

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

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

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg comprimidos recubiertos con película

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

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido de aproximadamente 15,0 mm x 8,0 mm, de color blanco, recubierto con película, ovalado, biconvexo, con borde biselado y marcado con "MLR4" en una cara y liso por la otra.

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido de aproximadamente 18,8 mm x 10,0 mm, de color blanco, recubierto con película, ovalado, biconvexo, con borde biselado y marcado con "MLR3" en una cara y liso por la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Lopinavir/ritonavir está indicado, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para el tratamiento de adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años infectados por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1).

La elección de lopinavir/ritonavir para tratar pacientes infectados por el VIH-1 tratados previamente con inhibidores de proteasa debe basarse en la resistencia viral individual y en las terapias previas del paciente (ver las secciones 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Lopinavir/ritonavir debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH.

Los comprimidos de lopinavir/ritonavir se tienen que tragar enteros, sin masticar, romper o triturar.

Posología

Adultos y adolescentes

La dosis habitual recomendada de los comprimidos de lopinavir/ritonavir es de 400/100 mg (dos comprimidos de 200/50 mg), dos veces al día tomados con o sin alimentos. En el caso de los pacientes adultos, si se considera que, para su tratamiento, es necesario administrar una toma al día, pueden administrarse los comprimidos de lopinavir/ritonavir en dosis de 800/200 mg (cuatro comprimidos de 200/50 mg) una vez al día con o sin alimentos. La frecuencia de una toma única al día debe limitarse a los pacientes adultos que únicamente tengan muy pocas mutaciones asociadas a los inhibidores de la proteasa (IP) (es decir, menos de 3 mutaciones IP de acuerdo con resultados de ensayos clínicos; ver sección 5.1 para consultar la descripción completa de la población) y deben tenerse en cuenta el riesgo de una menor sostenibilidad de la supresión vírica (ver sección 5.1) y un mayor riesgo de diarrea (ver sección 4.8) en comparación con la administración habitual recomendada de dos tomas al día.

Población pediátrica (niños mayores de 2 años)

Puede usarse la dosis para adultos de los comprimidos de lopinavir/ritonavir (400/100 mg dos veces al día) en niños con un peso corporal igual o superior a 40 kg o con un área de superficie corporal (ASC)* superior a 1,4 m². En el caso de niños capaces de tragar comprimidos y con un peso corporal inferior a los 40 kg o con una superficie corporal comprendida entre los 0,5 m y los 1,4 m², consulte las tablas con las recomendaciones de administración que se muestran a continuación. En base a los datos actualmente disponibles, no debe administrarse lopinavir/ritonavir una vez al día a los pacientes pediátricos (ver sección 5.1).

Antes de recetar comprimidos de 100/25 mg de lopinavir/ritonavir a lactantes y niños de corta edad, debe evaluarse su capacidad de tragar comprimidos intactos. En el caso de lactantes y niños incapaces de ingerir comprimidos, debe comprobarse la disponibilidad de formulaciones más adecuadas que contengan lopinavir/ritonavir.

La siguiente tabla contiene directrices de administración de los comprimidos de 100/25 mg de lopinavir/ritonavir en base al peso corporal y ASC.

Pauta de dosificación pediátrica sin efavirenz concomitante o nevirapina *		
Peso (kg)	Área de superficie corporal (m ²)	Número recomendado de comprimidos de 100 mg/25 mg tomados dos veces al día.
De 15 a 25	De $\geq 0,5$ a $< 0,9$	2 comprimidos (200/50 mg)
De > 25 a 35	De $\geq 0,9$ a $< 1,4$	3 comprimidos (300/75 mg)
> 35	$\geq 1,4$	4 comprimidos (400/100 mg)

* recomendaciones de dosificación en base al peso se fundamentan en datos limitados

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

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

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

Niños menores de 2 años

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

Terapia concomitante: Efavirenz o nevirapina.

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

Pauta de dosificación pediátrica cuando se administra de forma concomitante con efavirenz o nevirapina	
Área de superficie corporal (m ²)	Dosis recomendada de lopinavir/ritonavir (en mg) dos veces al día. Puede alcanzarse la dosis suficiente usando las dos presentaciones disponibles de los comprimidos de lopinavir/ritonavir: 100/25 mg y 200/50 mg*
De ≥ 0,5 a < 0,8	200/50 mg
De ≥ 0,8 a < 1,2	300/75 mg
De ≥ 1,2 a < 1.4	400/100 mg
≥ 1.4	500/125 mg

* Los comprimidos no se deben masticar, partir ni triturar.

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Embarazo y posparto

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

Forma de administración

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

4.3 Contraindicaciones

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

Insuficiencia hepática grave.

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

Grupo terapéutico del medicamento	Medicamentos dentro del grupo terapéutico	Razón
Aumento de los niveles del medicamento concomitante		
Antagonistas Alfa ₁ -adrenérgicos	Alfuzosina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de alfuzosina que puede conducir a una hipotensión grave. La administración concomitante con alfuzosina está contraindicada (ver sección 4.5).
Antianginoso	Ranolazina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de ranolazina que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales (ver sección 4.5).
Antiarrítmicos	Amiodarona, dronedarona	Aumento de las concentraciones plasmáticas de amiodarona y dronedarona. Por lo tanto, aumenta el riesgo de arritmias u otras reacciones adversas graves (ver sección 4.5).
Antibióticos	Ácido fusídico	Aumento de las concentraciones plasmáticas de ácido fusídico. La administración concomitante de ácido fusídico está contraindicada en infecciones dermatológicas (ver sección 4.5).
Antineoplásicos	Neratinib	Aumento de las concentraciones plasmáticas de neratinib que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales, (ver sección 4.5).
	Venetoclax	Aumento de las concentraciones plasmáticas de venetoclax. Mayor riesgo de síndrome de lisis tumoral en la dosis inicial y durante la etapa de aumento (ver sección 4.5).
Antigotosos	Colchicina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de colchicina. Potencial aparición de reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales en pacientes con insuficiencia renal y /o hepática (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Grupo terapéutico del medicamento	Medicamentos dentro del grupo terapéutico	Razón
Antihistamínicos	Astemizol, terfenadina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de astemizol y terfenadina. Por lo tanto, aumenta el riesgo de arritmias graves debidas a estos agentes (ver sección 4.5).
Antipsicóticos/ Neurolépticos	Lurasidona	Aumento de las concentraciones plasmáticas de lurasidona que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales (ver sección 4.5).
	Pimozida	Aumento de las concentraciones plasmáticas de pimozida. Por lo tanto, aumenta el riesgo de alteraciones hematológicas graves, u otros efectos adversos graves debidos a este agente (ver sección 4.5).
	Quetiapina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de quetiapina, lo que puede inducir al coma. La administración concomitante de quetiapina está contraindicado (ver sección 4.5).
Alcaloides ergotamínicos	Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de derivados ergotamínicos que conduce a toxicidad ergotamínica aguda, incluyendo vasoespasmos e isquemia (ver sección 4.5).
Agentes para la motilidad GI	Cisaprida	Aumento de las concentraciones plasmáticas de cisaprida. Por lo tanto, aumenta el riesgo de arritmias graves debidas a este agente (ver sección 4.5).
Antivíricos de acción directa contra el virus de la hepatitis C	Elbasvir/grazoprevir	Aumento del riesgo de aumentos de los niveles de alanina transaminasa (ALT) (ver sección 4.5).
	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir	Aumento de las concentraciones plasmáticas de paritaprevir; lo que aumenta el riesgo de aumento de los niveles de alanina transaminasa (ALT) (ver sección 4.5).
Agentes modificadores de los lípidos		
Inhibidores de la HMG Co-A Reductasa	Lovastatina, simvastatina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de lovastatina y simvastatina; por lo tanto, aumenta el riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis (ver sección 4.5).
Inhibidor de la proteína microsomal transferidora de triglicéridos (MTP)	Lomitapida	Aumento de las concentraciones plasmáticas de lomitapida (ver sección 4.5).
Inhibidores de la fosfodiesterasa (FDE5)	Avanafil	Aumento de las concentraciones plasmáticas de avanafil (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Grupo terapéutico del medicamento	Medicamentos dentro del grupo terapéutico	Razón
	Sildenafil	Contraindicado cuando se utiliza sólo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Aumento de las concentraciones plasmáticas de sildenafil. Por lo tanto, aumenta el potencial de reacciones adversas asociadas a sildenafil (que incluyen hipotensión y síncope). Ver las secciones 4.4 y 4.5 para administración conjunta de sildenafil en pacientes con disfunción eréctil.
	Vardenafilo	Aumento de las concentraciones plasmáticas de vardenafilo (ver las secciones 4.4 y 4.5).
Sedantes/hipnóticos	Midazolam oral, triazolam	Aumento de las concentraciones plasmáticas de midazolam oral y triazolam. Por lo tanto, aumenta el riesgo de sedación extrema y depresión respiratoria debida a estos agentes. Se debe tener precaución al administrar midazolam por vía parenteral (ver sección 4.5).
Disminución de los niveles del medicamento lopinavir/ritonavir		
Medicamentos a base de plantas	Hierba de San Juan	Con preparados a base de plantas que contengan hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>) existe riesgo de disminuir las concentraciones plasmáticas y los efectos clínicos de lopinavir y ritonavir (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pacientes con patologías coexistentes

Insuficiencia hepática

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

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

Se han notificado valores elevados de las transaminasas con o sin niveles elevados de bilirubina en mono infectados por VIH-1 y en individuos tratados para profilaxis post-exposición tan pronto como 7 días

después del inicio del tratamiento con lopinavir/ritonavir en combinación con otros agentes antirretrovirales. En algunos casos la disfunción hepática fue grave.

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

Insuficiencia renal

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

Hemofilia

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

Pancreatitis

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

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

Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune

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

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

Osteonecrosis

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

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

Prolongación del intervalo PR

Se ha demostrado que lopinavir/ritonavir produce una prolongación moderada asintomática del intervalo PR en algunos pacientes sanos. Se han notificado raros casos de bloqueo atrioventricular de 2º o 3º grado en pacientes en tratamiento con lopinavir/ritonavir con enfermedad cardíaca estructural subyacente y anomalías preexistentes en el sistema de conducción o en pacientes que recibían medicamentos con efecto prolongador conocido del intervalo PR (como verapamilo o atazanavir). Lopinavir/ritonavir se debe usar con precaución en estos pacientes (ver sección 5.1).

Peso y parámetros metabólicos

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

Interacciones con medicamentos

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

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

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

Se han notificado interacciones medicamentosas mortales y potencialmente mortales en pacientes tratados con colchicina y con inhibidores potentes de CYP3A como ritonavir. La administración conjunta con colchicina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática (ver las secciones 4.3 y 4.5).

La combinación de lopinavir/ritonavir con:

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

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

Inhibidores de la PDE5

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

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

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

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

Otras

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

Lopinavir/Ritonavir Mylan contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

Todos los estudios de interacción, salvo cuando se indique lo contrario, se realizaron con lopinavir/ritonavir cápsulas, lo que proporciona aproximadamente una exposición de lopinavir 20% menor que con 200/50 mg comprimidos.

En la tabla adjunta se enumeran las interacciones conocidas y las teóricas con los principales antirretrovirales y productos medicinales no antirretrovirales. En la tabla adjunta se enumeran las interacciones conocidas y las teóricas con los principales fármacos antirretrovirales y no antirretrovirales. Esta lista no pretende ser completa ni exhaustiva. Se debe consultar la ficha técnica de cada fármaco.

Tabla de interacciones

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

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

Fármaco administrado conjuntamente, por área terapéutica	Efectos sobre los niveles del fármaco Cambio de la Media Geométrica (%) en AUC, C_{max}, C_{min} Mecanismo de interacción	Recomendaciones clínicas sobre la administración conjunta con Lopinavir/Ritonavir Mylan
Agentes antirretrovirales		
<i>Inhibidores nucleosídicos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTI)</i>		
Estavudina, Lamivudina	Lopinavir: ↔	No es necesario un ajuste de la dosis.
Abacavir, Zidovudina	Abacavir, Zidovudina: lopinavir/ritonavir induce la glucuronidación, por lo que puede reducir las concentraciones plasmáticas de zidovudina y abacavir.	Se desconoce la importancia clínica de la reducción de las concentraciones de abacavir y de la zidovudina.
Tenofovir, 300 mg 1vD	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Lopinavir: ↔	No es necesario un ajuste de la dosis. Concentraciones más elevadas de tenofovir pueden potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo trastornos renales.
<i>Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INNTI)</i>		
Efavirenz, 600 mg 1vD	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Se debe considerar un aumento de la dosis de Lopinavir/Ritonavir Mylan comprimidos a 500/125 mg dos veces al día cuando se administra conjuntamente con efavirenz.
Efavirenz, 600 mg 1vD (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg 2vD)	Lopinavir: ↔ (Comparado con 400/100 mg 2vD administrado sólo)	Lopinavir/Ritonavir Mylan no se debe administrar en régimen de una vez al día cuando se administra conjuntamente con efavirenz.
Nevirapina 200 mg 2vD	Lopinavir: Las concentraciones ↓ AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	Se debe considerar un aumento de la dosis de Lopinavir/Ritonavir Mylan comprimidos a 500/125 mg dos veces al día cuando se administra conjuntamente con nevirapina. Lopinavir/Ritonavir Mylan no se debe administrar en régimen de una vez al día cuando se administra conjuntamente con nevirapina.
Etravirina (Lopinavir / ritonavir comprimido 400/100 mg dos veces al día)	Etravirina: AUC: ↓ 35% C _{min} : ↓ 45% C _{max} : ↓ 30%	No es necesario ajustar la dosis.

