ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de Kaletra solución oral contiene 80 mg de lopinavir co-formulado con 20 mg de ritonavir como potenciador farmacocinético.

Excipientes con efecto conocido:

Cada ml contiene 356,3 mg de alcohol (42,4% v/v), 168,6 mg de jarabe de maíz con alto contenido en fructosa, 152,7 mg de propilenglicol (15,3% p/v) (ver sección 4.3), 10,2 mg de aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, y 4,1 mg de acesulfamo potásico (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral

La solución es de color amarillo pálido a naranja.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones **terapéuticas**

Kaletra está indicado, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para el tratamiento de adultos, adolescentes y niños desde los 14 días de edad y mayores, infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1).

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

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

Adultos y adolescentes
La dosis habitual de Kaletra es de 5 ml de solución oral, lo que equivale a 400 mg de lopinavir y100 mg de ritonavir (400/100 mg), dos veces al día, administrado con alimentos.

Población pediátrica(niños desde los 14 días de edad y mayores)
Para obtener una dosis lo más exacta posible, la opción recomendada es la formulación en solución oral, basándose en el área de superficie corporal o en el peso. Sin embargo, si se considera necesario recurrir a la forma de dosificación oral sólida para niños que pesen menos de 40 kg o con un área de superficie corporal (ASC) entre 0,5 y 1,4 m^2 y capaces de tragar comprimidos, Kaletra 100 mg/25 mg comprimidos se puede utilizar. La dosis para adultos de Kaletra comprimidos (400/100 mg dos veces al día) puede ser utilizada en niños de 40 kg o más o con un área de superficie corporal (ASC)* mayor de 1,4 m^2. Los comprimidos de Kaletra se adminisrtran por vía oral y deben tragarse enteros, sin

masticar, romper ni triturar. Por favor, consultar Ficha Técnica de Kaletra 100 mg/25 mg comprimidos recubiertos.

Las cantidades totales de alcohol y propilenglicol de todos los medicamentos, incluyendo Kaletra solución oral, que se administran a los niños deben tenerse en cuenta para evitar la toxicidad de estos excipientes (ver sección 4.4).

Posología recomendada para pacientes pediátricos desde los 14 días hasta los 6 meses

Guías de pauta posológica pediátrica 2 semanas a 6 meses		
Basándose en el peso (mg/kg)	**Basándose en la ASC (mg/m^2)***	**Frecuencia**
16/4 mg/kg (corresponde a 0,2 ml/kg)	300/75 mg/m^2 (corresponde a 3,75 ml/m^2)	Administrar dos veces al día con comida

*El área de superficie corporal se puede calcular con la siguiente ecuación
ASC (m^2) = √ (Altura (cm) X Peso (kg) / 3600)

Se recomienda no administrar Kaletra en combinación con efavirenz o nevirapina en pacientes con menos de 6 meses de edad.

Posología recomendada en pacientes pediátricos mayores de 6 meses y menores de 18 años

Sin uso concomitante con Efavirenz o Nevirapina

Las siguientes tablas contienen pautas de dosificación para Kaletra solución oral basadas en el peso corporal y la ASC.

Pautas de dosificación pediátrica basada en el peso corporal * de > 6 months a 18 años		
Peso corporal (kg)	**Dosis de solución oral dos veces al día (dosis en mg/kg)**	**Volumen de la solución oral administrada con comida dos veces al día (80 mg lopinavir/20 mg ritonavir por ml)****
7 a < 15 kg 7 a 10 kg > 10 a < 15 kg	12/3 mg/kg	 1,25 ml 1,75 ml
15 a 40 kg 15 a 20 kg > 20 a 25 kg > 25 a 30 kg > 30 a 35 kg > 35 a 40 kg	10/2,5 mg/kg	 2,25 ml 2,75 ml 3,50 ml 4,00 ml 4,75 ml
≥ 40 kg	Ver recomendación posológica para adultos	

* recomendaciones de dosificación basada en el peso están sustentadas por datos limitados
**el volumen (ml) de solución oral representa la dosis media por el rango de peso

Guías de posología pediátrica para la dosis de 230/57,5 mg/m^2 > 6 meses a < 18 años	
Área de superficie corporal * (m^2)	**Dosis dos veces al día (dosis en mg)**
0,25	0,7 ml (57,5/14,4 mg)
0,40	1,2 ml (96/24 mg)
0,50	1,4 ml (115/28,8 mg)
0,75	2,2 ml (172,5/43,1 mg)
0,80	2,3 ml (184/46 mg)
1,00	2,9 ml (230/57,5 mg)
1,25	3,6 ml (287,5/71,9 mg)
1,3	3,7 ml (299/74,8 mg)
1,4	4,0 ml (322/80,5 mg)
1,5	4,3 ml (345/86,3 mg)
1,7	5 ml (402,5/100,6 mg)

* El área de superficie corporal se puede calcular mediante la siguiente ecuación: ASC (m^2) = √ (altura (cm) X peso (kg) / 3600)

Terapia concomitante: Efavirenz o Nevirapina

La dosificación 230/57,5 mg/m^2 podría ser insuficiente en algunos niños cuando se co-administra con nevirapina o efivarenz. Es necesario un aumento de la dosis de Kaletra a 300/75 mg/m^2 en estos pacientes. No se debe exceder la dosis recomendada de 533/133 mg o 6,5 ml dos veces al día.

Niños menores de 14 días de edad y neonatos prematuros
Kaletra solución oral no debe administrarse a neonatos antes de una edad posmenstrual (primer día del último período menstrual de la madre hasta el nacimiento más el tiempo transcurrido después del nacimiento) de 42 semanas y de que se haya alcanzado una edad posnatal de al menos 14 días (ver sección 4.4).

