabolizar el propilenglicol, lo cual lleva a su acumulación y potenciales eventos adversos. Los valores totales de alcohol y propilenglicol de todos los medicamentos deben ser tomados en cuenta para evitar toxicidad de estos excipientes cuando se administren a lactantes. Los lactantes deben ser monitoreados cuidadosamente por incrementos en la osmolaridad sérica y la creatinina plasmática así como por la toxicidad relacionada a la solución oral de Lopinavir/Ritonavir incluyendo: hiperosmolaridad con o sin acidosis láctica, toxicidad renal, depresión de sistema nervioso central (incluyendo estupor, coma y apnea) convulsiones, hipotonía, arritmias cardíacas y cambios electrocardiográficos y hemólisis. Se han reportado eventos post-comercialización de toxicidad cardíaca con amenaza a la vida (incluyendo bloqueo AV completo, bradicardia y cardiomiopatía) acidosis láctica, fallo renal agudo, depresión de sistema nervioso central y complicaciones respiratorias que llevaron a la muerte, predominantemente en neonatos pretérmino recibiendo solución oral de Lopinavir/Ritonavir.

PRECAUCIONES

Disfunción hepática: Debido a que Kaletra se metaboliza principalmente en el hígado, deberán extremarse las precauciones cuando se administre este agente a pacientes con disfunción hepática, porque las concentraciones de Kaletra pueden elevarse. Kaletra no ha sido estudiado en pacientes con compromiso hepático severo. Los datos farmacocinéticos sugieren aumento en las concentraciones plasmáticas de Lopinavir de aproximadamente 30% así como disminuciones en la unión a las proteínas plasmáticas en pacientes coinfectados con HIV y HCV con compromiso hepático leve a moderado (ver Farmacología clínica: Farmacocinética). Los pacientes con hepatitis B o C subyacente o con elevaciones marcadas de las transaminasas antes del tratamiento, pueden tener el riesgo de desarrollar posteriores elevaciones de las transaminasas o descompensación hepática. Hubo informes post-marketing de disfunción hepática, incluyendo algunos casos fatales. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedad avanzada por HIV que recibían varias medicaciones concomitantes en presencia de hepatitis crónica subyacente o cirrosis. No se ha establecido una relación causal con el tratamiento con Kaletra. Se deberá controlar las elevaciones de la TGO/TGP en estos pacientes, especialmente durante los primeros meses de tratamiento con Kaletra. Han sido reportadas elevaciones de transaminasas con o sin hiperbilirrubinemia en pacientes infectados con HIV-1 únicamente y pacientes no infectados tan pronto como 7 días luego de comenzar tratamiento con Lopinavir/Ritonavir en conjunto con otros agentes antiretrovirales. En algunos casos, la disfunción hepática fue seria, sin embargo, una relación causal definitiva con Lopinavir/Ritonavir no pudo ser establecida.

Resistencia/resistencia cruzada: Se han observado distintos grados de resistencia cruzada entre los inhibidores de la proteasa. Se está actualmente investigando el efecto del tratamiento con Kaletra sobre la eficacia de los inhibidores de la proteasa administrados posteriormente (ver Microbiología).

Hemofilia: Se ha informado aumento de sangrado, presencia de hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis en pacientes con hemofilia A y B tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes se administró factor VIII adicional. En más de la mitad de los casos informados, se continuó o reanudó el tratamiento con los inhibidores de la proteasa. No se ha establecido una relación causal entre estos episodios y el tratamiento con inhibidores de la proteasa.

Prolongación del intervalo PR: En algunos pacientes, Kaletra ha provocado una prolongación modesta y asintomática del intervalo PR. Se han informado raros casos de bloqueo auriculoventricular de segundo o de tercer grado en pacientes que recibían Kaletra y que además presentaban cardiopatía subyacente y anomalías preexistentes del sistema de conducción o en pacientes quienes recibían drogas con conocida posibilidad de prolongar el intervalo PR (tales como el Verapamilo o Atazanavir). Kaletra deberá ser utilizado con precaución en tales pacientes. (Ver Farmacología Clínica)

Elevación de lípidos: El tratamiento con Kaletra aumenta considerablemente los niveles de los triglicéridos y del colesterol total (ver Reacciones Adversas, Tablas 14 y 15 e Interacciones Medicamentosas Tabla 13). Se recomienda realizar un análisis de triglicéridos y colesterol antes de iniciar el tratamiento con Kaletra y determinaciones periódicas durante el mismo. Las alteraciones en los lípidos deberán ser clínicamente tratadas según cada caso. Ver Advertencias: Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa e Interacciones Medicamentosas para información adicional sobre interacciones potenciales entre Kaletra e inhibidores de la HMG CoA reductasa.

Síndrome de Reconstitución Inmune: El Síndrome de Reconstitución inmune ha sido reportado en pacientes infectados con HIV tratados con tratamiento antirretroviral combinado, incluyendo Kaletra. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado y cuando el sistema inmune responde, los pacientes pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales (tales como infección por Mycobacterium Avium, Citomegalovirus, neumonía por Pneumocystis jiroveci o tuberculosis), las cuales pueden necesitar posterior evaluación y tratamiento. En el contexto de reconstitución inmune, desórdenes autoinmunes tales como Enfermedad de Graves, polimiositis y Síndrome de Guillain-Barré, han sido reportados, sin embargo el tiempo hasta su aparición es muy variable y puede ocurrir varios meses luego de haberse iniciado tratamiento.

Carcinogénesis – Mutagénesis: No se han completado aún los estudios carcinogénicos a largo plazo con Kaletra en sistemas de animales. Sobre la base de las mediciones del AUC, la exposición a altas dosis para los machos fue aproximadamente 4 veces superior a la de los seres humanos a las dosis terapéuticas recomendadas (400/100 mg de Kaletra dos veces por día). No se observaron efectos carcinogénicos en hembras con las dosis estudiadas. La exposición a dosis elevadas para las hembras fue aproximadamente 9 veces superior a la de los seres humanos. Sin embargo, Kaletra no demostró ser mutagénico ni clastogénico en una batería de ensayos in vitro e in vivo tales como ensayo de mutación bacteriana inversa de Ames con cepas de S. typhimurium y E. coli, ensayo en linfomas murinos, ensayo en micronúcleos de ratones y estudio de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos.

Uso en embarazadas: En un estudio farmacocinético abierto, 12 mujeres infectadas con el VIH con menos de 20 semanas de embarazo y bajo tratamiento antirretroviral combinado, inicialmente recibieron Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg dos veces por día hasta la edad gestacional de 30 semanas, y a partir de ese momento la dosis fue aumentada a 500/125 mg dos veces por día hasta la segunda semana post-parto; las concentraciones plasmáticas de Lopinavir fueron medidas en cuatro períodos de 12 hs: durante el segundo trimestre de gestación (semanas 20 a 24), tercer trimestre antes del aumento de la dosis (semana 30), tercer trimestre después del aumento de la dosis (semana 32) y luego de 8 semanas post-parto; se observó que el aumento de la dosis no resultó en un significativo aumento de las concentraciones plasmáticas de Lopinavir (ver Embarazo y Lactancia). En otro estudio farmacocinético abierto, 19 mujeres infectadas con el VIH recibieron Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg dos veces por día como parte de un tratamiento combinado durante el embarazo y desde antes de la concepción; una serie de muestras de sangre fueron recolectadas pre-dosis y a intervalos durante el curso de 12 horas en el segundo trimestre, tercer trimestre, en el parto y 4-6 semanas post-parto (en mujeres que continuaron el tratamiento post-parto) para análisis farmacocinético de los niveles libres y totales de las concentraciones plasmáticas de Lopinavir (ver Embarazo y Lactancia). La tabla 12 muestra la información farmacocinética de las mujeres embarazadas que recibieron comprimidos de Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg dos veces por día.

Tabla 13 Parámetros farmacocinéticos en estado de equilibrio (promedio) en mujeres infectadas con VIH y embarazadas			
Parámetro Farmacocinético	2do trimestre - N = 17*	3er trimestre - N = 23	Post-parto - N = 17**
AUC0-12 µg•hr/mL	68.7 (20.6)	61.3 (22.7)	94.3 (30.3)
Cmax	7.9 (21.1)	7.5 (18.7)	9.8 (24.3)
Cpredosis µg /mL	4.7 (25.2)	4.3 (39.0)	6.5 (40.4)
* n = 18 para Cmax; ** n = 16 para Cpredosis			

Uso en geriatría: Los estudios clínicos con Kaletra no incluyeron un suficiente número de sujetos de 65 años o más como para determinar si existen diferencias en la respuesta con los sujetos más jóvenes. En general, se recomienda precaución en la administración de Kaletra y monitoreo en pacientes de edad avanzada por su mayor frecuencia de disfunción hepática, renal o cardíaca y enfermedades u otros tratamientos concomitantes.