Fármaco administrado conjuntamente, por área terapéutica	Efectos sobre los niveles del fármaco Cambio de la Media Geométrica (%) en AUC, C _{max} , C _{min} Mecanismo de interacción	Recomendaciones clínicas sobre la administración conjunta con Lopinavir/Ritonavir Mylan
	Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 20% C _{max} : ↔	
Rilpivirina (Lopinavir / ritonavir cápsulas 400/100 mg dos veces al día)	Rilpivirina: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29% Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ (inhibición de las enzimas CYP3A)	El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir Mylan con rilpivirina provoca un aumento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, pero no se requiere ajuste de la dosis.
<i>Antagonista HIV CCR5</i>		
Maraviroc	Maraviroc: AUC: ↑ 295% C _{max} : ↑ 97% Debido a la inhibición de CYP3A por lopinavir/ritonavir.	La dosis de maraviroc debe disminuirse a 150 mg dos veces al día durante el uso concomitante con Lopinavir/Ritonavir Mylan 400/100 mg dos veces al día.
<i>Inhibidor de la integrasa</i>		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓ 30% Lopinavir: ↔	No es necesario ajustar la dosis.
<i>Administración conjunta con otros inhibidores de la proteasa (IP) del VIH</i> Siguiendo las recomendaciones de las guías actuales de tratamiento, no se recomienda la terapia dual con inhibidores de la proteasa.		
Fosamprenavir/ritonavir (700/100 mg 2vD) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2vD) o Fosamprenavir (1400 mg 2vD) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg 2vD)	Fosamprenavir: Reducción significativa en las concentraciones de amprenavir.	La administración de dosis aumentadas de fosamprenavir 1400 mg dos veces al día en combinación con 533/133 mg de lopinavir/ritonavir dos veces al día en pacientes previamente tratados con inhibidores de la proteasa tiene como resultado una mayor incidencia de los efectos adversos gastrointestinales y un aumento de los triglicéridos, sin incrementar la eficacia virológica, cuando se compara con dosis estándar de fosamprenavir/ritonavir. Por lo tanto

Fármaco administrado conjuntamente, por área terapéutica	Efectos sobre los niveles del fármaco Cambio de la Media Geométrica (%) en AUC, C_{max}, C_{min} Mecanismo de interacción	Recomendaciones clínicas sobre la administración conjunta con Lopinavir/Ritonavir Mylan
		no se recomienda la administración concomitante de estos medicamentos. Lopinavir/Ritonavir Mylan no se debe administrar en régimen de una vez al día cuando se administra conjuntamente con amprenavir.
Indinavir 600 mg 2vD	Indinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 3,5 veces C _{min} : ↓ (Comparado con 800 mg de indinavir 3vD administrado solo) Lopinavir:↔ (partiendo de comparaciones históricas)	No se han establecido las dosis de seguridad y eficacia apropiadas para esta combinación.
Saquinavir 1.000 mg 2vD	Saquinavir: ↔	No es necesario un ajuste de la dosis.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg 2vD)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% C _{min} : ↓ 70% C _{max} : ↓ 47%	No se recomienda la administración concomitante con estos medicamentos.
<i>Antiulcerosos</i>		
Omeprazol (40 mg 1vD)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	No es necesario un ajuste de la dosis.
Ranitidina (150 mg dosis única)	Ranitidina: ↔	No es necesario un ajuste de la dosis.
<i>Antagonistas Alfa₁adrenérgicos</i>		
Alfuzosina	Alfuzosina: Se espera que las concentraciones de alfuzosina aumenten debido a la inhibición de CYP3A por lopinavir/ritonavir.	Está contraindicada la administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir Mylan y alfuzosina (ver sección 4.3) dado que puede aumentar la toxicidad asociada a alfuzosina, incluyendo hipotensión.
<i>Analgésicos</i>		

Fármaco administrado conjuntamente, por área terapéutica	Efectos sobre los niveles del fármaco Cambio de la Media Geométrica (%) en AUC, C _{max} , C _{min} Mecanismo de interacción	Recomendaciones clínicas sobre la administración conjunta con Lopinavir/Ritonavir Mylan
Fentanilo	Fentanilo: Aumenta el riesgo de efectos adversos (depresión respiratoria, sedación) debido a una mayor concentración plasmática por el efecto inhibitorio de lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A4.	Se recomienda una monitorización de los efectos adversos (especialmente la depresión respiratoria pero también la sedación) cuando se administra fentanilo concomitantemente con Lopinavir/Ritonavir Mylan.
<i>Antianginoso</i>		
Ranolazina	Se espera que aumenten las concentraciones de ranolazina debido a la inhibición de CYP3A por lopinavir/ritonavir.	La administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir Mylan y ranolazina está contraindicada (ver sección 4.3).
<i>Antiarrítmicos</i>		
Amiodarona, Dronedarona	Amiodarona, Dronedarona: Las concentraciones podrían incrementarse debido a la inhibición de CYP3A4 por lopinavir/ritonavir.	La administración conjunta de Lopinavir/Ritonavir Mylan con amiodarona o dronedarona está contraindicada (ver sección 4.3) ya que podría aumentar el riesgo de arritmias o de otras reacciones adversas graves.
Digoxina	Digoxina: Se puede producir un aumento en las concentraciones plasmáticas de digoxina debido al efecto inhibitorio de lopinavir/ritonavir sobre la glicoproteína P (gpP). El aumento de los niveles de digoxina puede remitir con el tiempo a medida que la inducción de la gpP se desarrolle.	Se debe tener precaución y se recomienda, si es posible, la monitorización de las concentraciones de digoxina en el caso de la administración conjunta de <u>Lopinavir/Ritonavir Mylan</u> y digoxina. Se debe tener especial precaución cuando se prescriba <u>Lopinavir/Ritonavir Mylan</u> en pacientes que estén tomando digoxina, dado que cabe esperar que el intenso efecto inhibitorio de ritonavir sobre la glicoproteína P (gpP) produzca un aumento significativo de los niveles de digoxina. Es probable que al inicio de la administración de digoxina en pacientes que ya están tomando <u>Lopinavir/Ritonavir Mylan</u> se produzca un menor incremento de las concentraciones de digoxina del esperado.
Bepiridil, lidocaína sistémica y quinidina	Bepiridil, lidocaína sistémica y quinidina:	Se debe tener precaución en estos casos y se recomienda una monitorización de

Fármaco administrado conjuntamente, por área terapéutica	Efectos sobre los niveles del fármaco Cambio de la Media Geométrica (%) en AUC, C _{max} , C _{min} Mecanismo de interacción	Recomendaciones clínicas sobre la administración conjunta con Lopinavir/Ritonavir Mylan
	Las concentraciones pueden incrementarse cuando se administran conjuntamente con lopinavir/ritonavir.	las concentraciones terapéuticas del fármaco cuando sea posible.
<i>Antibióticos</i>		
Claritromicina	Claritromicina: Se espera que se produzcan aumentos moderados del AUC de claritromicina debido al efecto inhibitorio de lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A.	En pacientes con insuficiencia renal (CrCL < 30 ml/min) debe considerarse una reducción de la dosis de claritromicina (ver sección 4.4). Se debe tener precaución al administrar claritromicina con Lopinavir/Ritonavir Mylan en pacientes con insuficiencia renal o hepática.
<i>Anticancerígenos</i>		
Abemaciclib	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A por ritonavir.	Se debe evitar la administración conjunta de abemaciclib y Lopinavir/Ritonavir Mylan. Si la administración conjunta se considera inevitable, consultar la ficha técnica de abemaciclib para recomendaciones sobre el ajuste de dosis. Monitorizar las reacciones adversas relacionadas con abemaciclib.
Apalutamida	Apalutamida es un inductor del CYP3A4 moderado a fuerte, lo que puede conducir a una disminución de la exposición a lopinavir/ritonavir. Las concentraciones séricas de apalutamida pueden aumentar debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir/ritonavir.	La disminución de la exposición a Lopinavir/Ritonavir Mylan puede producir una potencial pérdida de la respuesta virológica. Además, la administración conjunta de apalutamida y Lopinavir/Ritonavir Mylan puede causar reacciones adversas graves, incluidas convulsiones, debido a los niveles más altos de apalutamida. No se recomienda el uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir Mylan con apalutamida.
Afatatinib (Ritonavir 200 mg dos veces al día)	Afatatinib: AUC: ↑ C _{max} : ↑ El incremento depende del momento en el que se administra ritonavir.	Se debe tener precaución cuando se administra afatinib junto con Lopinavir/Ritonavir Mylan. Para recomendaciones sobre el ajuste de dosis, consultar la ficha técnica de afatinib. Monitorizar las reacciones adversas relacionadas con afatinib.

Fármaco administrado conjuntamente, por área terapéutica	Efectos sobre los niveles del fármaco Cambio de la Media Geométrica (%) en AUC, C_{max}, C_{min} Mecanismo de interacción	Recomendaciones clínicas sobre la administración conjunta con Lopinavir/Ritonavir Mylan
	Debido a la inhibición de BCRP (proteína de resistencia de cáncer de mama/ABCG2) y a la inhibición aguda de P-gp por lopinavir/ritonavir.	
Ceritinib	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A y P-gp por lopinavir/ritonavir.	Se debe tener precaución cuando se administra ceritinib junto con Lopinavir/Ritonavir Mylan. Para recomendaciones sobre el ajuste de dosis, consultar la ficha técnica de ceritinib. Monitorizar las reacciones adversas relacionadas con ceritinib.
Encorafenib	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir/ritonavir.	La administración concomitante de encorafenib y Lopinavir/Ritonavir Mylan puede aumentar la exposición a encorafenib, lo cual puede incrementar el riesgo de toxicidad, incluyendo el riesgo de reacciones adversas graves, como la prolongación del intervalo QT. Se debe evitar la administración conjunta de encorafenib y Lopinavir/Ritonavir Mylan. Si se considera que el beneficio compensa el riesgo y se debe utilizar Lopinavir/Ritonavir Mylan, debe realizarse un seguimiento estrecho de los pacientes por seguridad.
La mayoría de los inhibidores de la tirosina quinasa como dasatinib y nilotinib, vincristina, vinblastina	La mayoría de los inhibidores de la tirosina quinasa como dasatinib y nilotinib, y también la vincristina y vinblastina: Riesgo de incremento de efectos adversos debido a una mayor concentración sérica por el efecto inhibitorio de lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A4.	Monitorizar cuidadosamente la tolerancia a estos fármacos anticancerígenos.
Ibrutinib	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir/ritonavir.	La administración concomitante de ibrutinib y Kaletra puede aumentar la exposición a ibrutinib, lo cual puede aumentar el riesgo de toxicidad

Fármaco administrado conjuntamente, por área terapéutica	Efectos sobre los niveles del fármaco Cambio de la Media Geométrica (%) en AUC, C _{max} , C _{min} Mecanismo de interacción	Recomendaciones clínicas sobre la administración conjunta con Lopinavir/Ritonavir Mylan
		<p>incluyendo riesgo de síndrome de lisis tumoral.</p> <p>Se debe evitar la administración conjunta de ibrutinib y Kaletra. Si se considera que el beneficio compensa el riesgo y se debe utilizar Kaletra, reducir la dosis de ibrutinib a 140 mg y monitorizar estrechamente al paciente por los signos de toxicidad.</p>
Neratinib	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A por ritonavir.	El uso concomitante de neratinib y Lopinavir/Ritonavir Mylan está contraindicado debido a las reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales, incluyendo hepatotoxicidad (ver sección 4.3).
Venetoclax	Debido a la inhibición de CYP3A por lopinavir/ritonavir.	<p>Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A por lopinavir/ritonavir, lo que resulta en un mayor riesgo de síndrome de lisis tumoral en la dosis inicial y durante la etapa de aumento (ver sección 4.3 y consulte la ficha técnica de venetoclax).</p> <p>Para los pacientes que han completado la etapa de aumento y se encuentran en una dosis diaria estable de venetoclax, se reduce la dosis de venetoclax en al menos el 75% cuando se utiliza con inhibidores de CYP3A potentes (consulte la ficha técnica de venetoclax para ver las instrucciones de administración de dosis). Debe hacerse un seguimiento riguroso de los pacientes en busca de signos relacionados con la toxicidad de venetoclax.</p>
<i>Anticoagulantes</i>		
Warfarina	<p>Warfarina:</p> <p>Las concentraciones pueden verse disminuidas debido a una inducción del CYP2C9 cuando se administra de forma concomitante con lopinavir/ritonavir.</p>	Se recomienda el control del INR (cociente normalizado internacional).

Fármaco administrado conjuntamente, por área terapéutica	Efectos sobre los niveles del fármaco Cambio de la Media Geométrica (%) en AUC, C _{max} , C _{min} Mecanismo de interacción	Recomendaciones clínicas sobre la administración conjunta con Lopinavir/Ritonavir Mylan
Rivaroxaban (Ritonavir 600 mg dos veces al día)	Rivaroxaban: AUC: ↑ 153% C _{max} : ↑ 55% Debido a la inhibición CYP3A y P-gp por lopinavir/ritonavir.	La administración concomitante de rivaroxaban y Lopinavir/Ritonavir Mylan puede aumentar la exposición a rivaroxaban lo que puede aumentar el riesgo de sangrado. El uso de rivaroxaban, no se recomienda en pacientes que reciben tratamiento concomitante con Lopinavir/Ritonavir Mylan (ver sección 4.4).
Vorapaxar	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A por lopinavir/ritonavir.	No se recomienda la administración conjunta de vorapaxar con Lopinavir/Ritonavir Mylan (ver sección 4.4 y consultar la ficha técnica de vorapaxar).
<i>Anticonvulsivos</i>		
Fenitoína	Fenitoína: Las concentraciones de fenitoína en estado estacionario disminuyeron debido a que lopinavir/ritonavir induce el CYP2C9 y el CYP2C19. Lopinavir: La concentración de lopinavir puede disminuir ya que la fenitoína induce el CYP3A.	Se debe actuar con precaución cuando se administra fenitoína con <u>Lopinavir/Ritonavir Mylan</u> . Los niveles de fenitoína deben ser monitorizados cuando se coadministre con Lopinavir/Ritonavir Mylan. Se puede prever un aumento de la dosis de Lopinavir/Ritonavir Mylan cuando se co-administra con fenitoína. El ajuste de la dosis no ha sido evaluado en la práctica clínica. Lopinavir/Ritonavir Mylan no se debe administrar en régimen de una vez al día cuando se administra conjuntamente con fenitoína.
Carbamazepina y Fenobarbital	Carbamazepina: Pueden aumentar las concentraciones séricas debido al efecto inhibitorio de lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A. Lopinavir: La concentración de lopinavir puede disminuir ya que la carbamazepina y el fenobarbital inducen el CYP3A.	Se debe actuar con precaución cuando se administra carbamazepina o fenobarbital con <u>Lopinavir/Ritonavir Mylan</u> . Los niveles de carbamazepina y de fenobarbital deben ser monitorizados cuando se coadministre con Lopinavir/Ritonavir Mylan. Se puede prever un aumento de la dosis de Lopinavir/Ritonavir Mylan cuando se co-administra con carbamazepina o fenobarbital. El ajuste de la dosis no ha sido evaluado en la práctica clínica. Lopinavir/Ritonavir Mylan no se debe

Fármaco administrado conjuntamente, por área terapéutica	Efectos sobre los niveles del fármaco Cambio de la Media Geométrica (%) en AUC, C _{max} , C _{min} Mecanismo de interacción	Recomendaciones clínicas sobre la administración conjunta con Lopinavir/Ritonavir Mylan
		administrar en régimen de una vez al día cuando se administra conjuntamente con carbamazepina y fenobarbital.
Lamotrigina y Valproato	<p>Lamotrigina: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 46% C_{min}: ↓ 56%</p> <p>Debido a la inducción de la glucuronidación de lamotrigina</p> <p>Valproato: ↓</p>	<p>Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para que disminuya el efecto VPA cuando Lopinavir/Ritonavir Mylan y ácido valproico o valproato se administra de forma concomitante.</p> <p><u>En los pacientes que inician o interrumpen Lopinavir/Ritonavir Mylan mientras están tomando dosis de mantenimiento de lamotrigina:</u> Puede ser necesario aumentar la dosis de lamotrigina si se añade Lopinavir/Ritonavir Mylan, o disminuir si se interrumpe Lopinavir/Ritonavir Mylan; por tanto la monitorización plasmática de lamotrigina debe llevarse a cabo, antes y durante 2 semanas después de iniciar o interrumpir Lopinavir/Ritonavir Mylan, a fin de ver si es necesario el ajuste de dosis de lamotrigina.</p> <p><u>En pacientes que toman habitualmente Lopinavir/Ritonavir Mylan Y comienzan con lamotrigina:</u> No sería necesario ajuste de dosis en el escalado de dosis de lamotrigina recomendada.</p>
<i>Antidepresivos y Ansiolíticos</i>		
Trazodona en dosis única (Ritonavir, 200 mg 2vD)	Trazodona: AUC: ↑ 2,4 veces Tras la administración conjunta de trazodona y ritonavir, se observaron las siguientes reacciones adversas: náuseas, mareo, hipotensión y síncope.	No se conoce si la combinación de Lopinavir/Ritonavir Mylan produce un aumento similar en la exposición a trazodona, por lo que se debe utilizar con precaución la combinación y considerar una disminución de la dosis de trazodona.
<i>Antifúngico</i>		
Ketoconazol e Itraconazol	Ketoconazol, Itraconazol: Pueden aumentar las	No se recomiendan dosis altas de ketoconazol e itraconazol