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

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

Forma de administración

Kaletra se administra por vía oral y siempre se debe tomar con alimentos (ver sección 5.2). La dosis se debe administrar usando una jeringa de dosificación oral calibrada de 2 ml o 5 ml que mejor se ajuste al volumen prescrito.

4.3 Contraindicaciones

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

Insuficiencia hepática grave.

Kaletra contiene lopinavir y ritonavir, inhibidores ambos de la isoforma CYP3A del P450. Kaletra no debería administrarse conjuntamente con medicamentos cuyo aclaramiento dependa en gran medida del CYP3A y para los que un aumento en 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 níveles del medicamento concomitante		
Antagonistas Alfa1-adrenérgicos	Alfuzosina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de alfuzosina que puede conducir a una hipotensión grave. La administración concomitante con alfuzosina está contraindicada (ver sección 4.5).
Antianginosos	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).
Anticancerígenos	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. Aumento del riesgo de síndrome de lisis tumoral a la dosis de inicio y durante la fase de ajuste de la dosis (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).
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 vasoespasmo 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).
Antivirales del VHC de acción directa	Elbasvir/grazoprevir	Aumento del riesgo de elevación de las concentraciones 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)	Avanafilo	Aumento de las concentraciones plasmáticas de avanafilo (ver las secciones 4.4 y 4.5)
	Sildenafilo	Contraindicado cuando se utiliza sólo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Aumento de las concentraciones plasmáticas de sildenafilo. Por lo tanto, aumenta el potencial de reacciones adversas asociadas a sildenafilo (que incluyen hipotensión y síncope). Ver las secciones 4.4 y 4.5 para administración conjunta de sildenafilo en pacientes con disfunción eréctil.
	Vardenafilo	Aumento de las concentraciones plasmáticas de vardenafilo (ver sección 4.4 y 4.5).
Sedantes/hipnóticos	Midazolam oral, triazolam	Aumento de las concentraciones plasmáticas de midazolam oral y triazolam. Por lo tanto, aumenta el riesgo de sedación extrema y depresión respiratoria debida a estos agentes. Se debe tener precaución al administrar midazolam por vía parenteral (ver sección 4.5).
Disminución de los niveles del medicamento lopinavir/ritonavir		
Medicamentos a base de plantas	Hierba de San Juan	Con preparados a base de plantas que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) existe riesgo de disminuir las concentraciones plasmáticas y los efectos clínicos de lopinavir y ritonavir (ver sección 4.5).

Kaletra solución oral está contraindicado en niños menores de 14 días, mujeres embarazadas, pacientes con insuficiencia hepática o renal y en pacientes tratados con disulfiram o metronidazol debido al riesgo potencial de toxicidad del excipiente propilenglicol (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pacientes con patologías coexistentes

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

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

Se han notificado valores elevados de las transaminasas con o sin niveles elevados de bilirubina en monoinfectados por VIH-1 y en individuos tratados para profilaxis posexposición 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 reinstauró 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 Kaletra, incluyendo los que desarrollaron hipertrigliceridemia. En la mayoría de estos casos los pacientes tenían una historia previa de pancreatitis y/o tratamiento concomitante con otros medicamentos asociados con la pancreatitis. El aumento marcado de triglicéridos es un factor de riesgo para el desarrollo de la pancreatitis. Los pacientes con enfermedad por VIH avanzada pueden tener riesgo de desarrollar pancreatitis o aumento de triglicéridos.

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

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 3er grado en pacientes en tratamiento con lopinavir/ritonavir con enfermedad cardíaca estructural subyacente y anomalías preexistentes en el sistema de conducción o en pacientes que recibían medicamentos con efecto prolongador conocido del intervalo PR (como verapamilo o atazanavir). Kaletra 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 guias de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Interacciones con medicamentos

Kaletra contiene lopinavir y ritonavir, inhibidores ambos de la isoforma CYP3A del P450. Es probable que Kaletra produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que se metabolizan fundamentalmente por el CYP3A. Estos aumentos de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos administrados conjuntamente pueden intensificar o prolongar su efecto terapéutico y reacciones adversas (ver 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 frecuentes así como control de las transaminasas (ver sección 4.5 y consultar la Ficha Técnica de bedaquilina).

La administración conjunta de delamanida con un inhibidor potente de CYP3A (como lopinavir/ritonavir) puede incrementar la exposición al metabolito de delamanida, el cual se ha asociado con la prolongación del intervalo QTc. Por lo tanto, si la administración conjunta de delamanida con lopinavir/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 Kaletra 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);
- ácido fusídico en infecciones osteoarticulares, no se recomienda (ver sección 4.5)
- salmeterol no se recomienda (ver sección 4.5).
- rivaroxabán no está recomendado (ver sección 4.5).

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

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

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

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

No se recomienda el uso concomitante de Kaletra 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 corticoesteroides, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal (ver sección 4.5).

<u>Otras</u>

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

Kaletra no es una cura para la infección por VIH ni para el SIDA. Las personas que estén tomando Kaletra pueden aún desarrollar infecciones u otras patologías asociadas con la infección por VIH y SIDA.

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

en Kaletra solución oral pueden producir molestias gastrointestinales, solamente a dosis altas e inadvertidas. Los pacientes con una dieta de potasio baja deberían tomar precauciones.

Especial riesgo de toxicidad en relación con la cantidad de alcohol y propilenglicol contenido en la solución oral de Kaletra

Los profesionales sanitarios deben ser conscientes de que la solución oral de Kaletra es muy concentrada y contiene 42,4% de alcohol (v/v) y 15,3% de propilenglicol (p/v). Cada ml de solución oral de Kaletra contiene 356,3 mg de alcohol y 152,7 mg de propilenglicol.

Se debe prestar especial atención en calcular con precisión la dosis de Kaletra, transcripción de la prescripción, información de dispensación e instrucciones de dosificación para minimizar el riesgo de errores de medicación y sobredosis. Esto es especialmente importante para los bebés y niños pequeños.