Kaletra
LOPINAVIR/RITONAVIR

20063569 · AR/CL/PY/UY · 5264 · 6799/0522 · 104

abbvie	Date Prepared: 05-Mar-2020	Artist: T. Alper	
CR Number: CR-0000200-2020		Commodity Number: 20063569	
List Number: 6799/0522			PPLS Version No.: 1
Minimum Text Size: 7 pt	Size or Drawing No.: VN 5264 (973 x 500 mm)	Country/Label Code: AR_CL_PY_UY	
Colors: Black			
AbbVie Artwork Proof Approval (if applicable)			
Print Name:		Signature:	Date:

Uso en pediatría: No se ha establecido el perfil farmacocinético y de seguridad de Kaletra en pacientes pediátricos de menos menos de 14 días y prematuros (pretérmino) en el período postnatal inmediato. Para el uso pediátrico de la solución oral de Lopinavir/Ritonavir ver Dosis y Administración, Precauciones y Advertencias y Sobredosis) En pacientes de 14 días a 18 años de edad infectados con HIV, el perfil de episodios adversos observado durante los estudios clínicos fue similar al de los pacientes adultos. Kaletra no debería ser administrado en una sola toma diaria en pacientes pediátricos.

Interacciones Medicamentosas

Kaletra es un inhibidor de la CYP3A (citocromo P4503A) tanto *in vitro* como *in vivo*. La coadministración de Kaletra con otros agentes principalmente metabolizados por la CYP3A (por ejemplo, bloqueadores de los canales del calcio dihidropiridínicos, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, inmuno-supresores e inhibidores de la fosfodiesterasas (PDE5) puede elevar las concentraciones plasmáticas de esos agentes que podrían aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y adversos. Los agentes que son extensamente metabolizados por la CYP3A y tienen un alto metabolismo de primer paso parecen ser los más susceptibles de presentar grandes incrementos del AUC (más de 3 veces) cuando se coadministran con Kaletra. Las drogas que están contraindicadas específicamente debido a la magnitud de la interacción esperada y al potencial de eventos adversos serios se enumeran en la tabla en la sección Contraindicaciones. Kaletra es metabolizado por la CYP3A. La coadministración de Kaletra y drogas que inducen CYP3A pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de Lopinavir y reducir su efecto terapéutico. Aunque no se ha observado con Ketoconazol, la coadministración de Kaletra y otras drogas que inhiben CYP3A pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Lopinavir.

Tabla 14 Interacciones farmacológicas establecidas y otras interacciones potencialmente significativas: Modificación recomendada de la dosis o del régimen en base a los estudios de interacciones farmacológicas o interacciones previstas - (Ver Farmacología Clínica para grados de interacción, Tablas 3 y 4)