Fármaco administrado conjuntamente, por área terapéutica	Efectos sobre los niveles del fármaco Cambio de la Media Geométrica (%) en AUC, C _{max} , C _{min} Mecanismo de interacción	Recomendaciones clínicas sobre la administración conjunta con Lopinavir/Ritonavir Mylan
	concentraciones séricas debido al efecto inhibitorio de lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A.	(> 200 mg/día).
Voriconazol:	Voriconazol: Las concentraciones pueden reducirse.	Se debe evitar la administración conjunta de voriconazol y dosis bajas de ritonavir (100 mg 2vD), como la contenida en <u>Lopinavir/Ritonavir Mylan</u> , a menos que la evaluación del balance beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol.
<i>Agentes antigotosos</i>		
Colchicina dosis única (Ritonavir 200 mg dos veces al día)	Colchicina: AUC : ↑ 3 veces C _{max} : ↑ 1,8 veces Debido a la inhibición de la gpP y/o del CYP3A4 por ritonavir.	Está contraindicada la administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir Mylan con colchicina en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática debido al potencial incremento de reacciones medicamentosas mortales y/o potencialmente mortales asociadas a la colchicina como la toxicidad neuromuscular (incluyendo rabdomiólisis) (ver las secciones 4.3 y 4.4). En caso de requerirse el tratamiento con Lopinavir/Ritonavir Mylan en pacientes con función hepática o renal normal, se recomienda una disminución de la dosis o una interrupción del tratamiento con colchicina. Consultar la ficha técnica de colchicina.
<i>Antihistamínicos</i>		
Astemizol Terfenadina	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A por lopinavir/ritonavir.	Está contraindicada la administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir Mylan con astemizol y terfenadina, ya que podría aumentar el riesgo de arritmias graves relacionadas con esos agentes (ver sección 4.3).
<i>Antifécciosos</i>		
Ácido fusídico	Ácido fusídico: Se pueden incrementar las concentraciones debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir / ritonavir.	La administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir Mylan con ácido fusídico está contraindicado en indicaciones dermatológicas, debido a que aumenta el riesgo de reacciones

Fármaco administrado conjuntamente, por área terapéutica	Efectos sobre los niveles del fármaco Cambio de la Media Geométrica (%) en AUC, C _{max} , C _{min} Mecanismo de interacción	Recomendaciones clínicas sobre la administración conjunta con Lopinavir/Ritonavir Mylan
		adversas asociadas al ácido fusídico, en particular, rabdomiolisis (ver sección 4.3). Cuando se utiliza para infecciones osteo-articulares, donde la administración conjunta es inevitable, se recomienda un estrecho seguimiento clínico de las reacciones adversas musculares (ver sección 4.4).
<i>Antimicobacterianos</i>		
Bedaquilina (dosis única) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2vd, dosis múltiple)	Bedaquilina: AUC: ↑ 22% C _{max} : ↔ Se pueden observar mayores efectos en la exposición plasmática de bedaquilina durante la coadministración prolongada con lopinavir/ritonavir. Inhibición de CYP3A4 probablemente debida a lopinavir/ritonavir.	Debido al riesgo de reacciones adversas relacionadas con la bedaquilina, se debe evitar la coadministración de bedaquilina y Lopinavir/Ritonavir Mylan. En caso de que el beneficio compense el riesgo, la coadministración de bedaquilina con Lopinavir/Ritonavir Mylan se debe llevar a cabo con precaución. Se recomienda un seguimiento con electrocardiogramas más frecuentes y se recomienda el control de transaminasas (ver sección 4.5 y consultar la Ficha Técnica de bedaquilina).
Delamanida (100 mg 2vd) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2vd)	Delamanida: AUC: ↑22% DM-6705 (metabolito activo de delamanida) AUC: ↑30% Podría observarse un efecto más pronunciado en la exposición al metabolito DM-6705 durante la administración conjunta prolongada de delamanida con lopinavir/ritonavir.	Debido al riesgo de prolongación del intervalo QTc asociado a DM-6705, si la administración conjunta de delamanida con Lopinavir/Ritonavir Mylan se considera necesaria, se recomienda una monitorización muy frecuente mediante ECG durante el periodo completo de tratamiento de delamanida (ver sección 4.4 y consultar la Ficha Técnica de delamanida).
Rifabutina, 150 mg 1vD	Rifabutina (la sustancia padre y el metabolito activo 25-O-desacetilado): AUC: ↑ 5,7 veces C _{max} : ↑ 3,5 veces	Cuando se administra con Lopinavir/Ritonavir Mylan, la dosis recomendada de rifabutina es 150 mg 3 veces por semana en días fijos (por ejemplo, Lunes-Miércoles-Viernes). Debido a un aumento esperado en la exposición a la rifabutina, se justifica

Fármaco administrado conjuntamente, por área terapéutica	Efectos sobre los niveles del fármaco Cambio de la Media Geométrica (%) en AUC, C _{max} , C _{min} Mecanismo de interacción	Recomendaciones clínicas sobre la administración conjunta con Lopinavir/Ritonavir Mylan
		<p>una mayor monitorización de las reacciones adversas, incluyendo neutropenia y uveítis, asociadas a la rifabutina. Se recomienda una reducción de la dosis de rifabutina a 150 mg dos veces en semana en días alternos a aquellos pacientes que no toleran la dosis de 150 mg 3 veces por semana. Hay que tener en cuenta que la dosis de 150 mg dos veces por semana puede no proporcionar una exposición óptima a la rifabutina lo que conduce a un riesgo de resistencia a rifamicina y a un fracaso del tratamiento. No es necesario un ajuste de la dosis de Lopinavir/Ritonavir Mylan.</p>
Rifampicina	<p>Lopinavir: Se han observado importantes disminuciones de la concentración debido al efecto inductor de la rifampicina sobre el CYP3A.</p>	<p>No se recomienda la coadministración de Lopinavir/Ritonavir Mylan y rifampicina ya que esta coadministración produce un descenso marcado de las concentraciones de lopinavir, lo que puede resultar en una disminución significativa del efecto terapéutico de lopinavir. Un ajuste de dosis de Lopinavir/Ritonavir Mylan 400 mg/400 mg (ej.: Lopinavir/Ritonavir Mylan 400/100 mg + ritonavir 300 mg) dos veces al día permitió compensar el efecto inductor de rifampicina sobre CYP3A4. Sin embargo, este ajuste de dosis podría asociarse a elevaciones de ALT/AST y un aumento de trastornos gastrointestinales.</p> <p>Por tanto, se debe evitar esta coadministración a menos que sea estrictamente necesario. Si se considera que la coadministración es inevitable, se puede incrementar la dosis de Lopinavir/Ritonavir Mylan a 400 mg/400 mg dos veces al día junto con rifampicina bajo una estrecha monitorización de la seguridad y el efecto terapéutico. Únicamente se debe</p>

Fármaco administrado conjuntamente, por área terapéutica	Efectos sobre los niveles del fármaco Cambio de la Media Geométrica (%) en AUC, C_{max}, C_{min} Mecanismo de interacción	Recomendaciones clínicas sobre la administración conjunta con Lopinavir/Ritonavir Mylan
		titular al alza la dosis de Lopinavir/Ritonavir Mylan una vez iniciado el tratamiento con rifampicina (ver sección 4.4).
<i>Antipsicóticos</i>		
Lurasidona	Se espera que aumenten las concentraciones de lurasidona debido a la inhibición de CYP3A por lopinavir/ritonavir.	La administración concomitante con lurasidona está contraindicada (ver sección 4.3).
Pimozida	Se espera que aumenten las concentraciones de pimozida debido a la inhibición de CYP3A por lopinavir/ritonavir.	Está contraindicada la administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir Mylan con pimozida, ya que podría aumentar el riesgo de alteraciones hematológicas graves u otros efectos adversos graves debidos a este agente (ver sección 4.3).
Quetiapina	Debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir / ritonavir, se espera que las concentraciones de quetiapina aumenten.	La administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir Mylan y quetiapina está contraindicada, ya que puede aumentar la toxicidad relacionada con quetiapina.
<i>Benzodiacepinas</i>		
Midazolam	Midazolam oral: AUC: ↑ 13 veces Midazolam parenteral: AUC: ↑ 4 veces Debido al efecto inhibitorio de lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A.	No se debe coadministrar Lopinavir/Ritonavir Mylan y midazolam oral (ver sección 4.3) y se debe tener precaución al coadministrar Lopinavir/Ritonavir Mylan con midazolam parenteral. Si se coadministra Lopinavir/Ritonavir Mylan con midazolam parenteral, se debe realizar en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o en un centro similar que asegure una estrecha monitorización clínica y una acción médica adecuada en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Debe considerarse un ajuste de la dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis.
<i>Agonista Beta₂-adrenérgico (de acción prolongada)</i>		
Salmeterol	Salmeterol:	La combinación puede producir mayor

Fármaco administrado conjuntamente, por área terapéutica	Efectos sobre los niveles del fármaco Cambio de la Media Geométrica (%) en AUC, C_{max}, C_{min} Mecanismo de interacción	Recomendaciones clínicas sobre la administración conjunta con Lopinavir/Ritonavir Mylan
	Se espera un aumento de las concentraciones debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir/ritonavir.	riesgo de reacciones adversas cardiovasculares asociadas a salmeterol, incluyendo prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal. Por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir Mylan con salmeterol (ver sección 4.4).
<i>Bloqueantes de los canales del calcio</i>		
Felodipino, Nifedipino y Nicardipino	Felodipino, Nifedipino y Nicardipino: Las concentraciones pueden aumentar debido al efecto inhibitorio de lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A.	Cuando estos fármacos se administran conjuntamente con Lopinavir/Ritonavir Mylan, se recomienda una monitorización terapéutica y de las reacciones adversas.
<i>Corticosteroides</i>		
Dexametasona	Lopinavir: La concentración de lopinavir puede disminuir ya que la dexametasona induce el CYP3A.	Cuando estos fármacos se administran conjuntamente con Lopinavir/Ritonavir Mylan, se recomienda una monitorización clínica y de eficacia antiviral.
Propionato de fluticasona, budesonida, triamcinolona inhalado, inyectable o intranasal	Propionato de fluticasona, 50 µg intranasal 4 veces al día: Concentraciones plasmáticas ↑ Niveles de cortisol ↓ 86%	Cabe esperar efectos más marcados cuando se administra propionato de fluticasona inhalado. Se han notificado efectos sistémicos de los corticoesteroides, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal, en pacientes a los que se les administraba conjuntamente ritonavir y propionato de fluticasona inhalado o intranasal, lo que podría también ocurrir con otros corticoesteroides metabolizados por el P450 3A, como la budesonida y la triamcinolona. Por consiguiente, no se recomienda la administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir Mylan y dichos glucocorticoides salvo que el beneficio potencial del tratamiento sea mayor que el riesgo de los efectos sistémicos de los corticoesteroides (ver sección 4.4). Se debe considerar una reducción de la

Fármaco administrado conjuntamente, por área terapéutica	Efectos sobre los niveles del fármaco Cambio de la Media Geométrica (%) en AUC, C _{max} , C _{min} Mecanismo de interacción	Recomendaciones clínicas sobre la administración conjunta con Lopinavir/Ritonavir Mylan
		dosis del glucocorticoide, con un control riguroso de los efectos locales y sistémicos, o cambiar a otro glucocorticoide que no se metabolice a través del CYP3A4 (como beclometasona). Además, en caso de interrumpir el tratamiento con el glucocorticoide, la dosis debe reducirse progresivamente durante un período prolongado.
<i>Inhibidores de la fosfodiesterasa (FDE5)</i>		
Avanafil (ritonavir 600 mg BID)	Avanafil: AUC: ↑ 13 veces Debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir / ritonavir.	Está contraindicado el uso de avanafil con Lopinavir/Ritonavir Mylan (ver sección 4.3).
Tadalafilo	Tadalafilo: AUC: ↑ 2 veces Debido al efecto inhibitorio de lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A4.	Para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar: está contraindicada la administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir Mylan con sildenafil (ver sección 4.3). No se recomienda la administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir Mylan con tadalafilo.
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11 veces Debido al efecto inhibitorio de lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A	Para disfunción eréctil: se debe tener especial precaución e intensificar la monitorización de las reacciones adversas que incluyen hipotensión, síncope, alteraciones en la visión y erección prolongada cuando se prescriban sildenafil o tadalafilo en pacientes que están tomando Lopinavir/Ritonavir Mylan (ver sección 4.4). Cuando se administra conjuntamente sildenafil con Lopinavir/Ritonavir Mylan, la dosis de sildenafil no debe exceder, en ningún caso, los 25 mg en 48 horas y la dosis de tadalafilo administrada conjuntamente con Lopinavir/Ritonavir Mylan no debe exceder los 10 mg cada 72 horas.
Vardenafil	Vardenafil:	El uso combinado de vardenafil con

Fármaco administrado conjuntamente, por área terapéutica	Efectos sobre los niveles del fármaco Cambio de la Media Geométrica (%) en AUC, C _{max} , C _{min} Mecanismo de interacción	Recomendaciones clínicas sobre la administración conjunta con Lopinavir/Ritonavir Mylan
	AUC: ↑ 49 veces Debido al efecto inhibitorio de lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A.	<u>Lopinavir/Ritonavir Mylan</u> está contraindicado (ver sección 4.3).
<i>Alcaloides ergotamínicos</i>		
Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A por lopinavir/ritonavir.	Está contraindicada la administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir Mylan con alcaloides ergotamínicos, ya que podría conducir a toxicidad ergotamínica aguda, incluyendo vasoespasmos e isquemia (ver sección 4.3).
<i>Agente para la motilidad GI</i>		
Cisaprida	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A por lopinavir/ritonavir.	Está contraindicada la administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir Mylan con cisaprida, ya que podría aumentar el riesgo de arritmias graves relacionadas con ese agente (ver sección 4.3).
<i>Antivíricos de acción directa contra la HCV</i>		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg 1 vez/día)	Elbasvir: AUC: ↑ 2,71 veces C _{max} : ↑ 1,87 veces C ₂₄ : ↑ 3,58 veces Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86 veces C _{max} : ↑ 6,31 veces C ₂₄ : ↑ 20,70 veces (combinaciones de mecanismos incluida la inhibición de CYP3A) Lopinavir: ↔	Está contraindicada la administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir Mylan con elbasvir/grazoprevir (ver sección 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de P-gp, BCRP y OATP1B por lopinavir/ritonavir	No se recomienda la administración concomitante de glecaprevir/pibrentasvir y Lopinavir/Ritonavir Mylan debido a un mayor riesgo de elevaciones de ALT asociadas con una mayor exposición a glecaprevir.