Hay que tener en cuenta las cantidades totales de alcohol y propilenglicol de todos los medicamentos que se van a administrar a los bebés a fin de evitar la toxicidad de estos excipientes. Los bebés deben ser estrechamente monitorizados para la toxicidad asociada a la solución oral de Kaletra, incluyendo: hiperosmolaridad, con o sin acidosis láctica, toxicidad renal, depresión del sistema nervioso central (SNC) (incluyendo estupor, coma, y apnea del sueño), convulsiones, hipotonía, arritmias cardiacas y cambios en el ECG, y hemólisis.

Durante la poscomercialización, se han comunicado casos potencialmente mortales de toxicidad cardiaca (incluyendo bloqueo auriculoventricular completo (AV), bradicardia y cardiomiopatía), acidosis láctica, insuficiencia renal aguda, depresión del SNC y complicaciones respiratorias, sobre todo en recién nacidos prematuros que han recibido la solución oral de Kaletra (ver las secciones 4.3 y 4.9).

Basándose en los hallazgos en un estudio pediátrico (las exposiciones observadas fueron aproximadamente un 35% del AUC_{12} y un 75% de la C_{min} más bajas que en adultos), los niños desde 14 días hasta 3 meses podrían presentar una exposición subóptima con un riesgo potencial de supresión virológica inadecuada y aparición de resistencia (ver sección 5.2).

Debido a que Kaletra solución oral contiene alcohol, no se recomienda su uso con tubos de alimentación de poliuretano debido a su incompatibilidad potencial.

Sodio

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

En la tabla adjunta se enumeran las interacciones conocidas y las teóricas con los principales productos medicinales 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 Kaletra y los medicamentos administrados conjuntamente (el incremento se indica como "↑", el decremento como "↓", si no se modifica como "↔", una vez al día como "1vD", dos veces al día como "2vD" y tres veces al día "3vD").
A menos que se indique, los estudios detallados abajo han sido realizados con la dosis recomendada de lopinavir/ritonavir (i.e. 400/100 mg dos veces al día).

Fármaco administrado conjuntamente, por, área terapéutica	**Efectos sobre los niveles del fármaco** **Media Geométrica del Cambio (%) en AUC, C_{max}, C_{min}** **Mecanismo de interacción**	**Recomendaciones clínicas sobre la administración conjunta con Kaletra**
Agentes antirretrovirales		
Inhibidores nucleosídicos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTIs)		
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 disoproxil fumarato (DF), 300 mg 1vD (equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil)	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.
Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INNTIs)		
Efavirenz, 600 mg 1vD	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C_{max}: ↓ 13% C_{min}: ↓ 42%	Ver sección 4.2 para consultar la recomendación posológica de Kaletra o considerar terapias alternativas.
Nevirapina 200 mg 2vD	Lopinavir: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 19% C_{min}: ↓ 51%	Ver sección 4.2 para consultar la recomendación posológica de Kaletra o considerar terapias alternativas.

Etravirina (Lopinavir/ritonavir comprimidos de 400/100 mg dos veces al día)	Etravirina: AUC: ↓ 35% C_{min}: ↓ 45% C_{max}: ↓ 30% Lopinavir: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 20% C_{max}: ↔	No es necesario ajustar la dosis.
Rilpivirina (Lopinavir/ritonavir cápsulas de 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 Kaletra con rilpivirina provoca un aumento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, pero no se requiere ajuste de la dosis.
Antagonista HIV CCR5		
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 Kaletra 400/100 mg dos veces al día.
Inhibidor de la integrasa		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ Cmax: ↔ C_{12}: ↓ 30% Lopinavir: ↔	No es necesario ajustar la dosis
Administración conjunta con otros inhibidores de la proteasa (IPs) del VIH Siguiendo las recomendaciones de las guias actuales de tratamiento, no se recomienda la terapia dual con inhibidores de la proteasa.		
Fosamprenavir/ritonavir (700/100 mg 2vD) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2vD) ó Fosamprenavir (1400 mg 2vD) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg 2vD)	Fosamprenavir: Reducción significativa en las concentraciones de amprenavir.	La administración de dosis aumentadas de fosamprenavir 1400 mg dos veces al día en combinación con 533/133 mg de Kaletra solución oral dos veces al día en pacientes previamente tratados con inhibidores de la proteasa tiene como resultado una mayor incidencia de los efectos adversos gastrointestinales y un aumento de los triglicéridos, sin incrementar la eficacia virológica, cuando se compara con dosis estándar de fosamprenavir/ritonavir. Por lo tanto no se recomienda la administración concomitante de estos medicamentos.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg 2vD)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% C_{min}: ↓ 70% C_{max}: ↓ 47%	No se recomienda la administración concomitante con estos medicamentos.

Antiulcerosos		
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.
Antagonistas Alfa1-adrenérgicos		
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 Kaletra y alfuzosina (ver sección 4.3) dado que puede aumentar la toxicidad asociada a alfuzosina, incluyendo hipotensión.
Analgésicos		
Fentanilo	Fentanilo: Aumenta el riesgo de efectos adversos (depresión respiratoria, sedación) debido a una mayor concentración plasmática por el efecto inhibitorio de lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A4.	Se recomienda monitorizar cuidadosamente los efectos adversos (especialmente la depresión respiratoria pero también la sedación) cuando se administra fentanilo concomitantemente con Kaletra.
Antianginosos		
Ranolazina	Se espera que aumenten las concentraciones de ranolazina debido a la inhibición de CYP3A por lopinavir/ritonavir.	La administración concomitante de Kaletra y ranolazina está contraindicada (ver sección 4.3).
Antiarrítmicos		
Amiodarona, Dronedarona	Amiodarona, Dronedarona: Las concentraciones podrían incrementarse debido a la inhibición de CYP3A4 por lopinavir/ritonavir.	La administración conjunta de Kaletra 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 (gp-P). El aumento de los niveles de digoxina puede remitir con el tiempo a medida que la inducción de la gp-P se desarrolle.	Se debe tener precaución y se recomienda, si es posible, la monitorización de las concentraciones de digoxina en el caso de la administración conjunta de Kaletra y digoxina. Se debe tener especial precaución cuando se prescriba Kaletra en pacientes que estén tomando digoxina, dado que cabe esperar que el intenso efecto inhibitorio de ritonavir sobre la glicoproteína P (gp-P) produzca un aumento significativo de los niveles de digoxina. Es probable que al inicio de la administración de digoxina en pacientes que ya están tomando Kaletra se produzca un menor incremento de las concentraciones de digoxina del esperado.