Clase farmacológica concomitante: Nombre de la droga	Efecto sobre la concentración de Lopinavir o droga concomitante	Comentario clínico
Drogas Anti-HIV		
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa: Stavudina y Lamivudina:		No se observaron cambios en la farmacocinética de Lopinavir cuando Kaletra se administró solo o en combinación con Stavudina y Lamivudina.
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa: Zidovudina y Abacavir		Kaletra induce la glucuronización, por lo tanto el mismo posee el potencial de reducir las concentraciones plasmáticas de Zidovudina y Abacavir. Se desconoce el significado clínico de esta interacción potencial.
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa: Efavirenz* Nevirapina*	↓Lopinavir	Nevirapina: No hubo cambios aparentes en la farmacocinética de Kaletra en sujetos adultos sanos, durante la coadministración de Nevirapina y Kaletra. Los resultados de un estudio en pacientes pediátricos VIH- positivo revelaron una disminución de las concentraciones de Lopinavir durante la coadministración de Nevirapina. Se espera que el efecto de la Nevirapina en pacientes adultos VIH-positivo sea similar al de los pacientes pediátricos y que las concentraciones de Lopinavir puedan disminuir. Se desconoce el significado clínico de esta interacción farmacocinética. Efavirenz: Aumentando la dosis de Kaletra comprimidos a 500/125 mg dos veces al día, se obtuvieron concentraciones plasmáticas similares comparadas con Kaletra comprimidos 400/100 mg dos veces al día sin Efavirenz (ver Posología – Forma de Administración). Aumentando la dosis de Kaletra comprimidos a 600/150 (tres comprimidos) dos veces al día coadministrados con Efavirenz, las concentraciones plasmáticas de Lopinavir aumentaron en aproximadamente un 36% y las concentraciones de Ritonavir en aproximadamente 56% a 92% comparado con Kaletra comprimidos 400/100 mg dos veces al día sin Efavirenz. Kaletra una vez al día no debe administrarse en combinación con Nevirapina o Efavirenz (ver Posología y Administración). Nota: Efavirenz y Nevirapina inducen la actividad de CYP3A por lo que tienen el potencial de disminuir las concentraciones plasmáticas de otros inhibidores de la proteasa cuando son utilizados con Kaletra.
Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa: Delavirdina	↑Lopinavir	No se han establecido las dosis adecuadas de la combinación, respecto de la seguridad y eficacia.
Inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa: Didanosina		Kaletra comprimidos recubiertos puede ser administrado simultáneamente con Didanosina sin haber ingerido alimentos. Para Kaletra Solución Oral, es aconsejable que la Didanosina sea administrada con el estómago vacío; por lo tanto, la Didanosina deberá tomarse 1 hora antes ó 2 horas después de Kaletra Solución Oral (administrado con las comidas).
Inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa: Tenofovir	↑Tenofovir	Un estudio ha demostrado que Kaletra aumenta las concentraciones de Tenofovir. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Los pacientes que reciben Kaletra y Tenofovir deben ser controlados por eventos adversos asociados al Tenofovir.
Inhibidores de la proteasa del HIV: Amprenavir*	↑Amprenavir (Amprenavir 750 mg bid más Kaletra produce ↑AUC, similar Cmax, ↑Cmin, con relación a Amprenavir 1200 mg bid. ↓Lopinavir	Kaletra no debe ser administrado una vez por día, en combinación con Amprenavir (ver Posología y Administración).
Inhibidores de la proteasa del HIV: Fosamprenavir/Ritonavir	↓Amprenavir ↓Lopinavir	No se han establecido las dosis apropiadas de la combinación de Fosamprenavir y Kaletra respecto de su seguridad y eficacia. Se ha observado un aumento en la incidencia de efectos adversos con la coadministración de estos medicamentos.
Inhibidores de la proteasa del HIV: Indinavir*	↑Indinavir (Indinavir 600 mg bid + Kaletra produce AUC similar, ↓Cmax, ↑Cmin con relación a Indinavir 800 mg tid.	Reducir la dosis de Indinavir a 600 mg dos veces al día, cuando se administre en combinación con Kaletra 400/100 mg 2 veces al día (ver Farmacología Clínica – Tabla 3). No ha sido evaluado el uso de Kaletra una vez por día, en combinación con Indinavir
Inhibidores de la proteasa del HIV: Nelfinavir*	↑Nelfinavir (Nelfinavir 1000 mg bid + Kaletra produce similar AUC, similar Cmax, ↑Cmin con relación a Nelfinavir 1200 mg bid) ↑Metabolito M8 de Nelfinavir ↓Lopinavir	Kaletra una vez al día no deberá administrarse en combinación con Nelfinavir (ver Posología y Administración).
Inhibidores de la proteasa del HIV: Ritonavir*	↑Lopinavir	Ritonavir: Cuando Kaletra se coadministró con 100 mg adicionales de Ritonavir dos veces al día, el AUC de Lopinavir aumentó un 33% y la Cmin aumentó un 64 % comparado con Kaletra 400/100 mg (3 cápsulas de gelatina blanda) dos veces al día. No se han establecido las dosis apropiadas de Ritonavir adicional o en combinación con Kaletra, con relación a la inocuidad y eficacia.
Inhibidores de la proteasa del HIV: Saquinavir*	↑Saquinavir (Saquinavir 800 mg dos veces al día junto con Kaletra producen AUC aumentada, C_{max} aumentada, C_{min} aumentada, comparado con Saquinavir 1200 mg tres veces al día)	La dosis de Saquinavir será de 1000 mg dos veces al día cuando deba coadministrarse con Kaletra 400/100 mg bid. Aún no se ha evaluado el uso de Kaletra una vez al día en combinación con Saquinavir.
Inhibidores de la proteasa del HCV: Telaprevir		La administración concomitante de Telaprevir y Lopinavir/Ritonavir resultó en reducción de la exposición a Telaprevir en estado de equilibrio, mientras que la exposición a Lopinavir en estado de equilibrio no fue afectada
Inhibidores de la proteasa del HCV: Boceprevir		La administración concomitante de Boceprevir y Lopinavir/Ritonavir resultó en reducción de la exposición a Boceprevir y Lopinavir/Ritonavir en estado de equilibrio (Ver Propiedades Farmacológicas) No se recomienda la administración conjunta de Boceprevir y Lopinavir/Ritonavir.
Antivirales de acción directa anti Hepatitis C Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir:		Concentraciones de ombitasvir, paritaprevir, y ritonavir pueden incrementarse al ser administradas conjuntamente con Lopinavir/Ritonavir. No se recomienda la administración conjunta.
Inhibidores de Integrasa: Raltegravir		Los estudios clínicos no revelaron interacción significativa clínica entre Lopinavir/Ritonavir y Raltegravir.
Antagonistas CCR5 Maraviroc		La administración concomitante de Maraviroc con Lopinavir/Ritonavir incrementará los niveles plasmáticos de Maraviroc (ver Propiedades farmacológicas) La dosis de Maraviroc debe ser disminuida durante la co-administración con Lopinavir/Ritonavir 400mg/100mg dos veces al día. Para más detalles, ver la información de prescripción de Maraviroc.
Otras Drogas		
Antiarrítmicos: Amiodarona, Bepridil, ***Dronedarona (ver CONTRAINDICACIONES)*** Lidocaína (sistémica) y Quinidina.	↑ Antiarrítmicos	Se recomienda precaución y monitoreo de las concentraciones terapéuticas de estos agentes al ser coadministrados con Kaletra, cuando sea posible.
Antiarrítmicos: Digoxina	↑Digoxina	Un artículo publicado ha demostrado que la coadministración de Ritonavir (300 mg c/12 horas) y Digoxina provocó un aumento significativo de los niveles de Digoxina. Se deberá tener precaución cuando se coadministre Kaletra con Digoxina, debiéndose controlar adecuadamente los niveles séricos de Digoxina.
Agentes antineoplásicos (Ej. Abemaciclib, Apalutamida, Encorafenib, Ivosidenib, Neratinib, Vincristina, Vinblastina, Desatinib, Nilotinib, Venclexta, Ibrutinib)	Puede aumentar sus propias concentraciones séricas cuando se coadministran con Lopinavir/Ritonavir, resultando en un aumento de los eventos adversos potenciales usualmente asociados con estos agentes antineoplásicos, alguno de estos pueden ser serios. La coadministración de venetoclax o ibrutinib con Lopinavir/ Ritonavir puede incrementar la exposición de venetoclax o Ibrutinib resultando en un riesgo severo de síndrome de lisis tumoral. La administración conjunta de encorafenib o ivosidenib con lopinavir / ritonavir podría aumentar la exposición al encorafenib o ivosidenib, lo que podría aumentar potencialmente el riesgo de eventos adversos graves como la prolongación del intervalo QT. Para Nilotinib, Dasatinib, Venetoclax, encorafenib, ivosidenib y Ibrutinib remitirse a los respectivos prospectos para instrucciones de administración. La administración conjunta de apalutamida está contraindicada con Kaletra ya que la apalutamida puede disminuir la exposición de Kaletra con una posible pérdida de respuesta virológica. Además, la administración concomitante de apalutamida y Kaletra puede conducir a un aumento de la exposición de apalutamida, lo que resulta en un mayor potencial de eventos adversos que incluyen convulsiones.	
Anticoagulante: Warfarina		Las concentraciones de Warfarina pueden verse afectadas cuando se coadministre con Kaletra. Se recomienda monitoreo de la RNI (relación normalizada internacional).
Rivaroxaban		La administración concomitante de Rivaroxaban y Lopinavir/Ritonavir puede incrementar la exposición a Rivaroxaban lo cuál puede incrementar el riesgo de hemorragia.
Anticonvulsivantes: Carbamazepina, Fenitoína y Fenobarbital	↓Lopinavir - Adicionalmente, la coadministración de Fenitoína y Lopinavir/Ritonavir, provoca disminuciones moderadas de las concentraciones de Fenitoína en estado estable.	Usar con precaución. Kaletra puede ser menos efectivo debido a la disminución de las concentraciones plasmáticas de Lopinavir en pacientes que reciben ambos agentes concomitantemente. Kaletra una vez al día no debe administrarse en combinación con Fenobarbital, Fenitoína o Carbamazepina. Se deberá monitorear las concentraciones plasmáticas de la Fenitoína, cuando se coadministre con Lopinavir/Ritonavir.
Lamotrigina y Valproato		La administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir y cualquiera de estas drogas puede asociarse a una reducción en la exposición del anticonvulsivante. Hasta 50% de reducción en la exposición a Lamotrigina ha sido reportada. Usar con precaución. Un incremento de la dosis del anticonvulsivante puede ser necesaria cuando se coadministre con Lopinavir/Ritonavir y el monitoreo de la concentración del anticonvulsivante puede estar indicado, en particular durante los ajustes de dosis
Antibiótico: Claritromicina	↑Claritromicina	Se deberá considerar el siguiente ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal: -Para pacientes con CL_{CR} de 30 a 60 ml/min, se deberá reducir la dosis de Claritromicina a la mitad. -Para pacientes con CL_{CR} <30 ml/min, se deberá reducir la dosis de Claritromicina en un 75%. No será necesario ajustar la dosis en pacientes con función renal normal.
Antidepresivos: Trazodona:	↑Trazodona	El uso concomitante de Kaletra y Trazodona puede aumentar las concentraciones de la Trazodona. Se han observado eventos adversos tales como náuseas, mareos, hipotensión y síncope después de la coadministración de Trazodona y Ritonavir. Si la Trazodona se utiliza con un inhibidor de la CYP3A4 – como el Ritonavir - la combinación deberá ser utilizada con precaución y se debe considerar una disminución de la dosis de Trazodona.
Antidepresivos: Bupropion	Bupropion: La administración concomitante de esta droga junto con Kaletra disminuye los niveles plasmáticos tanto del Bupropion como de su metabolito activo (Hidroxibupropion).	
Agentes antigotosos Colchicina	↑Colchicina	Las concentraciones de Colchicina se esperan que eleven cuando se co-administran con Lopinavir/Ritonavir. ***Posibilidad de reacciones graves y / o potencialmente mortales han sido reportados en pacientes tratados con Colchicina y Ritonavir (véase Contraindicaciones - Advertencias y Precauciones).*** Revisar la sección de prescripción del prospecto de Colchicina.
Antimicóticos: Ketoconazol* Itraconazol Voriconazol	↑Ketoconazol ↑Itraconazol Se desconoce el efecto del Voriconazol	Un estudio demostró que la coadministración de 100 mg de Ritonavir cada 12 horas, junto con Voriconazol, redujo el estado de equilibrio del AUC de Voriconazol en un 39% como promedio; por lo tanto, la coadministración de Lopinavir/Ritonavir y Voriconazol debe evitarse, a menos que el riesgo/ beneficio para el paciente justifique su utilización. No se recomiendan dosis mayores a 200 mg/día de Ketoconazol e Itraconazol
Antimicobacterianos: Rifabutina*	↑Rifabutina y metabolito de la Rifabutina	Se recomienda reducir la dosis de Rifabutina al menos en un 75% de la dosis habitual de 300 mg/día (por ejemplo, una dosis máxima de 150 mg día por medio o tres veces por semana). Se recomienda un mayor control de las posibles reacciones adversas en pacientes que reciben esta combinación. Podrá ser necesario reducir aún más la dosis de la Rifabutina.
Antimicobacteriano: Rifampicina	↓Lopinavir	Puede provocar una pérdida de respuesta virológica y una posible resistencia a Kaletra, o a la clase de inhibidores de la proteasa, o a otros agentes antirretrovirales coadministrados. (Ver Magnitud de la Interacción – Tabla 3, en Farmacología Clínica) Debido a la gran disminución de las concentraciones de Lopinavir, la Rifampicina no deberá ser utilizada en combinación con dosis estándar de Kaletra (ver Advertencias: Interacciones medicamentosas). El uso de Rifampicina con dosis estándar de Kaletra, puede llevar a la pérdida de la respuesta virológica y a posible resistencia a Kaletra o a la clase de inhibidores de la proteasa u otros agentes antirretrovirales coadministrados. La coadministración de Rifampicina con 800/200 mg de Lopinavir/Ritonavir dos veces al día, provocó disminuciones del Lopinavir de hasta un 57% y con Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg dos veces al día, disminuciones de hasta 7% cuando se comparó con dosis de 400/100 mg dos veces al día de Lopinavir/Ritonavir, en ausencia de Rifampicina. Se observaron elevaciones de la TGP y de la TGO en estudios con mayores dosis de Lopinavir/Ritonavir coadministradas con Rifampicina, y pueden ser dependientes de la secuencia y de la dosis de la administración. Si se considerara la coadministración, se deberá iniciar Kaletra a dosis estándar durante aproximadamente diez días, antes de la incorporación de Rifampicina. La dosis de Kaletra deberá entonces ser titulada en forma creciente. Se indica un estrecho monitoreo de la función hepática.
Bedaquilina		En un estudio de interacción de drogas con voluntarios sanos con 400 mg de Bedaquilina dosis única y Lopinavir/Ritonavir 400/100 dos veces por día por 24 días, la exposición de Bedaquilina (AUC) aumentó un 22%. Bedaquilina debe ser utilizada con mucha precaución en combinación con Ritonavir, solamente si el beneficio de la co-administración supera el riesgo.(Véase Advertencias y Precauciones; Interacciones medicamentosas).
Delamanida		***Delamanida: Ningún estudio de interacción está disponible sólo con Ritonavir. En un estudio de interacción de drogas de voluntarios sanos de Delamanida 100 mg dos veces al día y Lopinavir / Ritonavir 400/100 mg dos veces al día durante 14 días, las exposiciones de Delamanida y un metabolito Delamanida, DM-6705, se incrementaron ligeramente. Debido al riesgo de prolongación del intervalo QTc asociado con DM-6705, si se considera necesaria la administración conjunta de Delamanida con Ritonavir, se recomienda la frecuente monitorización del ECG a lo largo del periodo de tratamiento completo con Delamanida (ver Precauciones: Interacciones medicamentosas).***
Antiparasitario: Atovaquona	↓Atovaquona	Se desconoce su significación clínica; de todos modos, podrá ser necesario aumentar la dosis de Atovaquona.
Bloqueadores de los canales del calcio, Dihidropiridina: Ejemplo Felodipina, Nifedipina, Nicardipina	↑ Bloqueadores de los Canales del Calcio Dihidropiridínicos	Se recomienda precaución y control clínico en pacientes que reciban esta combinación.
Antipsicóticos		Debido a la inhibición del CYP3A por Lopinavir/Ritonavir, se espera que las concentraciones de Quetiapina se incrementen. Refiérase a la información de prescripción de Quetiapina para instrucciones de dosificación (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES")
Corticoides: Dexametasona	↓Lopinavir	Emplear con precaución. Kaletra puede resultar menos eficaz debido a la disminución de las concentraciones plasmáticas de Lopinavir en pacientes que reciben ambos agentes concomitantemente.
Esteroide inhalado: Propionato de Fluticasona		El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y Fluticasona u otros glucocorticoides que son metabolizados por CYP3A4, tales como Budesonida, no es recomendado a menos que el potencial beneficio del tratamiento supere el riesgo de efectos corticoesteroideos, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal
Disulfiram/ Metronidazol		La solución oral de Kaletra contiene alcohol, lo que puede producir reacciones del tipo del Disulfiram cuando se coadministra con Disulfiram u otras drogas que producen esta reacción (por ejemplo, Metronidazol)
Inhibidores de las FDE: Avanafil, Sildenafil, Taladafil, Vardenafil	↑Avanafil ↑Sildenafil ↑Taladafil ↑Vardenafil	Un estudio farmacocinético demostró que la administración concomitante de Avanafil 50 mg con Ritonavir 600 mg cada 12 horas resultó en un incremento de aproximadamente 13 veces y 2,4 veces en el ABC_{inf} y C_{max} respectivamente por lo que la administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir con Avanafil no es recomendada. Usar Sildenafil con precaución en dosis reducidas de 25 mg cada 48 horas con un mayor control por posibles reacciones adversas. El uso concomitante de Sildenafil con Kaletra está contraindicado en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HTP) (Ver Contraindicaciones) Usar Tadalafil con precaución en dosis reducidas de no más de 10 mg cada 72 horas con un aumento del monitoreo de eventos adversos. Cuando Tadalafil sea administrado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar de pacientes que estén recibiendo Lopinavir/Ritonavir, revisar la información de prescripción en el prospecto de Tadalafil. Utilizar Vardenafil con precaución en dosis reducidas no mayores de 2,5 mg cada 72 horas con aumento del monitoreo por eventos adversos.
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: Atorvastatina*	↑Atorvastatina	Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, los cuales son altamente dependientes de la CYP3A4 para su metabolismo, tales como Lovastatina y Simvastatina, se supone que pueden presentar aumentos marcados de las concentraciones plasmáticas cuando se coadministran con Kaletra. Dado que las concentraciones elevadas de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden causar miopatía, incluyendo rabdomiólisis, la combinación de estas drogas con Kaletra está contraindicada (ver Contraindicaciones). La Atorvastatina es menos dependiente de la CYP3A para su metabolismo. Cuando la Atorvastatina fue administrada concomitantemente con Kaletra, se observó un aumento promedio de 4,7 y 5,9 veces de la C_{max} y de AUC de la Atorvastatina respectivamente. Cuando se la utilice con Kaletra, deberá administrarse la dosis más baja posible. Los resultados de un estudio de interacción con Kaletra y Pravastatina no revelaron una interacción clínicamente significativa. El metabolismo de la Pravastatina y de la Fluvastatina no depende de la CYP3A4, por lo que no se esperan interacciones con Kaletra. Si debiera indicarse un tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se recomienda utilizar Pravastatina o Fluvastatina.
Inmunosupresores: Ciclosporina, Tacrolimus, Sirolimus (Rapamicina)	↑Inmunosupresores	Se recomienda control de las concentraciones terapéuticas de los agentes inmunosupresores cuando se coadministren con Kaletra.
Analgésicos Narcóticos: Metadona*	↓Metadona	Podrá haber necesidad de aumentar la dosis de la Metadona durante el tratamiento concomitante con Kaletra.
Anticonceptivos Orales o parches anticonceptivos: Etinilestradiol*	↓Etinilestradiol	Se recomienda emplear medidas anticonceptivas alternativas o adicionales cuando se coadministre Kaletra con anticonceptivos orales o parches anticonceptivos a base de estrógenos.
Agentes vasodilatadores Bosentan	↑Bosentan	La administración conjunta de Bosentan y Lopinavir/Ritonavir incrementó la concentración máxima en estado de equilibrio de Bosentan (C_{max}) y el Área bajo la curva en 6 y 5 veces respectivamente. Consultar el prospecto de Bosentan sobre información de prescripción.
Productos fitoterapéuticos: Hierba de San Juan	↓Lopinavir / Ritonavir	Los pacientes que reciben Kaletra no deben utilizar concomitantemente productos que contengan la Hierba de San Juan, dado que con esta combinación puede provocar reducción de las concentraciones plasmáticas de Kaletra. Este efecto puede deberse a una inducción de la CYP3A4 y puede resultar en una pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia (Ver Contraindicaciones)