Fármaco administrado conjuntamente, por área terapéutica	Efectos sobre los niveles del fármaco Cambio de la Media Geométrica (%) en AUC, C_{max}, C_{min} Mecanismo de interacción	Recomendaciones clínicas sobre la administración conjunta con Lopinavir/Ritonavir Mylan
<p>Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir</p> <p>(25/150/100 mg 1 vez/día + 400 mg 2 veces/día)</p> <p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 veces al día</p>	<p>Ombitasvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: AUC: ↑ 2,17 veces C_{max}: ↑ 2,04 veces C₂₄: ↑ 2,36 veces</p> <p>(inhibición de CYP3A/transportadores de flujo de salida)</p> <p>Dasabuvir: ↔</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	<p>Está contraindicada la coadministración.</p> <p>Se administraron 800/200 mg de lopinavir/ritonavir 1 vez/día con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir. El efecto sobre los agentes antivíricos directos (AAD) y lopinavir fue similar al observado al administrar 400/100 mg de lopinavir/ritonavir 2 veces/día (ver sección 4.3).</p>
<p>Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir</p> <p>(25/150/100 mg 1 vez/día)</p> <p>Lopinavir/ritonavir (400/100 mg 2 veces/día)</p>	<p>Ombitasvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: AUC: ↑ 6,10 veces C_{max}: ↑ 4,76 veces C₂₄: ↑ 12,33 veces</p> <p>(inhibición de CYP3A/transportadores de flujo de salida)</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	
<p>Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir</p>	<p>Las concentraciones séricas de sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir, pueden aumentar debido a la inhibición de P-gp, BCRP y OATP1B1/3 por lopinavir/ritonavir. Sin embargo, solo el aumento por la exposición a voxilaprevir se considera clínicamente relevante.</p>	<p>No se recomienda la administración conjunta de Lopinavir/Ritonavir Mylan y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.</p>
<i>Medicamentos a base de plantas</i>		
<p>Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>	<p>Lopinavir: La concentración de lopinavir puede disminuir ya que las preparaciones a base de plantas que contengan hierba de San Juan inducen el CYP3A.</p>	<p>Los medicamentos a base de plantas que contengan hierba de San Juan no se deben combinar con lopinavir y ritonavir. Si un paciente ya está tomando hierba de San Juan, se debe interrumpir la administración de hierba de San Juan y, si es posible, determinar la carga</p>

Fármaco administrado conjuntamente, por área terapéutica	Efectos sobre los niveles del fármaco Cambio de la Media Geométrica (%) en AUC, C _{max} , C _{min} Mecanismo de interacción	Recomendaciones clínicas sobre la administración conjunta con Lopinavir/Ritonavir Mylan
		viral. Los niveles de lopinavir y ritonavir pueden aumentar tras interrumpir la administración de la hierba de San Juan. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de <u>Lopinavir/Ritonavir Mylan</u> . El efecto inductor puede persistir durante al menos 2 semanas después de la interrupción del tratamiento con la hierba de San Juan (ver sección 4.3). Por tanto, puede empezar a tomar <u>Lopinavir/Ritonavir Mylan</u> con seguridad dos semanas después de dejar el uso de la Hierba de San Juan.
<i>Inmunosupresores</i>		
Ciclosporina, Sirolimus (rapamicina) y Tacrolimus	Ciclosporina, sirolimus (rapamicina) y tacrolimus: Las concentraciones pueden aumentar debido al efecto inhibitorio de <i>lopinavir/ritonavir</i> sobre el CYP3A.	Se recomienda una monitorización más frecuente de las concentraciones terapéuticas de estos fármacos hasta que se hayan estabilizado sus niveles plasmáticos.
<i>Agentes antilipemiantes</i>		
Lovastatina y Simvastatina	Lovastatina y Simvastatina: Las concentraciones pueden aumentar notablemente debido al efecto inhibitorio de lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A.	Dado que el aumento de las concentraciones de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa puede producir miopatía, incluyendo rabdomiolisis, la combinación de estos agentes con Lopinavir/Ritonavir Mylan está contraindicado (ver sección 4.3).
<i>Agentes modificadores de los lípidos</i>		
Lomitapida	Los inhibidores del CYP3A4 aumentan la exposición de lomitapida, con los inhibidores potentes aumenta la exposición aproximadamente 27 veces. Debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir/ritonavir, se espera un aumento de las concentraciones de lomitapida.	El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir Mylan con lomitapida está contraindicado (consultar ficha técnica de lomitapida) (ver sección 4.3).
Atorvastatina	Atorvastatina:	No se recomienda el uso combinado de

Fármaco administrado conjuntamente, por área terapéutica	Efectos sobre los niveles del fármaco Cambio de la Media Geométrica (%) en AUC, C _{max} , C _{min} Mecanismo de interacción	Recomendaciones clínicas sobre la administración conjunta con Lopinavir/Ritonavir Mylan
	AUC: ↑ 5,9 veces C _{max} : ↑ 4,7 veces Debido al efecto inhibitorio de lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A.	Lopinavir/Ritonavir Mylan con atorvastatina. Si el uso de atorvastatina se considera estrictamente necesario, se debe administrar la dosis más baja posible de atorvastatina con una estrecha monitorización (ver sección 4.4).
Rosuvastatina, 20 mg 1vD	Rosuvastatina: AUC: ↑ 2 veces C _{max} : ↑ 5 veces Dado que la rosuvastatina es débilmente metabolizada por el CYP3A4, se observó un incremento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina. El mecanismo de esta interacción puede ser el resultado de la inhibición de las proteínas de transporte.	Se debe tener especial cuidado y considerar una reducción de la dosis cuando se coadministre Lopinavir/Ritonavir Mylan con rosuvastatina. (ver sección 4.4).
Fluvastatina o Pravastatina	Fluvastatina, Pravastatina: No se espera interacciones clínicamente relevantes. La pravastatina no se metaboliza por el CYP450. La fluvastatina se metaboliza parcialmente por el CYP2C9.	Se recomienda utilizar pravastatina o fluvastatina si está indicado un tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa.
<i>Opioides</i>		
Buprenorfina, 16 mg 1vD	Buprenorfina: ↔	No es necesario un ajuste de dosis.
Metadona	Metadona: ↓	Se recomienda monitorizar las concentraciones de metadona en plasma.
<i>Anticonceptivos orales</i>		
Etinilestradiol	Etinilestradiol: ↓	En caso de administración conjunta de Lopinavir/Ritonavir Mylan con anticonceptivos que contengan etinilestradiol (independientemente de la formulación anticonceptiva ej. oral o parche), se deben utilizar métodos anticonceptivos adicionales.

Fármaco administrado conjuntamente, por área terapéutica	Efectos sobre los niveles del fármaco Cambio de la Media Geométrica (%) en AUC, C_{max}, C_{min} Mecanismo de interacción	Recomendaciones clínicas sobre la administración conjunta con Lopinavir/Ritonavir Mylan
<i>Medicamentos que ayudan a dejar de fumar</i>		
Bupropión	Bupropión y su metabolito activo, hidroxibupropión: AUC y C _{max} ↓ ~50% Este efecto se puede deber a la inducción del metabolismo de bupropión.	Si se considera que la combinación de Lopinavir/Ritonavir Mylan con bupropión es inevitable, se debe hacer bajo una estrecha monitorización de la eficacia de bupropión, sin exceder la dosis recomendada, a pesar de la inducción observada.
<i>Terapia de reemplazo de hormona tiroidea</i>		
Levotiroxina	Se han notificado casos posteriores a la comercialización que indican una posible interacción entre los productos que contienen ritonavir y la levotiroxina.	La hormona estimulante del tiroides (TSH) debe ser monitorizada en pacientes tratados con levotiroxina al menos el primer mes después de comenzar y/o finalizar el tratamiento con lopinavir/ritonavir.
<i>Agentes vasodilatadores</i>		
Bosentan	Lopinavir / ritonavir: La concentración plasmática de lopinavir / ritonavir puede disminuir debido a la inducción del CYP3A4 por bosentan. Bosentan: AUC: ↑ 5-veces C _{max} : ↑ 6-veces Inicialmente, bosentan ↑ C _{min} aproximadamente 48-veces. Debido a la inhibición del CYP3A4 por lopinavir/ritonavir.	Se debe tener precaución al administrar Lopinavir/Ritonavir Mylan con bosentan. Cuando se administra de forma concomitante Lopinavir/Ritonavir Mylan con bosentan, se debe controlar la eficacia de la terapia contra el VIH y los pacientes deben ser observados estrechamente en cuanto a toxicidad por bosentan, especialmente durante la primera semana de la coadministración.
Riociguat	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A y P-gp por lopinavir/ritonavir.	No se recomienda la administración conjunta de riociguat con Lopinavir/Ritonavir Mylan (ver sección 4.4 y consultar la ficha técnica de riociguat).
<i>Otros medicamentos</i>		
Basándose en los perfiles metabólicos conocidos, no se espera que se produzcan interacciones clínicamente significativas entre Lopinavir/Ritonavir Mylan y dapsona, trimetoprim/sulfametoxazol, azitromicina o fluconazol.		

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

En la vigilancia post-comercialización realizada por el Registro de Embarazo con Antirretrovirales (el "Antiretroviral Pregnancy Registry"), establecido desde enero de 1989, no se ha notificado un incremento del riesgo en defectos en el nacimiento por exposición a lopinavir/ritonavir en más de 1.000 mujeres tras ser expuestas durante el primer trimestre. La prevalencia en defectos en el nacimiento en mujeres expuestas a lopinavir en cualquier trimestre es comparable con la prevalencia observada en la población general. No se ha visto un patrón de defectos en el nacimiento que sugiera una etiología común. Los ensayos en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Basándonos en los datos arriba mencionados, es improbable un riesgo de malformación en humanos. Lopinavir puede utilizarse durante el embarazo si es clínicamente necesario.

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el tratamiento con lopinavir/ritonavir durante los ensayos clínicos fueron diarrea, náuseas, vómitos, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Al principio

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

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

Tabla de reacciones adversas

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

Los siguientes acontecimientos se han identificado como reacciones adversas. La frecuencia incluye todos los acontecimientos notificados de intensidad moderada a grave, independientemente de la evaluación individual de causalidad. Las reacciones adversas se clasifican por órganos y sistemas. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Reacciones adversas en ensayos clínicos y post-marketing en pacientes adultos

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior.
	Frecuente	Infección del tracto respiratorio inferior, infecciones de la piel incluyendo celulitis, foliculitis y forúnculo.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Anemia, leucopenia, neutropenia y linfadenopatía.
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad incluyendo urticaria y angioedema.
	Poco frecuente	Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune.
Trastornos endocrinos	Poco frecuentes	Hipogonadismo.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Trastornos de la glucosa en sangre incluyendo diabetes mellitus, hipertriglicemia, hipercolesterolemia, pérdida de peso, disminución del apetito.
	Poco frecuentes	Aumento de peso, aumento del apetito.

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Ansiedad.
	Poco frecuentes	Sueños anómalos, disminución de la libido.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea (incluyendo migrañas), neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), mareos, insomnio.
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular, convulsiones, disgeusia, ageusia, temblor.
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Alteración visual.
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Tinnitus, vértigo.
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Arteriosclerosis tal como infarto de miocardio, bloqueo auriculoventricular, insuficiencia de la válvula tricúspide.
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión.
	Poco frecuentes	Trombosis venosa profunda.
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea, náuseas.
	Frecuentes	Pancreatitis, vómitos, reflujo gastroesofágico, gastroenteritis y colitis, dolor abdominal (superior e inferior), distensión abdominal, dispepsia, hemorroides, flatulencia.
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal incluyendo úlcera gastrointestinal, duodenitis, gastritis y hemorragia rectal, estomatitis y úlceras orales, incontinencia fecal, estreñimiento, sequedad de boca.
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hepatitis, incluyendo aumento de AST, ALT y GGT.
	Poco frecuentes	Ictericia, esteatosis hepática, hepatomegalia, colangitis, hiperbilirrubinemia.

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción, incluyendo erupción maculopapular, dermatitis/exantema incluyendo eczema y dermatitis seborreica, sudoración nocturna, prurito.
	Poco frecuentes	Alopecia, capilaritis, vasculitis.
	Raras	Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme.
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Mialgia, dolor musculoesquelético incluyendo artralgia y dolor de espalda, trastornos musculares como debilidad y espasmos.
	Poco frecuentes	Rabdomiolisis, osteonecrosis.
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Disminución del aclaramiento de creatinina, nefritis, hematuria.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Disfunción eréctil, alteraciones menstruales, amenorrea, menorragia.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga, incluyendo astenia.

¹ Ver sección 4.4: pancreatitis y lípidos

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

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

Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 4.4).

En los pacientes infectados por VIH con inmunodeficiencia grave en el momento de inicio del tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticos. Se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) en el marco de la reactivación inmune; sin embargo, el tiempo

notificado de inicio es más variable y puede ocurrir algunos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

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

Poblaciones pediátricas

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

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

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

Efectos en el electrocardiograma

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

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

Actividad antiviral *in vitro*

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

Resistencia

*Selección *in vitro* de resistencias*

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

Análisis de pacientes no tratados previamente con antirretrovirales (naïve)

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

Análisis de pacientes tratados previamente con IPs

La selección de resistencia a lopinavir en pacientes en los que el tratamiento previo con inhibidores de la proteasa había fracasado, se caracterizó mediante un análisis longitudinal de aislados pertenecientes a 19

pacientes tratados previamente con inhibidores de la proteasa en dos ensayos fase II y en uno fase III, que experimentaron una respuesta incompleta de supresión vírica o bien un rebrote de la carga vírica tras una respuesta inicial a lopinavir/ritonavir y que mostraron un incremento paulatino de la resistencia *in vitro* entre los valores basales y el momento del rebrote (definido como la aparición de nuevas mutaciones o como un cambio en dos veces de la susceptibilidad fenotípica a lopinavir). El aumento de la resistencia fue más frecuente en aquellos pacientes cuyos aislados basales presentaban ya varias mutaciones asociadas a inhibidores de la proteasa, pero cuya susceptibilidad a lopinavir estaba reducida hasta en 40 veces su valor basal. Las mutaciones V82A, I54V y M46I fueron las que aparecieron con mayor frecuencia. También se observaron las mutaciones L33F, I50V y V32I combinadas con I47V/A. Los 19 aislados mostraron un aumento en 4,3 veces el valor de EC_{50} en comparación con los aislados basales (de 6,2 a 43 veces, comparado con la cepa silvestre del virus).