Bepridil, lidocaína sistémica y quinidina	Bepridil, lidocaína sistémica y quinidina: Las concentraciones pueden incrementarse cuando se administran conjuntamente con lopinavir/ritonavir.	Se debe tener precaución en estos casos y se recomienda una monitorización de las concentraciones terapéuticas del fármaco cuando sea posible.
Antibióticos		
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 Kaletra en pacientes con insuficiencia renal o hepática.
Anticancerígenos e inhibidores de la quinasa		
Abemaciclib	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A por ritonavir.	Se debe evitar la administración conjunta de abemaciclib y Kaletra. 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 Kaletra puede producir una potencial pérdida de la respuesta virológica. Además, la administración conjunta de apalutamida y Kaletra puede causar reacciones adversas graves, incluidas convulsiones, debido a los niveles más altos de apalutamida. No se recomienda el uso concomitante de Kaletra con apalutamida.
Afatinib (Ritonavir 200 mg dos veces al día)	Afatinib: AUC: ↑ C_{max}: ↑ El incremento depende del momento en el que se administra ritonavir. Debido a la inhibición de BCRP (proteína de resistencia de cáncer de mama/ABCG2) y a la inhibición aguda de P-gp por lopinavir/ritonavir.	Se debe tener precaución cuando se administra afatinib junto con Kaletra. Para recomendaciones sobre el ajuste de dosis, consultar la ficha técnica de afatinib. Monitorizar las reacciones adversas relacionadas con afatinib.
Ceritinib	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A y P-gp por lopinavir/ritonavir.	Se debe tener precaución cuando se administra ceritinib junto con Kaletra. Para recomendaciones sobre el ajuste de dosis, consultar la ficha técnica de ceritinib. Monitorizar las reacciones adversas relacionadas con ceritinib.

La mayoría de los inhibidores de la tirosina quinasa como dasatinib y nilotinib, vincristina, vinblastina	La mayoría de los inhibidores de 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.
Encorafenib	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir/ritonavir.	La administración concomitante de encorafenib y Kaletra 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 Kaletra. Si se considera que el beneficio compensa el riesgo y se debe utilizar Kaletra, debe realizarse un seguimiento estrecho de los pacientes por seguridad.
Fostamatinib	Aumento de la exposición al metabolito R406 de fostamatinib.	La administración conjunta de fostamatinib con Kaletra puede aumentar la exposición al metabolito R406 de fostamatinib, lo cual da lugar a reacciones adversas dosis dependientes, como hepatotoxicidad, neutropenia, hipertensión o diarrea. Si se producen estas reacciones adversas, consultar la ficha técnica de fostamatinib para recomendaciones sobre la reducción de la dosis.
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 incluyendo riesgo de síndrome de lisis tumoral. 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.
Neratinib	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A por ritonavir.	El uso concomitante de neratinib y Kaletra 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	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir/ritonavir, produciendo un aumento del riesgo del síndrome de lisis tumoral a la dosis de inicio y durante la fase de ajuste de dosis (ver sección 4.3 y consultar la Ficha Técnica de venetoclax). En pacientes que han completado la fase de ajuste de dosis y están con una dosis estable diaria de venetoclax, se ha de reducir la dosis de venetoclax al menos un 75% cuando se administre con inhibidores potentes del CYP3A (consultar la Ficha Técnica de venetoclax para instrucciones de la dosificación). Debe realizarse un seguimiento estrecho de los pacientes para monitorizar signos de toxicidad asociada a venetoclax.
Anticoagulantes		
Warfarina	Warfarina: Las concentraciones pueden verse disminuidas cuando se administra con lopinavir/ritonavir debido a una inducción del CYP2C9.	Se recomienda el control del INR (cociente normalizado internacional).
Rivaroxabán (Ritonavir 600 mg dos veces al día)	Rivaroxabán: AUC: ↑ 153% C_{max}: ↑ 55% Debido a la inhibición CYP3A y P-gp por lopinavir/ritonavir.	La administración concomitante de rivaroxabán y Kaletra puede aumentar la exposición a rivaroxabán lo que puede aumentar el riesgo de sangrado. El uso de rivaroxabán, no se recomienda en pacientes que reciben tratamiento concomitante con Kaletra (ver sección 4.4).
Dabigatrán etexilato Edoxabán	Dabigatrán etexilato Edoxabán Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de la P-gp por lopinavir/ritonavir.	Se debe considerar la monitorización clínica y/o la reducción de la dosis de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) cuando se coadministre con Kaletra un ACOD transportado por P-gp pero no metabolizado por CYP3A4, incluidos dabigatrán etexilato y edoxabán.

Anticonvulsivos		
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 fenitoina con Kaletra. Los niveles de fenitoína deben ser monitorizados cuando se coadministre con Kaletra. Se puede preveer un aumento de la dosis de Kaletra cuando se co-administra con fenitoína. El ajuste de la dosis no ha sido evaluado en la práctica clínica.