* Ver Farmacología Clínica por el grado de interacción - Tablas 3 y 4.

Otras Drogas: Los estudios de interacción farmacológica no revelaron interacciones clínicamente significativas entre la Desipramina (prueba de la CYP2D6), el Omeprazol o la Ranitidina.

Analgésicos: Fentanilo: Kaletra inhibe la CYP3A4 y, en consecuencia, es probable que aumente las concentraciones plasmáticas de Fentanilo. Se recomienda estrecho monitoreo de los efectos terapéuticos y adversos (Incluyendo depresión respiratoria) cuando se administre Fentanilo concomitantemente con Kaletra.

En base a sus perfiles metabólicos conocidos, no se prevén interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre Kaletra y Fluvastatina, Dapsona, Trimetoprima/Sulfametoxazol, Azitromicina, Eritromicina o Fluconazol, en pacientes con función renal o hepática normal.

El uso combinado de este producto con Bonanserina (Antipsicótico) y con Salmeterol (Beta-bloqueante de acción prolongada) no es recomendado.

Antagonistas del receptor de GnRH

Elagolix: la administración conjunta de elagolix con lopinavir / ritonavir puede aumentar la exposición a elagolix mediante la inhibición de OATP, CYP3A y P-gp. Los eventos adversos graves conocidos para elagolix incluyen ideación suicida y elevaciones de la transaminasa hepática. Además, elagolix es un inductor débil / moderado de CYP3A, que puede disminuir la exposición a lopinavir / ritonavir. Consulte la etiqueta de elagolix para obtener información sobre la dosificación con inhibidores potentes del CYP-3A4.

Inhibidores de la quinasa (vea también los agentes contra el cáncer más arriba)

Fostamatinib: la administración concomitante de fostamatinib con lopinavir / ritonavir podría aumentar la exposición al metabolito R406 de fostamatinib, lo que puede producir eventos adversos relacionados con la dosis, como hepatotoxicidad y neutropenia.