Correlación genotípica de la sensibilidad fenotípica reducida a lopinavir en virus seleccionados por otros inhibidores de la proteasa. Se evaluó la actividad antiviral *in vitro* de lopinavir frente a 112 aislados clínicos tomados de pacientes en los que había fallado el tratamiento con uno o más inhibidores de la proteasa. Dentro de este panel, las siguientes mutaciones de la proteasa del VIH se asociaron con una sensibilidad reducida *in vitro* a lopinavir: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V y L90M. La EC_{50} media de lopinavir frente a aislados con 0 a 3, 4 y 5, 6 y 7 y 8 a 10 mutaciones en las posiciones de aminoácidos anteriores fue 0,8; 2,7; 13,5 y 44,0 veces más alta que la EC_{50} frente al VIH de tipo silvestre, respectivamente. Los 16 virus que presentaron un cambio superior a 20 veces en la sensibilidad contenían todos ellos mutaciones en las posiciones 10, 54, 63 más 82 y/o 84. Además, contenían una media de 3 mutaciones en los aminoácidos en las posiciones 20, 24, 46, 53, 71 y 90. Además de las mutaciones arriba descritas, en aislados de pacientes con rebrotes de la carga viral tratados previamente con inhibidores de la proteasa que estaban en tratamiento con lopinavir/ritonavir se han observado las mutaciones V32I y I47A con una susceptibilidad reducida a lopinavir y mutaciones I47A y L76V en aislamientos con sensibilidad reducida a lopinavir de pacientes con rebrotes de la carga viral durante el tratamiento con lopinavir/ritonavir.

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

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

Se ha examinado la relevancia clínica de la sensibilidad reducida a lopinavir *in vitro* valorando la respuesta virológica a la terapia con lopinavir/ritonavir, con respecto al genotipo y fenotipo base del virus, en 56 pacientes en los que había fallado el tratamiento con múltiples inhibidores de proteasa. La EC_{50} de lopinavir frente a 56 aislados del virus basal fue desde 0,6 hasta 96 veces más alta que la EC_{50} frente al VIH de tipo silvestre. Después de 48 semanas de tratamiento con lopinavir/ritonavir, efavirenz e inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa, se detectaron ≤ 400 copias/ml del ARN del VIH en plasma en el 93 % (25/27), 73 % (11/15) y 25 % (2/8) de los pacientes que al inicio tenían una reducción de la sensibilidad a lopinavir < 10 veces, 10 a 40 veces y > 40 veces, respectivamente. Además, la respuesta virológica se observó en el 91 % (21/23), 71 % (15/21) y 33 % (2/6) de los pacientes con 0 - 5, 6 - 7 y 8 - 10 mutaciones de las descritas anteriormente en la proteasa del VIH asociadas con una sensibilidad reducida *in vitro* a lopinavir. Ya que estos pacientes no habían estado expuestos previamente a lopinavir/ritonavir o efavirenz, parte de la respuesta se puede atribuir a la actividad antiviral de efavirenz, particularmente en pacientes con virus altamente resistentes a lopinavir. El ensayo carecía de un grupo control con pacientes que no recibieran lopinavir/ritonavir.

Resistencia cruzada

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

Resultados clínicos

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

Uso en adultos

Pacientes sin tratamiento antirretroviral previo

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

Tabla 1

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

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

† p < 0,001

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

resistencia a lopinavir, definida como la presencia de cualquier mutación primaria o en el centro activo de la proteasa (ver arriba), se observó en 0/51 (0%) pacientes. La falta de resistencia a lopinavir se confirmó mediante análisis fenotípico. El estudio M05-730 era un ensayo abierto, multicéntrico y aleatorizado que comparaba el tratamiento con lopinavir/ritonavir con dosis de 800/200 mg una vez al día junto con tenofovir DF y emtricitabina frente al tratamiento con lopinavir/ritonavir con dosis de 400/100 mg dos veces al día junto con tenofovir DF y emtricitabina en 664 pacientes que no habían recibido tratamiento previo con antirretrovíricos. Dada la interacción farmacocinética entre lopinavir/ritonavir y tenofovir (ver sección 4.5), los resultados de este estudio podrían no ser estrictamente extrapolables cuando se usan otros tratamientos de base junto con lopinavir/ritonavir. Se aleatorizó a los pacientes en una proporción 1:1 para que recibieran o bien lopinavir/ritonavir con dosis de 800/200 mg una vez al día (n.º = 333) o bien lopinavir/ritonavir con dosis de 400/100 mg dos veces al día (n.º = 331). Hubo una estratificación adicional dentro de cada grupo en una proporción de 1:1 (comprimido frente a cápsula blanda). A los pacientes se les administró la formulación del comprimido o la de la cápsula blanda durante 8 semanas, tras las cuales se administró al conjunto de todos los pacientes la formulación del comprimido una o dos veces al día durante el resto del estudio. Se administró a los pacientes emtricitabina con dosis de 200 mg una vez al día y tenofovir DF 300 mg una vez al día. En el protocolo se determinó que la no inferioridad de la administración una vez al día frente a la administración dos veces al día quedaba patente si el límite inferior del intervalo de confianza del 95 % para la diferencia de la proporción de individuos que respondían al tratamiento (una vez al día menos dos veces al día) excluía el -12 % en la semana 48. La media de edad de los pacientes incluidos en el estudio era de 39 años (intervalo: de 19 a 71); un 75 % era de raza blanca y un 78 % era de sexo masculino. El promedio del número de linfocitos T CD4+ en el momento inicial fue de 216 cél./mm³ (intervalo: de 20 a 775 cél./mm³) y la media de RNA del VIH-1 en plasma al inicio era de 5,0 log₁₀ copias/ml (intervalo: de 1,7 a 7,0 log₁₀ copias/ml).

Tabla 2

Respuesta virológica de los individuos del estudio en la semana 48 y en la semana 96						
	Semana 48			Semana 96		
	1 vez/día	2 veces/día	Diferencia [IC del 95 %]	1 vez/día	2 veces/día	Diferencia [IC del 95 %]
<u>NC=Fallo</u>	257/333 (77,2 %)	251/331 (75,8 %)	1,3 % [-5,1; 7,8]	216/333 (64,9%)	229/331 (69,2 %)	-4,3% [-11,5; 2,8]
<u>Datos observados</u>	257/295 (87,1 %)	250/280 (89,3 %)	-2,2 % [-7,4; 3,1]	216/247 (87,4 %)	229/248 (92,3 %)	-4,9 % [-10,2; 0,4]
Promedio del aumento del número de linfocitos T CD4+ (cél./mm ³) desde el valor inicial	186	198		238	254	

A lo largo de la semana 96, se obtuvieron resultados de pruebas de resistencia genotípica de 25 pacientes del grupo de toma 1 vez/día y de 26 pacientes del de 2 veces/día que tuvieron una respuesta virológica incompleta. En el grupo de toma 1 vez/día, ningún paciente manifestó resistencia al lopinavir y, en el

grupo de 2 veces/día, 1 paciente que ya presentaba una resistencia significativa al inhibidor de la proteasa al inicio, la manifestó también al lopinavir durante el estudio.

En un estudio de fase II de escala reducida (M97-720), también se observó una respuesta virológica sostenida al lopinavir/ritonavir (en combinación con inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosidos/nucleótidos) a lo largo de 360 semanas de tratamiento. En un principio, se trató con lopinavir/ritonavir a cien pacientes (incluidos 51 que recibían 400/100 mg dos veces al día y 49 que recibían o bien 200/100 mg dos veces al día o 400/200 mg dos veces al día) en el estudio. Posteriormente, todos los pacientes pasaron a recibir una dosis de 400/100 mg dos veces al día entre la semana 48 y la 72 en un diseño abierto. 39 pacientes (39 %) abandonaron el estudio; 16 (16 %) de estos abandonos se debieron a acontecimientos adversos, uno de los cuales se asoció a la muerte. 61 pacientes completaron el estudio (35 pacientes recibieron la dosis recomendada de 400/100 mg dos veces al día a lo largo de todo el estudio).

Tabla 3

Resultados en la semana 360: estudio M97-720	
	Lopinavir/ritonavir (N = 100)
ARN del VIH < 400 copias/ml	61%
ARN del VIH < 50 copias/ml	59%
Promedio del aumento del número de linfocitos T CD4+ (cél./mm ³) desde el valor inicial	501

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

Pacientes con tratamiento antirretroviral previo

El estudio M06-802 era abierto y aleatorizado; en él, se comparó la seguridad, la tolerabilidad y la actividad antirretrovírica de la pauta con lopinavir/ritonavir de 1 vez al día con de la de 2 veces al día en 599 individuos con cargas víricas detectables mientras recibían su tratamiento antirretrovírico de ese momento. Los pacientes no habían recibido tratamiento previo con lopinavir/ritonavir. Se les distribuyó al azar en una proporción 1:1 con el fin de que recibieran o bien lopinavir/ritonavir a dosis de 800/200 mg una vez al día (n.º = 300) o lopinavir/ritonavir a dosis de 400/100 mg dos veces al día (n.º = 299). A los pacientes se les administró al menos dos inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosidos/nucleótidos, cuya selección correspondía al investigador. La población incluida en el estudio había sido moderadamente tratada con IP en el pasado, ya que más de la mitad de los pacientes nunca antes había recibido tratamiento con IP hasta entonces y alrededor del 80 % de los pacientes presentaba una cepa vírica con menos de 3 mutaciones asociadas a los IP. La media de edad de los pacientes incluidos en el estudio era de 41 años (intervalo: de 21 a 73); un 51 % era de raza blanca y un 66 % de sexo masculino. El promedio del número de linfocitos T CD4+ era de 254 células/mm³ al inicio (intervalo: de 4 a 952 células/mm³) y el promedio de RNA del VIH-1 en plasma era de 4,3 log₁₀ copias/ml (intervalo: de 1,7 a 6,6 log₁₀ copias/ml). Alrededor del 85% de los pacientes tenían una carga viral de <100.000 copias/ml.

Tabla 4

Respuesta virológica de los individuos del estudio en la semana 48 del estudio 802			
	<u>1 vez/día</u>	<u>2 veces/día</u>	<u>Diferencia</u> <u>[IC del 95 %]</u>
NC= Fallo	171/300 (57 %)	161/299 (53,8 %)	3,2 % [-4,8%, 11,1%]
<u>Datos observados</u>	171/225 (76,0 %)	161/223 (72,2 %)	3,8 % [-4,3%, 11,9%]
Promedio del aumento del número de linfocitos T CD4+ (cél./mm ³) desde el valor inicial	135	122	

A lo largo de la semana 48, se obtuvieron resultados de pruebas de resistencia genotípica de 75 pacientes del grupo de toma 1 vez/día y de 75 pacientes del de 2 veces/día que tuvieron una respuesta virológica incompleta.

En el grupo de 1 vez/día, 6/75 (8 %) pacientes presentaron mutaciones primarias asociadas a los inhibidores de la proteasa (codones 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90), y del grupo 2 veces/día, las presentaron 12/77 (16 %).

Uso pediátrico

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

Tabla 5

Resultados en la semana 48: estudio M98-940		
	Sin tratamiento previo con antirretrovirales (N = 44)	Experiencia con antirretrovirales (N = 56)
ARN del VIH < 400 copias/ml	84%	75%
Promedio del aumento del número de linfocitos T CD4+ (cél./mm ³) desde el valor inicial	404	284

El ensayo KONCERT/PENTA 18 fue un estudio prospectivo multicéntrico, aleatorizado, abierto que evaluó el perfil farmacocinético, la eficacia y la seguridad de la administración de lopinavir/ritonavir en comprimidos de 100 mg/25 mg dosificados por peso dos veces al día frente a una vez al día, como parte del tratamiento antirretroviral combinado (TARc) en niños infectados por el VIH-1 que estaban en

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se han evaluado las propiedades farmacocinéticas de lopinavir administrado con ritonavir en adultos voluntarios sanos y en pacientes infectados por el VIH; no se han encontrado diferencias significativas entre los dos grupos. Lopinavir se metaboliza completamente por el CYP3A. Ritonavir inhibe el metabolismo de lopinavir, aumentando, por tanto, los niveles plasmáticos de lopinavir. A lo largo de todos los ensayos, la administración de lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día produjo unas concentraciones plasmáticas medias de lopinavir en el estado estacionario 15 a 20 veces mayores que las de ritonavir en pacientes infectados por VIH. Los niveles plasmáticos de ritonavir son menores del 7 % de los obtenidos con la dosis de 600 mg de ritonavir dos veces al día. La EC₅₀ antiviral de lopinavir *in vitro* es aproximadamente 10 veces menor que la de ritonavir. Por tanto, la actividad antiviral de lopinavir/ritonavir se debe a lopinavir.

Absorción

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

Efecto de los alimentos en la absorción oral

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

Distribución

En el estado estacionario, lopinavir se une aproximadamente en un 98 - 99 % a proteínas plasmáticas. Lopinavir se une a la alfa-1 glicoproteína ácida (AGA) y a la albúmina, aunque tiene una afinidad más alta por la AGA. En estado estacionario, la unión de lopinavir a proteínas plasmáticas permanece constante en

el rango de las concentraciones observadas con la dosis de 400/100 mg lopinavir/ritonavir dos veces al día y es similar entre voluntarios sanos y pacientes VIH-positivos.

Biotransformación

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

Eliminación

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

Administración una vez al día: se ha evaluado la farmacocinética de la administración de lopinavir/ritonavir una vez al día en individuos con infección por el VIH que nunca habían recibido tratamiento antirretrovírico. Se administró lopinavir/ritonavir con dosis de 800/200 mg en combinación con emtricitabina con dosis de 200 mg y tenofovir DF con dosis de 300 mg como parte de una pauta de administración una vez al día. La administración múltiple de lopinavir/ritonavir a dosis de 800/200 mg una vez al día durante 2 semanas sin restricción de comidas (n.º = 16) produjo una concentración plasmática pico (C_{máx}) media \pm DE de lopinavir de $14,8 \pm 3,5$ µg/ml, y tenía lugar al cabo de las 6 horas de la administración aproximadamente. La concentración valle media en equilibrio estable antes de la dosis de la mañana fue $5,5 \pm 5,4$ µg/ml. El AUC del lopinavir en un intervalo de 24 horas tuvo una media de $206,5 \pm 89,7$ µg h/ml.

En comparación con la pauta de dos veces al día, la de una vez al día se asoció a una disminución de los valores de C_{mín}/C_{valle} de entorno al 50 %.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Existen datos farmacocinéticos limitados en niños menores de 2 años. Se ha estudiado la farmacocinética de lopinavir/ritonavir 300/75 mg/m² dos veces al día y 230/57,5 mg/m² dos veces al día en un total de 53 pacientes pediátricos en un rango de edad de 6 meses a 12 años. Los valores de los parámetros farmacocinéticos, y medios de lopinavir en el estado estacionario fueron $72,6 \pm 31,1$ microgramos•h/ml para el AUC, $8,2 \pm 2,9$ para la C_{máx} y $3,4 \pm 2,1$ microgramos/ml para la C_{mín} después de la administración

de 230/57,5 mg/m² de lopinavir/ritonavir dos veces al día sin nevirapina (n=12) y 85,8 ± 36,9 microgramos•h/ml; 10,0 ± 3,3 y 3,6 ± 3,5 microgramos/ml, respectivamente, después de la administración de la combinación de 300/75 mg/m² de lopinavir/ritonavir dos veces al día con nevirapina (n=12). Con el régimen de 230/57,5 mg/m² dos veces al día sin nevirapina y el de 300/75 mg/m² dos veces al día con nevirapina se alcanzan unas concentraciones plasmáticas de lopinavir similares a las obtenidas en pacientes adultos que recibieron 400/100 mg dos veces al día sin nevirapina.