Carbamazepina y Fenobarbital	Carbamazepina: Pueden aumentar las concentraciones séricas debido al efecto inhibitorio de 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 Kaletra. Los niveles de carbamazepina y de fenobarbital deben ser monitorizados cuando se coadministre con Kaletra. Se puede preveer un aumento de la dosis de Kaletra cuando se co-administra con carbamazepina o fenobarbital. El ajuste de la dosis no ha sido evaluado en la práctica clínica.
Lamotrigina y Valproato	Lamotrigina: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 46% C_{min}: ↓ 56% Debido a la inducción de la glucuronidación de lamotrigina Valproato: ↓	Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para que disminuya el efecto VPA cuando Kaletra y ácido valproico o valproato se administra de forma concomitante. <u>En los pacientes que inician o interrumpen Kaletra mientras están tomando dosis de mantenimiento de lamotrigina</u>: Puede ser necesario aumentar la dosis de lamotrigina si se añade Kaletra, o disminuir si se interrumpe Kaletra; por tanto la monitorización plasmática de lamotrigina debe llevarse a cabo, antes y durante 2 semanas después de iniciar o interrumpir Kaletra, a fin de ver si es necesario el ajuste de dosis de lamotrigina. <u>En pacientes que toman habitualmente Kaletra y comienzan con lamotrigina</u>: No seria necesario ajuste de dosis en el escalado de dosis de lamotrigina recomendada.
Antidepresivos y Ansiolíticos		
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 Kaletra 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.
Antifúngico		
Ketoconazol e Itraconazol	Ketoconazol, Itraconazol:	No se recomiendan dosis altas de ketoconazol e itraconazol (> 200 mg/día).

	Pueden aumentar las concentraciones séricas debido al efecto inhibitorio de lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A.	
Voriconazol	Voriconazol: Las concentraciones pueden reducirse.	Se debe evitar la administración conjunta de voriconazol y dosis bajas de ritonavir (100 mg 2vD), como la contenida en Kaletra, a menos que la evaluación del balance beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol.
Agentes antigotosos		
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 gp-P y/o del CYP3A4 por ritonavir.	Está contraindicada la administración concomitante de Kaletra con colchicina en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática debido al potencial incremento de reacciones medicamentosas mortales y/o potencialmente mortales asociadas a la colchicina como la toxicidad neuromuscular (incluyendo rabdomiólisis) (ver sección 4.4). En caso de requerirse el tratamiento con Kaletra 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.
Antihistamínicos		
Astemizol Terfenadina	Las concentraciones pueden aumentarse debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir/ritonavir.	La administración concomitante de Kaletra con astemizol o con terfenadina está contraindicada ya que puede aumentar el riesgo de arritmias graves por estos agentes (ver sección 4.3).
Antinfecciosos		
Ácido fusídico	Ácido fusídico: Se pueden incrementar las concentraciones debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir/ritonavir.	La administración concomitante de Kaletra con ácido fusídico está contraindicado en indicaciones dermatológicas, debido a que aumenta el riesgo de reacciones adversas asociadas al ácido fusídico, en particular, rabdomiolisis (ver sección 4.3). Cuando se utiliza para infecciones osteo-articulares, donde la administración conjunta es inevitable, se recomienda un estrecho seguimiento clínico de los reacciones adversas musculares (ver sección 4.4).

Antimicobacterianos		
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 Kaletra. En caso de que el beneficio compense el riesgo, la coadministración de bedaquilina con Kaletra se debe llevar a cabo con precaución. Se recomienda un seguimiento con electrocardiogramas más frecuentes y se recomienda el control de transaminasas (ver sección 4.4 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 Kaletra se considera necesaria, se recomienda una monitorización muy frecuente mediante ECG durante el periodo completo de tratamiento con 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 Kaletra, la dosis recomendada de rifabutina es 150 mg 3 veces por semana en días fijos (por ejemplo Lunes-Miércoles-Viernes). Debido a un aumento esperado en la exposición a la rifabutina, se justifica una mayor monitorización de las reacciones adversas, incluyendo neutropenia y uveítis, asociadas a la rifabutina. Se recomienda una reducción de la dosis de rifabutina a 150 mg dos veces en semana en días alternos a aquellos pacientes que no toleran la dosis de 150 mg 3 veces por semana. Hay que tener en cuenta que la dosis de 150 mg dos veces por semana puede no proporcionar una exposición óptima a la rifabutina lo que conduce a un riesgo de resistencia a rifamicina y a un fracaso del tratamiento. No es necesario un ajuste de la dosis de Kaletra.

Rifampicina	Lopinavir: Se han observado importantes disminuciones de la concentración debido al efecto inductor de la rifampicina sobre el CYP3A.	No se recomienda la coadministración de Kaletra y rifampicina ya que ésta coadministración produce un descenso marcado de las concentraciones de lopinavir, lo que puede resultar en una disminución significativa del efecto terapéutico de lopinavir. Un ajuste de dosis de Kaletra 400 mg/400 mg (ej.: Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) dos veces al día permitió compensar el efecto inductor de rifampicina sobre CYP3A4. Sin embargo, este ajuste de dosis podría asociarse a elevaciones de ALT/AST y un aumento de trastornos gastrointestinales. Por tanto, se debe evitar esta coadministración a menos que sea estrictamente necesario. Si se considera que la coadministración es inevitable, se puede incrementar la dosis de Kaletra a 400 mg/400 mg dos veces al día junto con rifampicina bajo una estrecha monitorización de la seguridad y el efecto terapéutico. Únicamente se debe titular al alza la dosis de Kaletra una vez iniciado el tratamiento con rifampicina (ver sección 4.4).
Antipsicóticos		
Lurasidona	Se espera que aumenten las concentraciones de lurasidona debido a la inhibición de CYP3A por lopinavir/ritonavir.	La administración concomitante de lurasidona está contraindicada (ver sección 4.3).
Pimozida	Debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir/ritonavir, se espera que las concentraciones de pimozida aumenten.	La administración conjunta de Kaletra con pimozida está contraindicada ya que puede aumentar el riesgo de alteraciones hematológicas graves o de otras reacciones adversas graves por 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 Kaletra y quetiapina está contraindicada, ya que puede aumentar la toxicidad relacionada con quetiapina.