REACCIONES ADVERSAS

Adultos: Reacciones adversas asociadas con el Tratamiento: La seguridad de Lopinavir/Ritonavir ha sido estudiada en más de 2600 pacientes en Estudios Clínicos Fases II a IV, en los cuáles más de 700 pacientes han recibido una dosis de 800/200 mg (4 comprimidos) una vez al día. En algunos estudios junto a Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa, Lopinavir/Ritonavir fue administrado en combinación con Efavirenz o Nevirapina. Las reacciones adversas a Lopinavir/Ritonavir comúnmente reportadas durante estudios clínicos incluyen diarrea, náuseas, vómitos, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Diarrea, náuseas y vómitos pueden ocurrir al comenzar el tratamiento mientras que la hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia suelen ocurrir luego. Las siguientes han sido identificadas como reacciones adversas de intensidad moderada a severa:

Tabla 14: Reacciones adversas al tratamiento emergentes de intensidad moderada a severa que ocurrieron en al menos 0,1% de los pacientes adultos recibiendo Lopinavir/Ritonavir en Estudios Clínicos de Fase II a IV (N=2612)

Sistema de órgano clase y Reacción adversa	N	%
Sangre y desórdenes del sistema linfático		
Anemia*	54	2.067
Leucopenia y neutropenia*	44	1.685
Linfadenopatía*	35	1.340
Trastornos cardíacos		
Ateroesclerosis tal como infarto de miocardio*	10	0.383
Bloqueo atrioventricular*	3	0.115
Insuficiencia tricuspídea*	3	0.115
Oído y desórdenes del laberinto		
Vértigo*	7	0,268
Tinitus	6	0.230
Trastornos endócrinos		
Hipogonadismo*	16	0.785[1]
Trastornos oftalmológicos		
Disminución de la agudeza visual*	8	0.306
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea*	510	19.525
Náuseas	269	10.299
Vómitos*	177	6.776
Dolor abdominal (superior e inferior)*	160	6.126
Gastroenteritis y colitis*	66	2.527
Dispepsia	53	2.029
Pancreatitis*	45	1.723
Enfermedad por reflujo gastroesofágico*	40	1.531
Hemorroides	39	1.493
Flatulencias	36	1.378
Distensión abdominal	34	1.302
Constipación*	26	0.995
Estomatitis y úlceras orales*	24	0.919
Duodenitis y gastritis*	20	0.766
Hemorragia gastrointestinal incluyendo hemorragia rectal*	13	0.498
Boca seca	9	0.345
Úlcera gastrointestinal*	6	0.230
Incontinencia fecal	5	0.191
Trastornos generales		
Fatiga incluyendo astenia*	198	7.580
Trastornos hepatobiliares		
Hepatitis incluyendo elevación de AST, ALT y GGT*	91	3.484
Hepatomegalia	5	0.191
Colangitis	3	0.115
Esteatosis hepática	3	0.115
Trastornos del sistema inmunológico		
Hipersensibilidad incluyendo urticaria y angioedema*	70	2.680
Síndrome de reconstitución inmune	3	0.115
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior*	363	13.897
Infección del tracto respiratorio inferior*	202	7.734
Infecciones de la piel incluyendo celulitis, foliculitis y forúnculo*	86	3.292
Trastornos del metabolismo y nutricionales		
Hipercolesterolemia*	192	7.351
Hipertrigliceridemia*	161	6.154
Descenso de peso*	61	2.335
Disminución del apetito	52	1.991
Trastornos de la glucemia incluyendo Diabetes Mellitus*	30	1.149
Incremento de peso*	20	0.766
Acidosis láctica*	11	0.421
Incremento de apetito	5	0.191
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor musculoesquelético incluyendo artralgia y dolor de espalda*	166	6.355
Mialgias*	46	1.761
Trastornos musculares tales como debilidad y espasmos*	34	1.302
Rabdomiólisis*	18	0.689
Osteonecrosis	3	0.115
Trastornos del Sistema Nervioso Central		
Cefalea incluyendo migraña	165	6.317
Insomnio	99	3.790
Neuropatía y neuropatía periférica	51	1.953
Mareos	45	1.723
Ageusia	19	0.727
Convulsiones	9	0.345
Temblores	9	0.345
Accidente cerebrovascular	6	0.230
Trastornos psiquiátricos		
Ansiedad*	101	3.867
Sueños anormales*	19	0.727
Disminución de la libido	19	0.727
Trastornos renales y urinarios		
Fallo renal*	31	1.187
Hematuria*	20	0.766
Nefritis*	3	0.115
Trastornos del sistema reproductivo y mamarios		
Disfunción eréctil*	34	1.668
Trastornos de la menstruación-amenorrea, menorragia*	10	1.742
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		
Rash incluyendo rash maculopapular*	99	3.790
Dermatitis/rash incluyendo eccema y dermatitis seborreica*	50	1.914
Sudores nocturnos*	42	1.608[1]
Prurito*	29	1.110[2]
Alopecia	10	0.383
Capilaritis y vasculitis*	3	0.115
Trastornos vasculares		
Hipertensión*	47	1.799
Trombosis venosa profunda*	17	0.651
*Representa un concepto médico incluyendo varios similares según términos preferidos en MedRA 1. Porcentaje de población masculina (n=2038) - 2. Porcentaje de población femenina (n=574)		

Anormalidades de Laboratorio

Las Tablas 15 y 16 presentan el porcentaje de pacientes adultos tratados con la terapéutica de combinación que incluyó a Kaletra, y que registraron anormalidades de laboratorio de Grado 3-4.

Tabla 15 - Anormalidades de laboratorio de Grado 3-4 registradas en ≥2% de los pacientes adultos vírgenes de tratamiento antirretroviral

Variable	Límite [1]	Estudio 863 (48 semanas)		Estudio 418 (48 semanas)		Estudio 720 (360 semanas)	Estudio 730 (48 semanas)	
		Kaletra 400/100 mg dos veces/d + d4T + 3TC (N=326)	Nelfinavir 750 mg tres veces/d + d4T + 3TC (N=327)	Kaletra 800/200 mg una vez/d+ TDF+FTC (N=115)	Kaletra 400/100 mg 2 veces /d+ TDF+FTC (N=75)	Kaletra 2 veces/d + d4T + 3TC (N=100)	Kaletra QD + TDF + FTC (N=333)	Kaletra BID + TDF + FTC (N=331)
Química	Alto							
Glucosa	>250 mg/dl	2%	2%	3%	1%	4%	0%	<1%
Ácido úrico	>12 mg/dl	2%	2%	0%	3%	5%	<1%	1%
TGO[2]	>180 U/l	2%	4%	5%	3%	10%	1%	2%
TGP[2]	>215 U/l	4%	4%	4%	3%	11%	1%	1%
GGT	>300 U/l	N/A	N/A	N/A	N/A	10%	N/A	N/A
Colesterol total	>300 mg/dl	9%	5%	3%	3%	27%	4%	3%
Triglicéridos	>750 mg/dl	9%	1%	5%	4%	29%	3%	6%
Amilasa	>2xLSN	3%	2%	7%	5%	4%	N/A	N/A
Lipasa	>2xLSN	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	3%	5%
Química	Bajo							
Clearance de Creatinina Calculado	<50 ml/min	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2%	2%
Hematología	Bajo							
Neutrófilos	0.75 x 10^9/l	1%	3%	5%	1%	5%	2%	1%

[1] LSN= límite superior del rango normal; N/A = No Aplicable. - [2] El criterio utilizado en el Estudio 730 fue >5xLSN (TGO/TGP).

Tabla 16- Anormalidades de laboratorio de Grado 3-4 registradas en ≥2% de los pacientes adultos con experiencia de tratamientos anteriores con inhibidores de la proteasa

Variable	Límite [1]	Estudio 888 (48 semanas)		Estudio 957[2] y Estudio 765[3] (84-144 semanas)	Estudio 802 (48 semanas)	
		Kaletra 400/100 mg dos veces/d + NVP + NRTIs (N=148)	Inhibidor(es) de la proteasa seleccionado(s) por investigador + NVP + NRTIsI (N=140)	Kaletra dos veces/d +NNRTI + NRTIs (N=127)	Kaletra 800/200 una vez/día + NRTIs (N=300)	Kaletra 400/100 2 veces/ día + NRTIs (N=299)
Química	Alto					
Glucosa	>250 mg/dl	1%	2%	5%	2%	2%
Bilirrubina total	>3.48 mg/dl	1%	3%	1%	1%	1%
TGO[4]	>180 U/l	5%	11%	8%	3%	2%
TGP[4]	>215 U/l	6%	13%	10%	2%	2%
GGT	>300 U/l	N/A	N/A	29%	N/A	N/A
Colesterol total	>300 mg/dl	20%	21%	39%	6%	7%
Triglicéridos	>750 mg/dl	25%	21%	36%	5%	6%
Amilasa	>2xLSN	4%	8%	8%	4%	4%
Lipasa	>2xLSN	N/A	N/A	N/A	4%	1%
CPK	>4xLSN	N/A	N/A	N/A	4%	5%
Química	Bajo					
Clearance de Creatinina Calculado	<50 ml/min	N/A	N/A	N/A	3%	3%
Fósforo inorgánico	<1.5 mg/dl	1%	0%	2%	1%	<1%
Hematología	Bajo					
Neutrófilos	0.75 x 10^9/l	1%	2%	4%	3%	4%
Hemoglobina	<80 g/l	1%	1%	1%	1%	2%

[1] LSN= límite superior del rango normal; N/A = No Aplicable. - [2] Incluye datos de eventos adversos de pacientes que recibieron 400/100 mg dos veces/d (N=29) ó 533/133 mg dos veces/d (N=28) durante 84 semanas. Los pacientes recibieron Kaletra en combinación con NRTIs y Efavirenz. - [3] Incluye datos de eventos adversos de pacientes que recibieron 400/100 mg dos veces/d (N=36) ó 400/200 mg dos veces/d (N=34) durante 144 semanas. Los pacientes recibieron Kaletra en combinación con NRTIs y Nevirapina. [4] El criterio utilizado en el Estudio 802 fue >5xLSN (TGO/TGP).