Sexo, origen étnico y edad

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

Embarazo y posparto

En un estudio farmacocinético abierto, 12 embarazadas con infección por el VIH que tenían un embarazo inferior a 20 semanas y que estaban bajo tratamiento antirretrovírico combinado recibieron inicialmente lopinavir/ritonavir con dosis de 400 mg/100 mg (dos comprimidos de 200/50 mg) dos veces al día hasta la semana 30 del embarazo. A las 30 semanas del embarazo, la dosis se incrementó a 500/125 mg (dos comprimidos de 200/50 mg más un comprimido de 100/25 mg) dos veces al día hasta que pasaron 2 semanas desde el posparto. Se determinaron las concentraciones plasmáticas de lopinavir durante cuatro periodos de 12 horas durante el segundo trimestre (20-24 semanas del embarazo), el tercer trimestre antes del aumento de dosis (30 semanas del embarazo), el tercer trimestre tras el aumento de dosis (32 semanas del embarazo) y en la 8 semana de posparto. El aumento de dosis no dio lugar a un aumento significativo de la concentración plasmática de lopinavir.

En otro estudio de farmacocinética abierto, recibieron lopinavir/ritonavir 19 embarazadas con infección por el VIH a dosis de 400/100 mg dos veces al día como parte de un tratamiento antirretrovírico combinado durante el embarazo y desde antes de la concepción.

Se recogió una serie de muestras de sangre antes de administrar la dosis (predosis) en periodos de 12 horas durante el trimestre 2, 3, en el momento del nacimiento y en las semanas 4-6 desde el posparto (en las mujeres que continuaron el tratamiento tras el parto) para un análisis farmacocinético de las concentraciones plasmáticas de lopinavir libres y totales.

En la Tabla 6 se recogen los datos farmacocinéticos de embarazadas con infección por el VIH-1 que recibieron comprimidos de lopinavir/ritonavir a dosis de 400/100 mg (ver sección 4.2).

Tabla 6

Promedio (%CV) de los parámetros farmacocinéticos de lopinavir en estado estacionario en embarazadas con infección por el VIH			
Parámetros farmacocinéticos	Trimestre 2 n = 17*	Trimestre 3 n = 23	Posparto n = 17**
AUC ₀₋₁₂ µg•h/ml	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
C _{max}	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
C _{predosis} µg /ml	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 para C _{max}			
** n = 16 para C _{predosis}			

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

En perros se han observado ondas U prominentes en el electrocardiograma, asociadas a una prolongación del intervalo PR y bradicardia. Se cree que estos efectos se deben a trastornos electrolíticos. La relevancia clínica de estos datos preclínicos es desconocida.

Sin embargo, no se pueden descartar potenciales efectos cardíacos de este medicamento en humanos (ver las secciones 4.4 y 4.8).

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Laurato de sorbitán

Sílice, coloidal anhidra

Copovidona

Fumarato estearil de sodio

Cubierta pelicular

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol

Hidroxipropilcelulosa

Talco

Sílice, coloidal anhidra

Polisorbato 80

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Período de validez

3 años

Frasco de HDPE: Usar en un plazo de 120 días tras la primera apertura.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de almacenamiento.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

Envase de blísteres OPA/Al/PVC-aluminio. El tamaño del envase está disponible en:

- 60 (2 cajas de 30 o 2 cajas de 30x1 unidosis) comprimidos recubiertos con película.

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapón de rosca de polipropileno blanco opaco con sello por inducción de aluminio y desecante. El tamaño del envase está disponible en:

- 1 frasco de 60 comprimidos recubiertos con película.

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg comprimidos recubiertos con película

Envase de blísteres OPA/Al/PVC-aluminio. El tamaño del envase está disponible en:

- 120 (4 cajas de 30 o 4 cajas de 30x1 unidosis) o 360 (12 cajas de 30) comprimidos recubiertos con película.

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapón de rosca de polipropileno blanco opaco con sello por inducción de aluminio y desecante. El tamaño del envase está disponible en:

- 1 frasco de 120 comprimidos recubiertos con película.
- Envase múltiple de 360 (3 frascos de 120) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación.

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan SAS
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francia

8. NÚMEROS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1067/001
EU/1/15/1067/002
EU/1/15/1067/003
EU/1/15/1067/004
EU/1/15/1067/005
EU/1/15/1067/006
EU/1/15/1067/007
EU/1/15/1067/008

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

Fecha de la primera autorización: 14 enero 2016

Fecha de de la renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

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

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Hungria

McDermott Laboratories Limited bajo el nombre comercial de Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublín 13
Irlanda

Mylan B.V.
Dieselweg 25, 3752 Bunschoten
Países Bajos

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a receta médica (véase el Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- Informes periódicos de seguridad (IPSS)

Los requerimientos para la presentación de los IPSS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión Europea (lista EURD) prevista en el artículo 107 quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o

como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE EXTERNO DE BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg comprimidos recubiertos con película EFG
lopinavir/ritonavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

120 (4 cajas de 30) comprimidos recubiertos con película
120 x 1 (4 cajas de 30x1) comprimidos recubiertos con película
360 (12 cajas de 30) comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

Mylan SAS
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1067/004
EU/1/15/1067/006
EU/1/15/1067/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE INTERNO DE BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg comprimidos recubiertos con película EFG
lopinavir/ritonavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

30 comprimidos recubiertos con película

30 x 1 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

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

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

Mylan SAS
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1067/004: 120 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1067/006: 120 x 1 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1067/005: 360 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg comprimidos recubiertos con película EFG
lopinavir/ritonavir

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan SAS

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA (FRASCO)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg comprimidos recubiertos con película EFG
lopinavir/ritonavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

120 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

No ingerir el desecante.

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

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Tras la primera apertura del envase, utilizar el producto en un plazo de 120 días.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

Mylan SAS
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1067/008

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE EXTERNO DEL ENVASE MÚLTIPLE DE FRASCOS (CON BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg comprimidos recubiertos con película EFG
lopinavir/ritonavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

Envase múltiple: 360 (3 frascos de 120) comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

No ingerir el secante.

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

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Tras la primera apertura del envase, utilizar el producto en un plazo de 120 días

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

Mylan SAS
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1067/007

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE INTERNO DEL ENVASE MÚLTIPLE DE FRASCOS (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg comprimidos recubiertos con película EFG
lopinavir/ritonavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

120 comprimidos recubiertos con película

Componente de un Envase múltiple, no puede venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

No ingerir el secante.

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

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Tras la primera apertura del envase , utilizar el producto en un plazo de 120 días

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

Mylan SAS
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1067/007

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DE FRASCOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg comprimidos recubiertos con película EFG
lopinavir/ritonavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

120 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Tras la primera apertura del envase , utilizar el producto en un plazo de 120 días.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

Mylan SAS
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1067/007

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

No procede.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

No procede.

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE EXTERNO DE BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg comprimidos recubiertos con película EFG
lopinavir/ritonavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

60 (2 envases de 30) comprimidos recubiertos con película
60x1 (2 envases de 30x1) comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

Mylan SAS
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1067/001
EU/1/15/1067/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE INTERNO DE BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG
lopinavir/ritonavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

30 comprimidos recubiertos con película
30x1 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

Mylan SAS
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1067/001 – 60 comprimidos con película
EU/1/15/1067/002 – 60x1 comprimidos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG
lopinavir/ritonavir

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan SAS

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA (FRASCO)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG
lopinavir/ritonavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

60 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

No ingerir el secante.

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

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Tras la primera apertura del envase , utilizar el producto en un plazo de 120 días.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

Mylan SAS
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1067/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Lopinavir/ritonavir mylan 100 mg/25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG
lopinavir/ritonavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

60 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Tras la primera apertura del envase , utilizar el producto en un plazo de 120 días.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

Mylan SAS
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1067/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

No procede.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

No procede.

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg comprimidos recubiertos con película EFG lopinavir/ritonavir

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted o para su hijo.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted o a su hijo y no debe dársele a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Lopinavir/Ritonavir Mylan y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que usted o su hijo tomen Lopinavir/Ritonavir Mylan
3. Cómo tomar Lopinavir/Ritonavir Mylan
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Lopinavir/Ritonavir Mylan
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Lopinavir/Ritonavir Mylan y para qué se utiliza

- Su médico le ha recetado lopinavir/ritonavir para ayudar a controlar su infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Esto es posible ya que lopinavir/ritonavir actúa impidiendo que la infección se extienda rápidamente.
- Lopinavir/Ritonavir Mylan no cura la infección por VIH ni el SIDA.
- Lopinavir/ritonavir se utiliza en niños de 2 años o mayores en adolescentes y adultos infectados con el VIH, el virus causante del SIDA.
- Lopinavir/ritonavir contiene los principios activos lopinavir y ritonavir. Lopinavir/ritonavir es un medicamento antirretroviral que pertenece al grupo de los llamados inhibidores de la proteasa.
- Lopinavir/ritonavir se receta para el uso en combinación con otros medicamentos antivirales. Su médico le informará y decidirá qué medicamentos son mejores en su caso.

2. Qué necesita saber antes de que usted o su hijo tomen Lopinavir/Ritonavir Mylan

No tome Lopinavir/Ritonavir Mylan si:

- Es alérgico a lopinavir, a ritonavir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Tiene problemas graves de hígado.

No tome Lopinavir/Ritonavir Mylan con ninguno de los siguientes medicamentos:

- astemizol o terfenadina (normalmente utilizados para tratar los síntomas de la alergia – estos medicamentos pueden no requerir receta médica);
- midazolam oral (tomado por la boca), triazolam (usados para aliviar la ansiedad y/o los problemas del sueño);

- pimozida (usado para tratar la esquizofrenia);
- quetiapina (utilizado para tratar la esquizofrenia, el trastorno bipolar y el trastorno depresivo mayor);
- lurasidona (utilizado para tratar la depresión);
- ranolazina (utilizado para tratar el dolor crónico en el pecho [angina de pecho]);
- cisaprida (usado para aliviar ciertos problemas de estómago);
- ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina (usados para tratar los dolores de cabeza);
- amiodarona, dronedarona (usados para tratar alteraciones del ritmo cardiaco);
- lovastatina, simvastatina (usadas para disminuir el colesterol en sangre);
- lomitapida (usado para disminuir el colesterol en sangre);
- alfuzosina (usada en hombres para tratar los síntomas del agrandamiento de próstata (hiperplasia prostática benigna (HPB)));
- ácido fusídico (usado para tratar infecciones de la piel causadas por la bacteria *Staphylococcus* como impétigo y dermatitis infectada. El ácido fusídico se usa también para tratar infecciones a largo plazo de los huesos y las articulaciones llevadas bajo supervisión médica (ver **Uso de Lopinavir/Ritonavir Mylan con otros medicamentos**);
- colchicina (medicamento utilizado para tratar la gota). Si usted tiene problemas de hígado o riñón (ver sección **Uso de Lopinavir/Ritonavir Mylan con otros medicamentos**);
- elbasvir/grazoprevir (usado para tratar el virus de la hepatitis C [VHC] crónica);
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir (usado para tratar el virus de la hepatitis C [VHC] crónica);
- neratinib (utilizado para tratar el cáncer de mama);
- avanafilo o vardenafilo (utilizado para tratar la impotencia);
- sildenafil usado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar (presión arterial elevada en la arteria pulmonar). Se puede usar sildenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil bajo supervisión médica (ver sección **Toma de Lopinavir/Ritonavir Mylan con otros medicamentos**);
- productos que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Para más información sobre otros medicamentos que requieren precauciones especiales **consulte a continuación la lista de medicamentos incluida en “Uso de Lopinavir/Ritonavir Mylan con otros medicamentos”**.

Si actualmente está tomando cualquiera de estos medicamentos, consulte a su médico por si es necesario cambiar su tratamiento de las otras patologías o su tratamiento antirretroviral.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Lopinavir/Ritonavir Mylan.

Información importante

- Las personas que toman lopinavir/ritonavir pueden aún desarrollar infecciones u otras enfermedades asociadas con el VIH y el SIDA. Por lo tanto, es importante que permanezca bajo la supervisión de su médico mientras está tomando lopinavir/ritonavir.
- A pesar de que el tratamiento antirretroviral efectivo reduzca el riesgo de transmisión, **mientras esté tomando este medicamento aun puede transmitir el VIH a los demás**. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para evitar infectar a otras personas.

Informe a su médico si usted o su hijo padece o ha padecido

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

Informe a su médico si usted o su hijo sufre

- Náuseas, vómitos, dolor abdominal, dificultad para respirar y debilidad grave de los músculos en las piernas y en los brazos, ya que estos pueden ser síntomas de niveles de ácido láctico incrementado.
- Sed, orina frecuente, visión borrosa o pérdida de peso, ya que esto puede ser indicativo de elevados niveles de azúcar en sangre.
- Náuseas, vómitos, dolor abdominal ya que grandes aumentos en la cantidad de triglicéridos (grasas en sangre) se consideran un factor de riesgo para la pancreatitis (inflamación del páncreas) y los síntomas descritos pueden sugerir esta condición.
- En algunos pacientes con infección por VIH avanzada y antecedentes de infecciones oportunistas, se pueden presentar signos y síntomas de inflamación de infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento anti-VIH. Se cree que estos síntomas son debidos a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, permitiéndole combatir infecciones que estaban presentes sin síntomas aparentes.
Además de las infecciones oportunistas, puede sufrir también trastornos autoinmunes (un problema que ocurre cuando el sistema inmune ataca el tejido de un cuerpo sano) después de que empiece a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunes pueden aparecer varios meses después del comienzo del tratamiento. Si usted observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como debilidad muscular, debilidad que empieza por las manos y los pies y que va subiendo por el tronco, palpitaciones, temblor o hiperactividad, por favor informe a su médico de inmediato para buscar el tratamiento necesario.
- **Rigidez en las articulaciones, dolor y molestias** (especialmente en cadera, rodilla y hombro) y dificultad de movimiento, ya que algunos pacientes que toman estos medicamentos pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte del tejido óseo provocada por la pérdida de aporte de sangre al hueso). Entre los numerosos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad se encuentran la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunodepresión grave (disminución en la actividad del sistema inmune) y el índice de masa corporal elevado.
- **Dolor muscular**, molestias o debilidad, particularmente en combinación con estos medicamentos. En raras ocasiones estas alteraciones musculares han sido graves.
- Síntomas de mareo, sensación de mareo, desmayos o sensación de latidos anormales del corazón. Lopinavir/ritonavir puede provocar cambios en el ritmo cardíaco y la actividad eléctrica de su corazón. Estos cambios pueden verse en un ECG (electrocardiograma).