Benzodiacepinas		
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 Kaletra y midazolam oral (ver sección 4.3) y se debe tener precaución al coadministrar Kaletra con midazolam parenteral. Si se coadministra Kaletra con midazolam parenteral, se debe realizar en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o en un centro similar que asegure una estrecha monitorización clínica y una acción médica adecuada en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Debe considerarse un ajuste de la dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis.
Agonista Beta$_2$-adrenérgico (de acción prolongada)		
Salmeterol	Salmeterol: Se espera un aumento de las concentraciones debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir/ritonavir.	La combinación puede producir mayor riesgo de recciones adversas cardiovasculares asociadas a salmeterol, incluyendo prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal. Por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante de Kaletra con salmeterol (ver sección 4.4).
Bloqueantes de los canales del calcio		
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 Kaletra, se recomienda una monitorización terapéutica y de las reacciones adversas.
Corticosteroides		
Dexametasona	Lopinavir: La concentración de lopinavir puede disminuir ya que la dexametasona induce el CYP3A.	Cuando estos fármacos se administran conjuntamente con Kaletra, se recomienda una monitorización clínica y de eficacia antiviral.

Propionato de fluticasona, 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 Kaletra y dichos glucocorticoides salvo que el beneficio potencial del tratamiento sea mayor que el riesgo de los efectos sistémicos de los corticoesteroides (ver sección 4.4). Se debe considerar una reducción de la dosis del glucocorticoide, con un control riguroso de los efectos locales y sistémicos, o cambiar a otro glucocorticoide que no se metabolice a través del CYP3A4 (como beclometasona). Además, en caso de interrumpir el tratamiento con el glucocorticoide, la dosis debe reducirse progresivamente durante un período prolongado.
Inhibidores de la fosfodiesterasa (FDE5)		
Avanafilo (ritonavir 600 mg dos veces al día)	Avanafilo: AUC: ↑ 13 veces Debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir/ritonavir.	Está contraindicado el uso de avanafilo con Kaletra (ver sección 4.3).
Tadalafilo	Tadalafilo: AUC: ↑ 2 veces Debido al efecto inhibitorio de lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A.	Para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar: está contraindicada la administración concomitante de Kaletra con sildenafilo (ver sección 4.3). No se

Sildenafilo	Sildenafilo: AUC: ↑ 11 veces Debido al efecto inhibitorio de lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A	recomienda la administración concomitante de Kaletra con tadalafilo. Para disfunción erectil: 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 sildenafilo o tadalafilo en pacientes que están tomando Kaletra (ver sección 4.4). Cuando se administra conjuntamente sildenafilo con Kaletra, la dosis de sildenafilo no debe exceder, en ningún caso, los 25 mg en 48 horas y la dosis de tadalafilo administrada conjuntamente con Kaletra no debe exceder los 10 mg cada 72 horas.
Vardenafilo	Vardenafilo: AUC: ↑ 49 veces Debido al efecto inhibitorio de lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A.	El uso combinado de vardenafilo con Kaletra está contraindicado (ver sección 4.3).
Alcaloides ergotamínicos		
Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Las concentraciones plasmáticas pueden aumentarse debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir/ritonavir.	La administración conjunta de Kaletra y alcaloides ergotamínicos está contraindicada ya que puede derivar en toxicidad aguda por cornezuelo incluyendo vasoespasmo e isquemia (ver sección 4.3).
Agentes de motilidad GI		
Cisaprida	Las concentraciones plasmáticas pueden aumentarse debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir/ritonavir.	La administración conjunta de Kaletra y cisaprida está contraindicada ya que puede aumentar el riesgo de arritmias graves por este agente (ver sección 4.3).

Antivirales de VHC de acción directa		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg una vez al día)	Elbasvir: AUC: ↑ 2,71-veces C_{max}: ↑ 1,87- veces C_{24}: ↑ 3,58- veces Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86- veces $C_{máx}$: ↑ 6,31- veces C_{24}: ↑ 20,70- veces (combinaciones de mecanismos incluyendo la inhibición del CYP3A) Lopinavir: ↔	La administración conjunta de elbasvir/grazoprevir y Kaletra está contraindicada (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 Kaletra debido a un mayor riesgo de elevaciones de ALT asociadas con una mayor exposición a glecaprevir.
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	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, sólo el aumento por la exposición a voxilaprevir se considera clínicamente relevante	No se recomienda la administración conjunta de Kaletra y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
Inhibidores de la proteasa VHC		
Simeprevir 200 mg una vez al día (ritonavir 100 mg dos veces al día)	Simeprevir: AUC: ↑ 7,2 veces C_{max}: ↑ 4,7 veces C_{min}: ↑ 14,4 veces	No se recomienda la administración concomitante de Kaletra y simeprevir.

Medicamentos a base de plantas		
Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)	Lopinavir: La concentración de lopinavir puede disminuir ya que las preparaciones a base de plantas que contengan hierba de San Juan inducen el CYP3A.	Los medicamentos a base de plantas que contengan hierba de San Juan no se deben combinar con lopinavir y ritonavir. Si un paciente ya está tomando hierba de San Juan, se debe interrumpir la administración de hierba de San Juan y, si es posible, determinar la carga viral. Los niveles de lopinavir y ritonavir pueden aumentar tras interrumpir la administración de la hierba de San Juan. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de Kaletra. El efecto inductor puede persistir durante al menos 2 semanas después de la interrupción del tratamiento con la hierba de San Juan (ver sección 4.3). Por tanto puede empezar a tomar Kaletra con seguridad dos semanas después de dejar el uso de la Hierba de San Juan.
Inmunosupresores		
Ciclosporina, Sirolimus (rapamicina) y Tacrolimus	Ciclosporina, sirolimus (rapamicina) y tacrolimus: Las concentraciones pueden aumentar debido al efecto inhibitorio de lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A.	Se recomienda una monitorización más frecuente de las concentraciones terapéuticas de estos fármacos hasta que se hayan estabilizado sus niveles plasmáticos.
Agentes antilipemiantes		
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 Kaletra está contraindicado (ver sección 4.3).