Pacientes Pediátricos: Episodios adversos emergentes durante el tratamiento: Kaletra ha sido estudiado en 100 pacientes pediátricos de 6 meses a 12 años de edad. El perfil de episodios adversos observado durante un estudio clínico fue similar al de los pacientes adultos. Durante el estudio clínico 940 en pacientes pediátricos tratados con un régimen combinado que incluyó Kaletra durante un período de hasta 48 semanas, los episodios adversos más comúnmente informados relacionados con la droga, de distintos grados de intensidad, fueron disgeusia, vómitos y diarrea. Un total de 8 niños presentó episodios adversos de intensidad moderada o severa, al menos posiblemente relacionados con Kaletra. El único episodio adverso clínico relacionado con la droga de intensidad moderada a severa observado en ≥2% de los niños incluidos en el estudio fue erupción (informada en un 3%). La Tabla 17 presenta el porcentaje de pacientes pediátricos tratados con la terapéutica combinada con Kaletra que registraron anormalidades de laboratorio de Grado 3-4.

Tabla 17- Anormalidades de laboratorio de Grado 3-4 registradas en > 2% de pacientes pediátricos

Variable	Límite[1]	Kaletra dos veces por día +RTIs (N=100)
Química	**Alto**	
Sodio	>149 mEq/l	3%
Bilirrubina total	>2,9 veces LSN	3%
TGO/AST	>180 U/l	8%
TGP/ALT	>215 U/l	7%
Colesterol Total	>300 mg/dl	3%
Amilasa	>2,5 veces LSN	7%[2]
Química	**Bajo**	
Sodio	<130 mEq/l	3%
Hematología	**Bajo**	
Recuento Plaquetario	<50 x 10^9/l	4%
Neutrófilos	<0,40 x 10^9/l	2%

[1] LSN = límite superior del rango normal ; [2] Pacientes con amilasa grado 3 a 4 confirmada por elevaciones de la amilasa pancreática.

La solución oral de KALETRA en dosis de 300/75 mg / m2 se ha estudiado en 31 pacientes pediátricos de 14 días a 6 meses de edad. El perfil de seguridad en el estudio 1030 fue similar al observado en niños mayores y adultos. No se notificaron reacciones adversas en más del 10% de los sujetos. Las reacciones adversas de severidad moderada a grave que ocurrieron en 2 o más sujetos incluyeron descenso del recuento de neutrófilos (N = 3), anemia (N = 2), potasio elevado (N = 2) y sodio disminuido (N = 2).

El estudio P1060 estudió a KALETRA en 222 sujetos de 2 a 36 meses de edad infectados con VIH-1 que fueron (cohorte I) o no (cohorte II) expuestos a nevirapina para la prevención de la transmisión vertical. Lopinavir / ritonavir se administró 16/4, 12/3 o 10 / 2.5 mg / kg dos veces al día (ver descripción de los estudios clínicos a continuación). Los efectos adversos de Grado 3 ó 4 más frecuentemente reportados en la Cohorte 1 fueron diarrea / heces blandas y la toxicidad de laboratorio más frecuente fue el recuento bajo de neutrófilos. Los signos / síntomas de Grado 3 o 4 más frecuentemente notificados entre los sujetos tratados con lopinavir / ritonavir en la cohorte II fueron fiebre y diarrea / heces blandas y las toxicidades de laboratorio más frecuentes fueron el recuento bajo de neutrófilos absolutos y hemoglobina baja. El estudio CHER incluyó 90 sujetos de 6 a 12 semanas de edad infectados con VIH-1 y que recibieron terapia antirretroviral que incluía KALETRA a la semana 48 (ver descripción de los estudios clínicos a continuación). Los eventos más frecuentes relacionados con los antirretrovirales en las ramas del estudio fueron neutropenia, anemia y gastroenteritis. Los resultados del estudio CHER demostraron un perfil de seguridad de KALETRA en niños de 6 semanas de edad que es consistente con el perfil de seguridad conocido en adultos y niños mayores. En resumen, en niños de 14 días de edad o mayores, el perfil de seguridad es similar al observado en adultos.

Experiencia post marketing: Se ha reportado hepatitis, Síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme y bradiarritmia en pacientes bajo tratamiento con Kaletra.

SOBREDOSIS

Se han reportado sobredosis con solución oral de Lopinavir/Ritonavir. Los siguientes eventos han sido reportados en asociación con sobredosis no intencionales en neonatos pretérminos: Bloqueo AV completo, cardiomiopatía, acidosis láctica y fallo renal agudo. Los médicos tratantes deben tener presente que la solución oral de Lopinavir/Ritonavir es muy concentrada y contiene alcohol al 42,4% (v/v) y propilenglicol al 15,3% (p/v) por lo tanto se debe prestar especial atención al cálculo de dosis de Lopinavir/Ritonavir en forma precisa, la transcripción de una receta, al brindar información de entrega e instrucciones de dosificación para minimizar el riesgo de errores y sobredosis. Esto es especialmente importante para lactantes y niños pequeños (ver Descripción, Dosis y Administración, Advertencias y Precauciones-Toxicidad en neonatos pretérmino y uso pediátrico). La experiencia de toxicidad aguda con Kaletra en seres humanos es limitada. El tratamiento de la sobredosis con Kaletra deberá consistir en medidas generales de apoyo, incluyendo monitoreo de los signos vitales y observación del estado clínico del paciente. No existe ningún antídoto específico para la sobredosis con Kaletra. Si estuviera indicado, se deberá proceder a la eliminación de la droga no absorbida mediante emesis o lavado gástrico. Para ayudar a eliminar la droga no absorbida también podrá administrarse carbón activado. Debido a que Kaletra se une extensamente a las proteínas, es improbable que la diálisis resulte beneficiosa para extraer cantidades significativas de la droga. Sin embargo, hemodiálisis es capaz de remover tanto el alcohol como el propilenglicol en casos de sobredosis con solución oral de Lopinavir/Ritonavir.
Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse las 24 horas del día en Argentina con los Centros de Toxicología:

- ►Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Ciudad de Buenos Aires Teléfono: (011) 4962-6666/2247
- ►Hospital A. Posadas – Ciudad de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4654-6648 / 4658-7777
- ►Hospital de Niños Pedro Elizalde – Ciudad de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4300-2115
- ►Hospital de Niños Sor María Ludovica – La Plata – Teléfono: (0221) 451-5555
- ►Sanatorio de Niños – Rosario – Teléfono: (0341)-448-0202
- ►Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.
- ►Uruguay: En caso de sobredosis accidental, consultar en Uruguay al Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico(CIAT) Hospital de Clínicas- Av. Italia –Tel * 1722- Montevideo

PRESENTACION

Kaletra Comprimidos recubiertos: Kaletra comprimidos recubiertos se presenta como comprimidos recubiertos de color amarillo, ovalados, conteniendo 200 mg de Lopinavir y 50 mg de Ritonavir. Cada envase contiene 120 comprimidos recubiertos. Kaletra Comprimidos recubiertos 100/25 se presenta como comprimidos recubiertos de color amarillo pálido, ovalados, que llevan impreso el logotipo de la compañía, conteniendo 100 mg de Lopinavir y 25 mg de Ritonavir. Cada envase contiene 60 comprimidos recubiertos.

Kaletra Solución Oral (Elixir): Kaletra solución oral (Elixir) es un líquido de color amarillo claro a anaranjado. Kaletra se presenta en frascos de dosis múltiples conteniendo 160 ml, junto con un vasito dosificador graduado. Cada envase contiene 1 frasco de Kaletra solución oral.

CONSERVACION

Conservar Kaletra comprimidos recubiertos 100/25 mg a temperatura ambiente controlada (20-25°C). Conservar Kaletra comprimidos recubiertos 200/50 mg a temperatura inferior a 25°C.Se recomienda evitar la exposición de este producto en condiciones de humedad elevada, fuera del envase original, durante más de 2 semanas.

Conservar Kaletra Solución Oral a 2°C a 8°C. Luego de abierto y si se va a consumir dentro de los 2 meses posteriores, mantener a temperatura ambiente menor a 25°C. Evitar el calor excesivo. Conservar en lugar seco, evitar temperaturas extremas y la exposición a la luz.