Uso de Lopinavir/Ritonavir Mylan con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si usted o su hijo está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

- antibióticos (ej. rifampicina, rifabutin, claritromicina);
- medicamentos anticancerígenos (ej. abemaciclib, afatinib, apalutamida, ceritinib, encorafenib, ibrutinib, venetoclax, la mayoría de los inhibidores de la tirosina quinasa como dasatinib y nilotinib, y también la vincristina y la vinblastina);

- anticoagulante (ej. warfarina, rivaroxaban, vorapaxar);
- antidepresivos (ej. trazodona, bupropión);
- medicamentos antiepilépticos (ej. carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, lamotrigina y valproato);
- medicamentos para tratar infecciones por hongos (ej. ketoconazol, itraconazol, voriconazol);
- medicamentos contra la gota (ej. colchicina). Usted no debe tomar Lopinavir/Ritonavir Mylan con colchicina si tiene problemas de hígado o riñón (ver también “**No tome Lopinavir/Ritonavir Mylan**” más arriba);
- medicamentos para tratar la tuberculosis (ej. bedaquilina, delamanida);
- medicamentos antivirales usados en el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) en adultos (ej. glecaprevir/pibrentasvir, y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir);
- medicamentos para la disfunción eréctil (ej. sildenafil y tadalafilo);
- ácido fusídico usado en el tratamiento a largo plazo de infecciones de los huesos y las articulaciones (ej. osteomielitis);
- medicamentos para el corazón incluyendo:
 - digoxina;
 - antagonistas de los canales del calcio (ej. felodipino, nifedipino, nicardapino);
 - medicamentos usados para corregir el ritmo cardíaco (ej. bepridil, lidocaina sistémica, quinidina);
- antagonista HIV CCR5 (ej. maraviroc);
- inhibidor integrasa HIV-1 (ej. raltegravir);
- levotiroxina (utilizada para tratar problemas de tiroides);
- medicamentos utilizados para disminuir el colesterol en sangre (ej. atorvastatina, lovastatina, rosuvastatina o simvastatina);
- medicamentos usados para tratar el asma y otros problemas relacionados con los pulmones, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (ej. salmeterol);
- medicamentos usados para tratar la hipertensión pulmonar arterial (alta presión sanguínea en la arteria pulmonar) (ej. bosentan, riociguat, sildenafil, tadalafilo);
- medicamentos que afectan al sistema inmunológico (ej. ciclosporina, sirolimus (rapamicina), tacrolimus);
- medicamentos usados para dejar de fumar (ej. bupropión);
- analgésicos (ej. fentanilo);
- medicamentos similares a la morfina (ej. metadona);
- inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INNTIs) (ej. efavirenz, nevirapina);
- anticonceptivos orales o uso de parches anticonceptivos para evitar el embarazo (ver sección “**Anticonceptivos**” más abajo);
- inhibidores de la proteasa (ej. fosamprenavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, tripanavir);
- sedantes (ej. midazolam inyectable);
- esteroides (ej. budesonida, dexametasona, propionato de fluticasona, etinilestradiol, triamcinolona).

Para más información sobre otros medicamentos que no debe tomar si está tomando lopinavir/ritonavir **consulte la lista de medicamentos anterior incluida en “No tome Lopinavir/Ritonavir Mylan con ninguno de los siguientes medicamentos”.**

Informe a su médico o farmacéutico si usted o su hijo está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

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

- **No tome lopinavir/ritonavir** si está tomando actualmente avanafilo o vardenafilo.

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

Anticonceptivos

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

Embarazo y lactancia

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

Conducción y uso de máquinas

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

Lopinavir/Ritonavir Mylan contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Lopinavir/Ritonavir Mylan

Es importante que los comprimidos de Lopinavir/Ritonavir Mylan se traguen enteros y no se mastiquen, rompan o trituren. Para los pacientes con dificultad para tragar los comprimidos, consultar si hay disponibilidad de fórmulas más adecuadas.

Tome siempre lopinavir/ritonavir tal y como le ha recetado su médico. Consulte con su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Cómo y cuándo tomar Lopinavir/Ritonavir Mylan

Uso en adultos

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

Uso en niños

- Para niños, su médico decidirá la dosis correcta (número de comprimidos) según el peso y la altura del niño.
- Lopinavir/ritonavir comprimidos puede tomarse con o sin alimentos.

Lopinavir/ritonavir también está disponible en comprimidos recubiertos con película 100 mg/25 mg.

Si usted o su hijo toma más Lopinavir/Ritonavir Mylan del que debe

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

Si usted o su hijo olvidó tomar Lopinavir/Ritonavir Mylan

Si está tomando lopinavir/ritonavir dos veces al día

- Si se da cuenta de que ha olvidado tomar una dosis dentro de las 6 horas desde la hora habitual de su toma, tómela tan pronto como le sea posible y después continúe con la dosificación normal, tomando la siguiente dosis a la hora que le corresponda, tal y como le ha recetado su médico.
- Si han pasado más de 6 horas desde la hora habitual de su toma de dosis, no tome la dosis olvidada. Tome la siguiente dosis a su hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si está tomando lopinavir/ritonavir una vez al día

- Si se da cuenta de que ha olvidado tomar una dosis dentro de las 12 horas desde la hora habitual de su toma, tómela tan pronto como le sea posible y después continúe con la dosificación normal a la hora que corresponda tal y como le ha recetado su médico.
- Si han pasado más de 12 horas desde la hora habitual de su toma de dosis, no tome la dosis olvidada. Tome la siguiente dosis a su hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si usted o su hijo deja de tomar Lopinavir/Ritonavir Mylan

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

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, lopinavir/ritonavir puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Es difícil distinguir entre los efectos adversos producidos por lopinavir/ritonavir y los de otros medicamentos que esté tomando al mismo tiempo o los derivados de las complicaciones de la infección por VIH.

Durante el tratamiento del VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces a los medicamentos para el VIH por sí mismos. Su médico le controlará estos cambios.

Los siguientes efectos adversos han sido notificados por pacientes que tomaron este medicamento.

Debe informar a su médico rápidamente sobre estos o cualquier otro síntoma. Acuda al médico si persisten o empeoran.

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- diarrea;
- náuseas;
- infección del tracto respiratorio superior.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- inflamación del páncreas;
- vómitos, aumento de tamaño del abdomen, dolor en la zona superior e inferior del estómago, flatulencias pasajeras, indigestión, disminución del apetito, reflujo desde su estómago a su esófago que puede causar dolor;
- **informe a su médico** si experimenta náuseas, vómitos o dolor abdominal, ya que estos pueden ser síntomas de pancreatitis (inflamación del páncreas).
- hinchazón o inflamación del estómago, intestino y colon;
- aumento de sus niveles de colesterol en sangre, aumento de sus niveles de triglicéridos (un tipo de grasa) en sangre, tensión alta;
- descenso de la capacidad del cuerpo para metabolizar azúcar como la diabetes mellitus, pérdida de peso;

- número bajo de glóbulos rojos, número bajo de glóbulos blancos que suelen emplearse para combatir las infecciones;
- erupción, eczema, acumulación de escamas de piel grasa;
- mareo, ansiedad, dificultad para dormir;
- sensación de cansancio, pérdida de fuerzas y energía, dolor de cabeza incluyendo migraña;
- hemorroides;
- inflamación del hígado y aumento de las enzimas hepáticas;
- reacciones alérgicas incluyendo urticaria e inflamación en la boca;
- infección del tracto respiratorio inferior;
- aumento de los nódulos linfáticos;
- impotencia, flujo menstrual anormalmente fuerte o prolongado o falta de menstruación,
- problemas musculares como debilidad muscular y espasmos, dolor en las articulaciones, músculos y espalda;
- daño en los nervios del sistema nervioso periférico;
- sudores nocturnos, picores, sarpullido incluyendo bultos elevados en la piel, infección de la piel, inflamación de la piel o de los poros capilares, acumulación de fluido en las células y tejidos.

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- sueños anormales;
- pérdida o cambio del sentido del gusto;
- pérdida de pelo;
- una alteración de su electrocardiograma (ECG) llamada bloqueo auriculoventricular;
- acumulación de plaquetas en las arterias que puede llevar a un ataque cardíaco y accidente cerebrovascular;
- inflamación de los vasos y capilares sanguíneos;
- inflamación del conducto biliar;
- sacudidas incontrolables del cuerpo;
- estreñimiento;
- inflamación de las venas relacionada con un coágulo en la sangre;
- sequedad de boca;
- incapacidad para controlar los esfínteres;
- inflamación de la primera sección del intestino delgado justo después del estómago, herida o úlcera en el tracto digestivo, sangrado del tracto intestinal o recto;
- glóbulos rojos en la orina;
- amarilleamiento de la piel o del blanco de los ojos (ictericia);
- depósitos de grasa en el hígado, aumento del tamaño del hígado;
- falta de funcionalidad testicular;
- afloramiento repentino de los síntomas relacionados con una infección inactiva en su cuerpo (reconstitución inmune);
- aumento del apetito;
- aumento anormal del nivel de bilirrubina (un pigmento producido por la rotura de glóbulos rojos) en sangre;
- descenso del deseo sexual;
- inflamación del riñón;
- muerte de los huesos causada por un pobre suministro sanguíneo en la zona;
- llagas o úlceras bucales, inflamación del estómago y del intestino;
- fallo renal;
- rotura de las fibras musculares que ocasiona la liberación de los contenidos de dichas fibras (mioglobina) en el torrente sanguíneo;
- un sonido en un oído o en ambos oídos, como zumbidos, pitidos o silbidos;

- temblor;
- cierre anormal de una de las válvulas (válvula tricúspide del corazón);
- vértigo (sensación de girar);
- trastorno ocular, visión anormal;
- aumento de peso.

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas

- erupciones en la piel y ampollas graves o potencialmente mortales (síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme).

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

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Lopinavir/Ritonavir Mylan

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

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

En el caso de los envases de plástico, utilice el medicamento en un plazo de 120 días tras la apertura inicial.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Lopinavir/Ritonavir Mylan

- Los principios activos son lopinavir y ritonavir.
- Los demás componentes son laurato de sorbitán, sílice coloidal anhidra, copovidona, fumarato estearil de sodio, hipromelosa, dióxido de titanio (E171), macrogol, hidroxipropilcelulosa, talco, polisorbato 80.

Aspecto de Lopinavir/Ritonavir Mylan y contenido del envase

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos de color blanco, recubiertos con película, ovalados, biconvexos, con borde biselado y marcados con "MLR3" en una cara y lisos por la otra.

Están disponibles en envases múltiples de blísteres de 120, 120x1 (4 cajas de 30 o 30x1) o 360 (12 cajas de 30) comprimidos recubiertos con película y en frascos de plástico (que contienen secante que no debe ingerirse) de 120 comprimidos recubiertos con película y en un envase múltiple que contiene 360 (3 frascos de 120) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Mylan SAS
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francia

Responsable de la fabricación

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Hungria

McDermott Laboratories Limited bajo el nombre comercial de Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublín 13
Irlanda

Mylan B.V.
Dieselweg 25, 3752 LB Bunschoten
Países Bajos

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

BGP Products UAB
Tel: 370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tel: + 32 02 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Mylan Healthcare CZ
Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Mylan Denmark ApS
Tel: +45 28 11 69 32

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filial
Tel: 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
Tel: + 34 900 102 712

France

Mylan S.A.S
Tel: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan EPD d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 (0) 87 1694982

Ísland

Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7723

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Mylan Healthcare Norge AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Mylan s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Mylan Finland OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

Latvija

Mylan Healthcare SIA

Tel: 371 676 055 80

United Kingdom

Generics [UK] Ltd

Tel: +44 1707 853000

Fecha de la última revisión de este prospecto

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Prospecto: información para el usuario

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG lopinavir/ritonavir

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento porque contiene información importante para usted o para su hijo.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted o a su hijo y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Lopinavir/Ritonavir Mylan y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que usted o su hijo tomen Lopinavir/Ritonavir Mylan
3. Cómo tomar Lopinavir/Ritonavir Mylan
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Lopinavir/Ritonavir Mylan
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Lopinavir/Ritonavir Mylan y para qué se utiliza

- Su médico le ha recetado lopinavir/ritonavir para ayudar a controlar su infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Esto es posible ya que lopinavir/ritonavir actúa impidiendo que la infección se extienda rápidamente.
- Lopinavir/Ritonavir Mylan no cura la infección por VIH ni el SIDA
- Lopinavir/ritonavir se utiliza en niños de 2 años o mayores en adolescentes y adultos infectados con el VIH, el virus causante del SIDA.
- Lopinavir/ritonavir contiene los principios activos lopinavir y ritonavir. Lopinavir/ritonavir es un medicamento antirretroviral que pertenece al grupo de los llamados inhibidores de la proteasa.
- Lopinavir/ritonavir se receta para el uso en combinación con otros medicamentos antivirales. Su médico le informará y decidirá qué medicamentos son mejores en su caso.

2. Qué necesita saber antes de que usted o su hijo tomen Lopinavir/Ritonavir Mylan

No tome Lopinavir/Ritonavir Mylan si:

- Es alérgico a lopinavir, a ritonavir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Tiene problemas graves de hígado.

No tome Lopinavir/Ritonavir Mylan con ninguno de los siguientes medicamentos:

- astemizol o terfenadina (normalmente utilizados para tratar los síntomas de la alergia – estos medicamentos pueden no requerir receta médica);
- midazolam oral (tomado por la boca), triazolam (usados para aliviar la ansiedad y/o los problemas del sueño);

- pimozida (usado para tratar la esquizofrenia);
- quetiapina (utilizado para tratar la esquizofrenia, el trastorno bipolar y el trastorno depresivo mayor);
- lurasidona (utilizado para tratar la depresión);
- ranolazina (utilizado para tratar el dolor crónico en el pecho [angina de pecho]);
- cisaprida (usado para aliviar ciertos problemas de estómago);
- ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina (usados para tratar los dolores de cabeza);
- amiodarona, dronedarona (usados para tratar alteraciones del ritmo cardiaco);
- lovastatina, simvastatina (usadas para disminuir el colesterol en sangre);
- lomitapida (usado para disminuir el colesterol en sangre);
- alfuzosina (usada en hombres para tratar los síntomas del agrandamiento de próstata (hiperplasia prostática benigna (HPB)));
- ácido fusídico (usado para tratar infecciones de la piel causadas por la bacteria *Staphylococcus* como impétigo y dermatitis infectada. El ácido fusídico se usa también para tratar infecciones a largo plazo de los huesos y las articulaciones llevadas bajo supervisión médica (ver **Uso de Lopinavir/Ritonavir Mylan con otros medicamentos**);
- colchicina (medicamento utilizado para tratar la gota). Si usted tiene problemas de hígado o riñón (ver sección **Uso de Lopinavir/Ritonavir Mylan con otros medicamentos**);
- elbasvir/grazoprevir (usado para tratar el virus de la hepatitis C [VHC] crónica);
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir (usado para tratar el virus de la hepatitis C [VHC] crónica);
- neratinib (utilizado para tratar el cáncer de mama);
- avanafilo o vardenafilo (utilizado para tratar la impotencia);
- sildenafil usado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar (presión arterial elevada en la arteria pulmonar). Se puede usar el sildenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil bajo supervisión médica (ver **Toma de Lopinavir/Ritonavir Mylan con otros medicamentos**);
- productos que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Para más información sobre otros medicamentos que requieren precauciones especiales **consulte a continuación la lista de medicamentos incluida en “Uso de Lopinavir/Ritonavir Mylan con otros medicamentos”**.

Si actualmente está tomando cualquiera de estos medicamentos, consulte a su médico por si es necesario cambiar su tratamiento de las otras patologías o su tratamiento antirretroviral.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Lopinavir/Ritonavir Mylan.

Información importante

- Las personas que toman lopinavir/ritonavir pueden aún desarrollar infecciones u otras enfermedades asociadas con el VIH y el SIDA. Por lo tanto, es importante que permanezca bajo la supervisión de su médico mientras está tomando lopinavir/ritonavir.
- A pesar de que el tratamiento antiviral efectivo reduzca el riesgo transmisión, **mientras esté tomando este medicamento aun puede transmitir el VIH a los demás**.. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para evitar infectar a otras personas..

Informe a su médico si usted o su hijo padece o ha padecido

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

Informe a su médico si usted o su hijo sufre

- náuseas, vómitos, dolor abdominal, dificultad para respirar y debilidad grave de los músculos en las piernas y en los brazos, ya que estos pueden ser síntomas de niveles de ácido láctico incrementado.
- Sed, orina frecuente, visión borrosa o pérdida de peso, ya que esto puede ser indicativo de elevados niveles de azúcar en sangre.
- Náuseas, vómitos, dolor abdominal ya que grandes aumentos en la cantidad de triglicéridos (grasas en sangre) se consideran un factor de riesgo para la pancreatitis (inflamación del páncreas) y los síntomas descritos pueden sugerir esta condición.
- En algunos pacientes con infección por VIH avanzada y antecedentes de infecciones oportunistas, se pueden presentar signos y síntomas de inflamación de infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento anti-VIH. Se cree que estos síntomas son debidos a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, permitiéndole combatir infecciones que estaban presentes sin síntomas aparentes.
Además de las infecciones oportunistas, puede sufrir también trastornos autoinmunes (un problema que ocurre cuando el sistema inmune ataca el tejido de un cuerpo sano) después de que empiece a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunes pueden aparecer varios meses después del comienzo del tratamiento. Si usted observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como debilidad muscular, debilidad que empieza por las manos y los pies y que va subiendo por el tronco, palpitaciones, temblor o hiperactividad, por favor informe a su médico de inmediato para buscar el tratamiento necesario.
- **Rigidez en las articulaciones, dolor y molestias** (especialmente en cadera, rodilla y hombro) y dificultad de movimiento, ya que algunos pacientes que toman estos medicamentos pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte del tejido óseo provocada por la pérdida de aporte de sangre al hueso). Entre los numerosos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad se encuentran la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de corticosteroides, el consumo de etanol, la inmunodepresión grave (disminución en la actividad del sistema inmune) y el índice de masa corporal elevado.
- **Dolor muscular**, molestias o dolor, particularmente en combinación con estos medicamentos. En raras ocasiones estas alteraciones musculares han sido graves.
- Síntomas de mareo, sensación de mareo, desmayos o sensación de latidos anormales del corazón. Lopinavir/ritonavir puede provocar cambios en el ritmo cardíaco y la actividad eléctrica de su corazón. Estos cambios pueden verse en un ECG (electrocardiograma).

Uso de Lopinavir/Ritonavir Mylan con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si usted o su hijo está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

- antibióticos (ej. rifampicina, rifabutina, claritromicina);
- medicamentos anticancerígenos (ej. abemaciclib, afatinib, apalutamida, ceritinib, encorafenib, ibrutinib, venetoclax, la mayoría de los inhibidores de la tirosina quinasa como dasatinib y nilotinib, y también la vincristina y la vinblastina);

- anticoagulantes (ej. warfarina, rivaroxaban, vorapaxar);
- antidepresivos (ej. trazodona, bupropión);
- medicamentos antiepilépticos (ej. carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, lamotrigina y valproato);
- medicamentos para tratar infecciones por hongos (ej. ketoconazol, itraconazol, voriconazol);
- medicamentos contra la gota (ej. colchicina). Usted no debe tomar Lopinavir/Ritonavir Mylan con colchicina si tiene problemas de hígado o riñón (ver también “**No tome Lopinavir/Ritonavir Mylan**” más arriba);
- medicamentos para tratar la tuberculosis (ej. bedaquilina, delamanida);
- medicamentos antivirales usados en el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) en adultos (ej. glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir);
- medicamentos para la disfunción eréctil (ej. sildenafilo y tadalafilo);
- ácido fusídico usado en el tratamiento a largo plazo de infecciones de los huesos y las articulaciones (ej. osteomielitis);
- medicamentos para el corazón incluyendo:
 - digoxina;
 - antagonistas de los canales del calcio (ej. felodipino, nifedipino, nicardapino);
 - medicamentos usados para corregir el ritmo cardíaco (ej. bepridil, lidocaina sistémica, quinidina);
- antagonista HIV CCR5 (ej. maraviroc);
- inhibidor integrasa HIV-1 (ej. raltegravir);
- levotiroxina (utilizada para tratar problemas de tiroides);
- medicamentos utilizados para disminuir el colesterol en sangre (ej. atorvastatina, lovastatina, rosuvastatina o simvastatina);
- medicamentos usados para tratar el asma y otros problemas relacionados con los pulmones, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (ej. salmeterol);
- medicamentos usados para tratar la hipertensión pulmonar arterial (alta presión sanguínea en la arteria pulmonar) (por ejemplo, bosentan, riociguat, sildenafilo, tadalafilo);
- medicamentos que afectan al sistema inmunológico (ej. ciclosporina, sirolimus (rapamicina), tacrolimus);
- medicamentos usados para dejar de fumar (ej. bupropión);
- analgésicos (ej. fentanilo);
- medicamentos similares a la morfina (ej. metadona);
- inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INNTIs) (ej. efavirenz, nevirapina);
- anticonceptivos orales o uso de parches anticonceptivos para evitar el embarazo (ver sección “**Anticonceptivos**” más abajo);
- inhibidores de la proteasa (ej. fosamprenavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, tripanavir);
- sedantes (ej. midazolam inyectable);
- esteroides (ej. budesonida, dexametasona, propionato de fluticasona, etinilestradiol, triamcinolona).

Para más información sobre otros medicamentos que no debe tomar si está tomando lopinavir/ritonavir **consulte la lista de medicamentos anterior incluida en “No tome Lopinavir/Ritonavir Mylan con ninguno de los siguientes medicamentos”.**

Informe a su médico o farmacéutico si usted o su hijo está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

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

- **No tome lopinavir/ritonavir** si está tomando actualmente avanafilo o vardenafilo.

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

Anticonceptivos

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

Embarazo y lactancia

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

Conducción y uso de máquinas

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

Lopinavir/Ritonavir Mylan contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Lopinavir/Ritonavir Mylan

Es importante que los comprimidos de lopinavir/ritonavir se traguen enteros y no se mastiquen, rompan o trituren. Para los pacientes con dificultad para tragar los comprimidos, consultar si hay disponibilidad de fórmulas más adecuadas.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, pregunte a su médico o farmacéutico.

Cómo y cuándo tomar Lopinavir/Ritonavir Mylan

Uso en adultos

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

Uso en niños de 2 años de edad o mayores

- Para niños, su médico decidirá la dosis correcta (número de comprimidos) según el peso y la altura del niño.
- Lopinavir/ritonavir comprimidos puede tomarse con o sin alimentos.

Lopinavir/ritonavir también se presenta en forma de comprimidos recubiertos con película de 200 mg/50 mg. Es posible que otras formas de este medicamento sean más idóneas para los niños; pregunte a su médico o farmacéutico.

Si usted o su hijo toma más Lopinavir/Ritonavir Mylan del que debe

- Si se da cuenta que ha tomado más lopinavir/ritonavir de lo indicado, informe a su médico inmediatamente.
- Si no puede contactar con su médico, acuda al hospital.

Si usted o su hijo olvidó tomar Lopinavir/Ritonavir Mylan

Si está tomando lopinavir/ritonavir dos veces al día

- Si se da cuenta de que ha olvidado tomar una dosis dentro de las 6 horas desde la hora habitual de su toma, tómela tan pronto como le sea posible y después continúe con la dosificación normal tomando la siguiente dosis a la hora que le corresponda tal y como le ha recetado su médico.
- Si han pasado más de 6 horas desde la hora habitual de su toma de dosis, no tome la dosis olvidada. Tome la siguiente dosis a su hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si está tomando lopinavir/ritonavir una vez al día

- Si se da cuenta de que ha olvidado tomar una dosis dentro de las 12 horas desde la hora habitual de su toma, tómela tan pronto como le sea posible y después continúe con la dosificación normal a la hora que corresponda tal y como le ha recetado su médico.
- Si han pasado más de 12 horas desde la hora habitual de su toma de dosis, no tome la dosis olvidada. Tome la siguiente dosis a su hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si usted o su hijo deja de tomar Lopinavir/ritonavir Mylan

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

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, lopinavir/ritonavir puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Es difícil distinguir entre los efectos adversos producidos por lopinavir/ritonavir y los de otros medicamentos que esté tomando al mismo tiempo o los derivados de las complicaciones de la infección por VIH.

Durante el tratamiento del VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces a los medicamentos para el VIH por sí mismos. Su médico le controlará estos cambios.

Los siguientes efectos adversos han sido notificados por pacientes que tomaron este medicamento. Debe informar a su médico rápidamente sobre éstos o cualquier otro síntoma. Acuda al médico si persisten o empeoran.

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- diarrea;
- náuseas;
- infección del tracto respiratorio superior.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- inflamación del páncreas;
- vómitos, aumento de tamaño del abdomen, dolor en la zona superior e inferior del estómago, flatulencias pasajeras, indigestión, disminución del apetito, reflujo desde su estómago a su esófago que puede causar dolor;
- informe a su médico si experimenta náuseas, vómitos o dolor abdominal, ya que estos pueden ser síntomas de pancreatitis (inflamación del páncreas);
- hinchazón o inflamación del estómago, intestino y colon;
- aumento de sus niveles de colesterol en sangre, aumento de sus niveles de triglicéridos (un tipo de grasa) en sangre, tensión alta;

- descenso de la capacidad del cuerpo para metabolizar azúcar como la diabetes mellitus, pérdida de peso;
- número bajo de glóbulos rojos, número bajo de glóbulos blancos que suelen emplearse para combatir las infecciones;
- erupción, eczema, acumulación de escamas de piel grasa;
- mareo, ansiedad, dificultad para dormir;
- sensación de cansancio, pérdida de fuerzas y energía, dolor de cabeza incluyendo migraña;
- hemorroides;
- inflamación del hígado y aumento de las enzimas hepáticas;
- reacciones alérgicas incluyendo urticaria e inflamación en la boca;
- infección del tracto respiratorio inferior;
- aumento de los nódulos linfáticos;
- impotencia, flujo menstrual anormalmente fuerte o prolongado o falta de menstruación;
- problemas musculares como debilidad muscular y espasmos, dolor en las articulaciones, músculos y espalda;
- daño en los nervios del sistema nervioso periférico;
- sudores nocturnos, picores, sarpullido incluyendo bultos elevados en la piel, infección de la piel, inflamación de la piel o de los poros capilares, acumulación de fluido en las células y tejidos.

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- sueños anormales;
- pérdida o cambio del sentido del gusto;
- pérdida de pelo;
- una alteración de su electrocardiograma (ECG) llamada bloqueo auriculoventricular;
- acumulación de plaquetas en las arterias que puede llevar a un ataque cardíaco y accidente cerebrovascular;
- inflamación de los vasos y capilares sanguíneos;
- inflamación del conducto biliar;
- sacudidas incontrolables del cuerpo;
- estreñimiento;
- inflamación de las venas relacionada con un coágulo en la sangre;
- sequedad de boca;
- incapacidad para controlar los esfínteres;
- inflamación de la primera sección del intestino delgado justo después del estómago, herida o úlcera en el tracto digestivo, sangrado del tracto intestinal o recto;
- glóbulos rojos en la orina;
- amarilleamiento de la piel o del blanco de los ojos (ictericia);
- depósitos de grasa en el hígado, aumento del tamaño del hígado;
- falta de funcionalidad testicular;
- afloramiento repentino de los síntomas relacionados con una infección inactiva en su cuerpo (reconstitución inmune);
- aumento del apetito;
- aumento anormal del nivel de bilirrubina (un pigmento producido por la rotura de glóbulos rojos) en sangre;
- descenso del deseo sexual;
- inflamación del riñón;
- muerte de los huesos causada por un pobre suministro sanguíneo en la zona;
- llagas o úlceras bucales, inflamación del estómago y del intestino;
- fallo renal;

- rotura de las fibras musculares que ocasiona la liberación de los contenidos de dichas fibras (mioglobina) en el torrente sanguíneo;
- un sonido en un oído o en ambos oídos, como zumbidos, pitidos o silbidos;
- temblor;
- cierre anormal de una de las válvulas (válvula tricúspide del corazón);
- vértigo (sensación de girar);
- trastorno ocular, visión anormal;
- aumento de peso.

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas

- erupciones en la piel y ampollas graves o potencialmente mortales (síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme).

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

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Lopinavir/Ritonavir Mylan

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

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

En el caso de los envases de plástico, utilice el medicamento en un plazo de 120 días tras la apertura inicial.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Lopinavir/Ritonavir Mylan

- Los principios activos son lopinavir y ritonavir.
- Los demás componentes son laurato de sorbitán, sílice coloidal anhidra, copovidona, fumarato estearil de sodio, hipromelosa, dióxido de titanio (E171), macrogol, hidroxipropilcelulosa, talco, polisorbato 80.

Aspecto de Lopinavir/Ritonavir Mylan y contenido del envase

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos de color blanco recubiertos con película, ovalados, biconvexos, con borde biselado y marcados con el mensaje en relieve "MLR4" en una cara y lisos por la otra.

Están disponibles en envases múltiples de 60 o 60x1 (2 cajas de 30 o 30x1) comprimidos recubiertos con película y en frascos de plástico (que contienen secante que no debe ingerirse) de 60 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Mylan SAS
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francia

Responsable de la fabricación

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Hungria

McDermott Laboratories Limited bajo el nombre comercial de Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublín 13
Irlanda

Mylan B.V.
Dieselweg 25, 3752 LB Bunschoten
Países Bajos

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

BGP Products UAB
Tel: + 370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tel: + 32 02 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Mylan Healthcare CZ

Magyarország

Mylan EPD Kft

Tel: +420 222 004 400

Danmark

Mylan Denmark ApS

Tel: +45 28 11 69 32

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filial

Tel: +372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE

Τηλ: +30 210 993 6410

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L

Tel: + 34 900 102 712

France

Mylan S.A.S

Tel: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan EPD d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited

Tel: +353 (0) 87 1694982

Ísland

Icepharma hf

Tel: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l

Tel: + 39 02 612 46923

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd

Tel: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Mylan Healthcare Norge AS

Tel: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.

Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Mylan s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Mylan Finland OY

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Mylan AB

Τηλ: +357 2220 77239

Tel: + 46 855 522 750

Latvija

Mylan Healthcare SIA

Tel: ++ 371 676 055 80

United Kingdom

Generics [UK] Ltd

Tel: +44 1707 853000

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento <http://www.emea.europa.eu/>.