MANTENER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 49.278.
Comprimidos recubiertos elaborados y acondicionados por AbbVie Deutschland GmbH KG., Knollstraße 50, 67061 Ludwigshafen – República Federal de Alemania. - Solución oral fabricada y acondicionada por AbbVie Inc., North Chicago, Illinois, USA. Importado y distribuido por Abbvie S.A. - Ing. E. Butty 240, Piso 13 (C1001AFB), Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Directora Técnica: María Alejandra Blanc, Farmacéutica
Fecha de última revisión: Enero 2019
Aprobado por Disposición N° DI-2019-3893-APN-ANMAT#MSYDS de 8 de Mayo de 2019.

INFORMACION PARA EL PACIENTE

KALETRA®

LOPINAVIR/RITONAVIR

ATENCIÓN: Consulte sobre las drogas que NO deben administrarse con Kaletra. Remitirse a la sección "MEDICAMENTOS QUE NO DEBEN TOMARSE CON KALETRA".

LA SOLUCIÓN ORAL (Elixir) DE KALETRA CONTIENE 42,4% DE ALCOHOL (v/v)

Por favor lea atentamente este folleto antes de comenzar a tomar Kaletra. Además, léalo toda vez que le provean una nueva receta, sólo por si cambió algo respecto del folleto anterior. Recuerde cuando comience a tomar esta medicación y durante los controles que esta información no reemplaza la charla personalizada con su médico. Consulte con su médico si tiene alguna duda acerca de Kaletra. Antes de tomar su medicación, asegúrese de haber recibido el medicamento correcto. Compare el nombre arriba mencionado con el nombre que figura en su frasco y el aspecto de su medicamento con la descripción que se incluye a continuación. Contáctese inmediatamente con su farmacéutico, si considera que ha ocurrido un error en la entrega de su medicamento.

¿Qué es Kaletra y cómo actúa?

Kaletra es una combinación de dos medicamentos: Lopinavir y Ritonavir. Kaletra se encuentra comprendido dentro de un tipo de medicamentos conocidos como inhibidores de la proteasa del HIV (virus de la inmunodeficiencia humana). Kaletra se emplea siempre en combinación con otros medicamentos anti-HIV para tratar a personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). Kaletra está indicado para adultos y para niños a partir de los 6 meses. La infección por HIV destruye las células CD4 (T), que son importantes para el sistema inmunitario. Una vez destruida una gran cantidad de células T, se desarrolla el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Kaletra bloquea a la proteasa del HIV, una sustancia química que necesita el HIV para multiplicarse. Kaletra reduce la cantidad de HIV en su sangre y aumenta el número de células T. Al reducir la cantidad de HIV en la sangre, disminuye el riesgo de muerte o de contraer infecciones que aparecen cuando su sistema inmunitario tiene bajas las defensas (infecciones oportunistas).

¿Cura Kaletra el HIV o el SIDA?

Kaletra no es una cura para la infección por HIV o el SIDA. Los efectos del tratamiento prolongado con Kaletra aún no se conocen. Los pacientes que toman Kaletra pueden igual adquirir infecciones oportunistas u otras enfermedades asociadas con la infección por HIV, tales como neumonía, infecciones por herpes virus o por el complejo Mycobacterium avium (CMA).

¿Reduce Kaletra el riesgo de transmitir el HIV a otros?

Kaletra no reduce el riesgo de transmisión del HIV a otros a través del contacto sexual o sangre contaminada. Continúe practicando el sexo seguro y no emplee ni comparta agujas ya usadas.

¿Cómo debo tomar Kaletra?

- Usted deberá permanecer bajo la supervisión de un médico mientras esté tomando Kaletra y no deberá modificar ni interrumpir el tratamiento sin consultar primero con su médico.
- Usted debe tomar Kaletra todos los días exactamente como se lo indicó su médico. La dosis de Kaletra para usted puede ser diferente a la de otros pacientes. Siga exactamente las indicaciones escritas en la receta de su médico.
- Dosificación en adultos (incluidos niños a partir de 12 años): La dosis habitual para adultos es de 5 ml de solución oral (Elixir) dos veces al día (mañana y noche), en combinación con otros medicamentos anti-HIV. El médico puede prescribir Kaletra en dosis de 10,0 ml de solución oral (800/200 mg) una vez por día, en combinación con otros medicamentos anti-HIV, para algunos pacientes que no hayan tomado medicación anti-HIV anteriormente.
- Dosificación en niños de 6 meses a 12 años: Los niños de 6 meses a 12 años de edad también pueden tomar Kaletra. El médico calculará la dosis adecuada en base al peso del niño.
- Tome Kaletra con las comidas para ayudarlo a que actúe mejor.
- No modifique la dosis que le recetaron ni deje de tomar Kaletra sin consultar antes con su médico.
- Cuando Kaletra se le esté acabando, consiga más de su médico o farmacia. Esto es muy importante debido a que la cantidad de virus en su sangre puede aumentar si se interrumpe la medicación aunque sea por un corto período. El virus puede desarrollar resistencia a Kaletra y ser más difícil de combatir.
- Arme su propio programa de horarios y sígalo estrictamente.
- Tome únicamente medicamentos que le hayan recetado específicamente a usted. No dé ni recomiende Kaletra a otros y no tome medicamentos recetados a otros.
- Si está utilizando un tubo de alimentación para dar el medicamento - mirar las instrucciones del tubo de alimentación ACERCA de cómo REALIZARLO.

¿Qué debo hacer si me olvido de tomar alguna dosis de Kaletra?

Es importante que no se saltee ninguna dosis. Si omitiera tomar alguna dosis de Kaletra, tómela lo antes posible y luego tome la próxima dosis en el horario habitual. Si es casi la hora de la próxima toma, no tome la dosis que se salteó. Espere a tomar la próxima dosis en el horario que le corresponde sin duplicarla.

¿Qué sucede si tomé demasiado Kaletra?

Si sospechara haber tomado una cantidad mayor de la dosis que le recetaron de este medicamento, concurra inmediatamente a la Guardia del hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas, Provincia de Buenos Aires. Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777
- Hospital de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4300-2115
- Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata. Tel.: (0221) 451-5555
- Sanatorio de Niños, Rosario. Tel.: (0341) 448-0202
- Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Al igual que con todos los medicamentos, Kaletra debe mantenerse fuera del alcance de los niños. La solución oral (Elixir) de Kaletra contiene una gran cantidad de alcohol. Si un niño de corta edad accidentalmente toma más de la dosis recomendada de Kaletra, podría descomponerse por haber ingerido demasiado alcohol. Si sucediera esto, concurra inmediatamente a la guardia del hospital o centro de toxicología más cercano.

¿Quién no debe tomar Kaletra?

Usted y su médico decidirán juntos si Kaletra está indicado en su caso.

- No tome Kaletra si está tomando determinados medicamentos. Esto puede provocar efectos colaterales serios que podrían causarle la muerte. Antes de comenzar a tomar Kaletra infórmele a su médico de todos los medicamentos que esté tomando o piense tomar. Estos incluyen medicamentos recetados, de venta libre y hierbas medicinales. Encontrará más información sobre los medicamentos que no debe tomar con Kaletra en la sección "MEDICAMENTOS QUE NO DEBEN TOMARSE CON KALETRA."
- No tome Kaletra si es alérgico/a a Kaletra o a alguno de sus componentes, incluyendo Ritonavir o Lopinavir.

¿Puedo tomar Kaletra con otras medicaciones?*

Kaletra puede interactuar con otros medicamentos, incluyendo aquellos de venta libre. Usted deberá informarle a su médico de todos los medicamentos que esté tomando o que planee tomar antes de comenzar a tomar Kaletra.

MEDICAMENTOS QUE NO DEBEN TOMARSE CON KALETRA.

- No tome los siguientes medicamentos con Kaletra, debido a que pueden causarle problemas serios o la muerte si se ingieren junto con Kaletra: Dihidroergotamina, Ergonovina, Ergotamina y Metilergonovina tales como Cafergot®, Migral®, D.H.E 45®, Ergotrate Maleate, Methergine y otros; Halcion® (Triazolam); Hismanal® (Astemizol); Orap® (Pimozida); Propulsid® (Cisaprida); Seldane® (Terfenadina); Versed® (Midazolam); Lurasidona; Ranolazina; elbasvir/grazoprevir.
- No tome Kaletra con Rifampicina, también conocida como Rimactane®, Rifadin®, Rifater® o Rifamate®. La Rifampicina puede disminuir la cantidad de Kaletra en su sangre y entonces sería menos efectiva
- No tome Kaletra con la Hierba de San Juan (*hypericum perforatum*), una hierba medicinal que se vende como suplemento dietético, o con productos que contengan esta hierba. Comuníquele a su médico si está tomando o va a tomar Hierba de San Juan. Tomar esta hierba puede reducir los niveles de Kaletra, lo que produciría un aumento de la carga viral y una posible resistencia a Kaletra o resistencia cruzada a otros medicamentos anti-HIV.
- No tome Kaletra con los medicamentos que reducen el colesterol Mevacor® (Lovastatina) o Zocor® (Simvastatina) debido a posibles reacciones serias. También existe mayor riesgo de interacciones medicamentosas entre Kaletra y Lipitor® (Atorvastatina) y Baycol® (Cerivastatina); consulte con su médico antes de tomar alguno de estos medicamentos reductores de colesterol con Kaletra.

Medicamentos que requieren ajustes posológicos:

Es posible que su médico necesite aumentar o disminuir la dosis de otros medicamentos mientras esté tomando Kaletra. Recuerde comunicarle a su médico todos los medicamentos que esté tomando o va a tomar.

Antes de tomar Viagra® (Sildenafil); Cialis® (Tadalafil) o Levitra® (Vardenafil) con Kaletra, hable con su médico sobre los problemas que pueden causar estos dos medicamentos cuando se toman juntos. Usted podrá correr mayor riesgo de presentar los efectos adversos de Viagra, Cialis o Levitra, tales como hipotensión, alteraciones visuales y erección peneana de más de 4 horas de duración. Si una erección dura más de 4 horas, deberá buscar ayuda médica urgente para evitar que su pene se dañe en forma permanente. Su médico podrá explicarle estos síntomas.

- Si usted está tomando anticonceptivos orales ("la píldora") o usando un parche anticonceptivo para evitar el embarazo, deberá emplear además otro anticonceptivo u otro método anticonceptivo debido a que Kaletra puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales o en forma de parche.
- Efavirenz (Sustiva®), Nevirapina (Viramune®), Agenerase (Amprenavir) y Viracept (Nelfinavir), pueden disminuir la cantidad de Kaletra en su sangre. Su médico podrá aumentarle la dosis de Kaletra si usted está tomando Efavirenz, Nevirapina, Amprenavir o Nelfinavir. Kaletra no debe ser tomado una vez por día con estos medicamentos.
- Si está tomando Mycobutin® (Rifabutina), su médico reducirá la dosis de Mycobutin.
- El médico le modificará el tratamiento si usted está tomando Kaletra con: Fenobarbital; Fenitoína (Dilantin® y otros); Carbamazepina (Tegretol® y otros). Estos medicamentos pueden reducir la cantidad de Kaletra en su sangre y entonces sería menos efectivo. Kaletra no debe ser tomado una vez por día, con estos medicamentos.
- Si usted está usando, o antes de comenzar a usar Flonase® inhalado (Propionato de Fluticasona) o Triamcinolona Inyectable, converse con su médico acerca de los problemas que pueden causar estos dos medicamentos cuando son tomados juntos. Su médico puede decidir no continuar con su tratamiento con Flonase® inhalado o Triamcinolona Inyectable.
- Existen riesgos de interacciones medicamentosas con Venetoclax, Ibrutinib, Encorafenib, Ivosidenib, Elagolix, Fostamatinib y con Ombistavir/Paritrapevir/Ritonavir. Consulte con su médico prescriptor.

Otras consideraciones especiales:

La solución oral (Elixir) de Kaletra contiene alcohol. Consulte con su médico si está tomando o va a tomar Metronidazol o Disulfiram. Puede presentar náuseas y vómitos severos.

Si usted además de Kaletra está tomando Didanosina (Videx®): La Didanosina (Videx®) deberá tomarse 1 hora antes o 2 horas después de Kaletra.

¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Kaletra?

- Esta lista de episodios adversos **no** está completa. Si usted tiene alguna inquietud sobre los posibles efectos adversos, consulte con su médico, enfermera o farmacéutico. Usted deberá comunicarle a su médico en forma inmediata cualquier síntoma nuevo o persistente que note. Su médico podrá ayudarlo a manejar estos síntomas. Los efectos adversos moderados más comúnmente informados como asociados con Kaletra son: dolor abdominal, materia fecal anormal (movimiento intestinal), diarrea, sensación de debilidad/cansancio, dolor de cabeza y náuseas. Los niños que están siendo tratados con Kaletra podrán presentar a veces una erupción en la piel.
- Los análisis de sangre en pacientes que toman Kaletra pueden mostrar posibles problemas en el hígado. Las personas con enfermedades hepáticas tales como hepatitis B y hepatitis C que toman Kaletra podrían empeorar. Se han presentado problemas hepáticos, incluso muerte, en pacientes que tomaron Kaletra durante los estudios clínicos. No se sabe con exactitud si Kaletra fue la causa de estos problemas hepáticos debido a que algunos pacientes tenían otras enfermedades o estaban tomando otros medicamentos.
- Algunos pacientes que toman Kaletra pueden presentar serios problemas en el páncreas (pancreatitis), que podrían provocarles la muerte. Usted tiene mayor probabilidad de tener pancreatitis si la ha tenido antes. Comuníquele a su médico si tiene náuseas, vómitos o dolor abdominal. Estos pueden ser signos de una pancreatitis.
- Algunos pacientes han registrado aumento de triglicéridos y colesterol. Hasta ahora no se conocen los riesgos a largo plazo de complicaciones tales como un ataque cardíaco debidas a la elevación de los triglicéridos y el colesterol causada por los inhibidores de la proteasa.
- Se ha informado de diabetes y niveles elevados de azúcar en la sangre (hiperglucemia) en pacientes que tomaban inhibidores de la proteasa tales como Kaletra. Algunos pacientes tenían diabetes antes de comenzar el tratamiento con estos inhibidores, otros no. En algunos pacientes se ajustó la medicación para la diabetes. Otros necesitaron otro tipo de medicación antidiabética.
- Algunos pacientes tratados con medicamentos anti-HIV pueden presentar cambios en la distribución de la grasa corporal. Estos cambios pueden incluir aumento de la cantidad de grasa en la parte superior de la espalda y en el cuello ("joroba de búfalo"), busto y abdomen (parte del estómago). También puede haber pérdida de grasa en la cara, piernas y brazos. Hasta ahora no se conoce la causa ni los efectos a largo plazo de estas alteraciones sobre la salud.
- Algunos pacientes con hemofilia pueden presentar un mayor sangrado con los inhibidores de la proteasa.
- Se han observado otros efectos adversos en pacientes que recibían Kaletra; sin embargo, estos episodios pudieron deberse a las otras medicaciones que los pacientes estaban tomando o a la enfermedad misma. Algunos de estos episodios adversos pueden ser serios.

¿Qué debo comentarle a mi médico antes de tomar Kaletra?

- *Si usted está o planea quedar embarazada:* Se desconocen los efectos de Kaletra en mujeres embarazadas o en sus bebés aún no nacidos.
- *Si está amamantando a un bebé:* Si usted tiene HIV no debe amamantar a su bebé. Si usted tiene o va a tener un bebé, hable con su médico sobre la mejor manera de alimentarlo. Usted debe saber que si su bebé todavía no tiene HIV, existe la posibilidad de transmitírselo a través de la leche materna.
- *Si sufre de trastornos hepáticos:* Si usted tiene problemas hepáticos o tiene hepatitis B o C, deberá comunicárselo a su médico antes de tomar Kaletra.
- *Si usted tiene diabetes:* Algunas personas que toman inhibidores de la proteasa desarrollan aumento de azúcar en la sangre o diabetes o su diabetes empeora. Infórmele a su médico si tiene diabetes o aumento de la sed u orina frecuentemente.
- *Si usted tiene hemofilia:* Los pacientes tratados con Kaletra pueden presentar episodios hemorrágicos de mayor severidad.

¿Cómo conservo Kaletra?

- Mantenga Kaletra y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.
- La solución oral (Elixir) de Kaletra conservada en la heladera se mantiene estable hasta la fecha de vencimiento que figura en la etiqueta. Si se conserva a temperatura ambiente no mayor de 25°C deberá consumirse dentro de los 2 meses. Evite la exposición al calor excesivo. No conserve medicamentos vencidos ni aquellos que ya no necesita. Si tira algún medicamento, asegúrese de hacerlo fuera del alcance de los niños.

Recomendaciones generales sobre los medicamentos que se venden con receta:

Consulte a su médico u otro profesional si desea preguntar algo sobre Kaletra o sobre su enfermedad. Los medicamentos a veces se recetan por otros motivos que los que figuran en el Prospecto de Información para el paciente. Si usted tiene alguna duda sobre este medicamento, pregúntele a su médico. Su médico o farmacéutico le podrán dar mayor información sobre este medicamento. No emplee este producto para otras enfermedades ni lo comparta con otras personas.

* Las marcas mencionadas son marcas de sus respectivos dueños y no de AbbVie. Los elaboradores de estas marcas no son afiliadas de AbbVie ni guardan relación con AbbVie o sus productos.

abbvie