Agentes modificadores de los lípidos		
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 Kaletra con lomitapida está contraindicado (consultar ficha técnica de lomitapida) (ver sección 4.3).
Atorvastatina	Atorvastatina: AUC: ↑ 5,9 veces C_{max}: ↑ 4,7 veces Debido al efecto inhibitorio de lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A	No se recomienda el uso combinado de Kaletra con atorvastatina. Si el uso de atorvastatina se considera estrictamente necesario, se debe administrar la dosis más baja posible de atorvastatina con una estrecha monitorización (ver sección 4.4).
Rosuvastatina, 20 mg 1vD	Rosuvastatina: AUC: ↑ 2 veces C_{max}: ↑ 5 veces Dado que la rosuvastatina es débilmente metabolizada por el CYP3A4, se observó un incremento de su concentración plasmática. El mecanismo de esta interacción puede ser el resultado de la inhibición de las proteinas de transporte.	Se debe tener especial cuidado y considerar una reducción de la dosis cuando se coadministre Kaletra con rosuvastatina (ver sección 4.4).
Fluvastatina o Pravastatina	Fluvastatina, Pravastatina: No se espera interacciones clínicamente relevantes. La pravastatina no se metaboliza por el CYP450. La fluvastatina se metaboliza parcialmente por el CYP2C9.	Se recomienda utilizar pravastatina o fluvastatina si está indicado un tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa.
Opioides		
Buprenorfina, 16 mg 1vD	Buprenorfina: ↔	No es necesario un ajuste de dosis.
Metadona	Metadona: ↓	Se recomienda monitorizar las concentraciones de metadona en plasma.

Anticonceptivos orales		
Etinilestradiol	Etinilestradiol: ↓	En caso de administración conjunta de Kaletra con anticonceptivos que contengan etinilestradiol (independientemente de la formulación anticonceptiva ej. oral o parche), se deben utilizar métodos anticonceptivos adicionales.
Productos que ayudan a dejar de fumar		
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 Kaletra 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.
Terapia de reemplazo de hormona tiroidea		
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.
Agentes vasodilatadores		
Bosentan	Lopinavir/ritonavir: La concentración plasmática de lopinavir/ritonavir puede disminuir debido a la inducción del CYP3A4 por bosentan. Bosentan: AUC: ↑ 5-veces Cmax: ↑ 6-veces Inicialmente, bosentan C_{min}: ↑ aproximadamente 48-veces. Debido a la inhibición del CYP3A4 por lopinavir/ritonavir.	Se debe tener precaución al administrar Kaletra con bosentan. Cuando se administra de forma concomitante Kaletra 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 Kaletra (ver sección 4.4 y consultar la ficha técnica de riociguat).
Otros productos medicinales		
Basándose en los perfiles metabólicos conocidos, no se espera que se produzcan interacciones clínicamente significativas entre Kaletra y dapsona, trimetoprim/sulfametoxazol, azitromicina o fluconazol.		

4.6 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 poscomercialización 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 Kaletra 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 estudios 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 mujeres que conviven con el VIH no den el pecho a sus bebés 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 de que se han notificado náuseas durante el tratamiento con Kaletra (ver sección 4.8).

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

4.8 Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

b. Lista tabulada de reacciones adversas

Reacciones adversas de ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización 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 casualidad. Las reacciones adversas se clasifican por órganos y sistemas. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥1/10 000 a <1/1.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas en ensayos clínicos y poscomercialización en pacientes adultos		
Clasificación por órganos y sistemas	**Frecuencia**	**Reacción adversa**
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes Frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior. Infección del tracto respiratorio inferior, infecciones de la piel incluyendo celulitis y foliculitis y forúnculo.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Anemia, leucopenia, neutropenia y linfoadenopatía.
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes Poco frecuentes	Hipersensibilidad incluyendo urticaria y angioedema. Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune.
Trastornos endocrinos	Poco frecuentes	Hipogonadismo.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes Poco frecuentes	Trastornos de la glucosa en sangre incluyentdo diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, pérdida de peso, disminución del apetito. Aumento de peso, aumento del apetito.
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes Poco frecuentes	Ansiedad. Sueños anómalos, disminución de la líbido.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes Poco frecuentes	Cefalea (incluyendo migrañas), neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), mareos, insomnio. Accidente cerebrovascular, convulsiones, disgeusia, ageusia, tremor.
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Alteración visual.
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Tinnitus, vértigo.

Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Arterosclerosis, tal como infarto de miocardio, bloqueo auriculoventricular, insuficiencia de la válvula tricúspide.
Trastornos vasculares	Frecuentes Poco frecuentes	Hipertensión. Trombosis venosa profunda.
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Frecuentes Poco frecuentes	Diarrea, náuseas. Pancreatitis[1], vómitos, reflujo gastroesofágico, gastroenteritis y colitis, dolor abdominal (superior e inferior), distensión abdominal, dispepsia, hemorroides, flatulencia. Hemorragia gastrointestinal incluyendo úlcera gastrointestinal, duodenitis, gastritis y hemorragia rectal, estomatitis y úlceras orales, incontinencia fecal, estreñimiento, sequedad de boca.
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes Poco frecuentes	Hepatitis, incluyentdo aumento de AST, ALT y GGT. Ictericia, esteatósis hepática, hepatomegalia, colangitis, hiperbilirrubinemia.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes Poco frecuentes Raras	Erupción, incluyendo erupción maculopapular, dermatitis/exantema incluyendo eczema y dermatitis seborreica, sudoración nocturna, prurito. Alopecia, capilaritis, vasculitis. Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme.
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes Poco frecuentes	Mialgia, dolor musculoesquelético incluyendo artralgia y dolor de espalda, trastornos musculares como debilidad y espasmos. Rabdomiolisis, osteonecrosis.
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes Frecuencia no conocida	Disminución del aclaramiento de creatinina, nefritis, hematuria. Nefrolitiasis
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Disfunción eréctil, alteraciones menstruales, amenorrea, menorragia.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga, incluyendo astenia.

[1] Ver sección 4.4: pancreatitis y lípidos

c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

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

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

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

d. Población pediátrica

En niños de 14 días 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 Kaletra es limitada en humanos.

Se han notificado casos de sobredosis con solución oral de Kaletra (incluyendo desenlace fatal). Han sido notificados los siguientes casos en asociación con sobredosis no intencionadas en recién nacidos prematuros: bloqueo auriculoventricular completo, miocardiopatía, acidosis láctica y fallo renal agudo.

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

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

Sin embargo, la diálisis puede eliminar el alcohol y el propilenglicol en el caso de sobredosis con Kaletra solución oral.

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 Kaletra. Lopinavir es un inhibidor de las proteasas del VIH-1 y VIH-2. La inhibición de la proteasa del VIH previene la escisión 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 supraterapeútica de 800/200 mg dos veces al día, respectivamente. La inducción de la prolongación del intervalo QRS de 6 mseg a 9,5 mseg con altas dosis de lopinavir/ritonavir (800/200 mg dos veces al día) contribuye a la prolongación del intervalo QT. Los dos regímenes resultaron en exposiciones en el día 3 que eran aproximadamente 1,5 y 3 veces mayores que las observadas en el estado estacionario con las dosis recomendadas de lopinavir/ritonavir 1 o 2 veces al día. Ningún sujeto experimentó incrementos en el intervalo QTcF $\geq$ 60 mseg desde el nivel basal o un intervalo QTcF que excediera el umbral de potencial relevancia clínica de 500 mseg.

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

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

Resistencia

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

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

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

Correlación genotípica de la sensibilidad fenotípica reducida a lopinavir en virus seleccionados por otros inhibidores de la proteasa. Se evaluó la actividad antiviral *in vitro* de lopinavir frente a 112 aislados clínicos tomados de pacientes en los que había fallado el tratamiento con uno o más inhibidores de la proteasa. Dentro de este panel, las siguientes mutaciones de la proteasa del VIH se asociaron con una sensibilidad reducida *in vitro* a lopinavir: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V y L90M. La EC50 media de lopinavir frente a aislados con 0 a 3, 4 y 5, 6 y 7 y 8 a 10 mutaciones en las posiciones de aminoácidos anteriores fue 0,8; 2,7; 13,5 y 44,0 veces más alta que la EC_{50} frente al VIH de tipo silvestre, respectivamente. Los 16 virus que presentaron un cambio superior a 20 veces en la sensibilidad contenían mutaciones en las posiciones 10, 54, 63 más 82 y/o 84. Además, contenían una media de 3 mutaciones en los aminoácidos en las posiciones 20, 24, 46, 53, 71 y 90. Además de las mutaciones arriba descritas, en aislados de pacientes con rebrotes de la carga viral tratados previamente con inhibidores de la proteasa que estaban en tratamiento con Kaletra se han observado las mutaciones V32I y I47A con una susceptibilidad reducida a lopinavir, y mutaciones I47A e L76V en aislamientos con sensibilidad reducida a lopinavir de pacientes con rebrotes de la carga viral durante el tratamiento con Kaletra.

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

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

Resistencia cruzada

Actividad de otros inhibidores de la proteasa frente a aislados de pacientes tratados previamente con inhibidores de la proteasa que desarrollaron un aumento de la resistencia a lopinavir tras el tratamiento con Kaletra: La presencia de resistencia cruzada a otros inhibidores de la proteasa se analizó en 18 aislados de pacientes con rebrote de la carga viral que habían mostrado una evolución de la resistencia a lopinavir durante 3 ensayos fase II y uno fase III de Kaletra en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. El incremento medio de la CI_{50} de lopinavir en estos 18 aislados a nivel basal y en el momento del rebrote de carga viral fue de 6,9 y 63 veces, respectivamente, comparado con la cepa silvestre del virus. Por lo general, los aislados de pacientes con rebrote de la carga viral mantuvieron (si ya había resistencia cruzada a nivel basal) o desarrollaron resistencia cruzada significativa a indinavir, saquinavir y atazanavir. Se percibió un modesto descenso en la actividad del amprenavir con un incremento medio de CI_{50} de 3,7 a 8 veces para los aislados basales y los aislados de pacientes con rebrote de la carga viral, respectivamente. Los aislados mantuvieron su susceptibilidad frente a tipranavir con un incremento medio de CI_{50} a nivel basal y en el momento del rebrote de la carga viral de 1,9 y 1,8 veces, respectivamente, comparado con la cepa silvestre del virus. Consulte la ficha técnica de Aptivus para obtener información adicional sobre el uso de tipranavir, incluidos los factores pronóstico de respuesta genotípica, en el tratamiento de infección por VIH-1 resistente a lopinavir.

Resultados clínicos

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

Uso en adultos

Pacientes sin tratamiento antirretroviral previo

En el ensayo M98-863 doble ciego y aleatorizado con 653 pacientes no tratados previamente con tratamientos antirretrovirales, se comparó Kaletra (400/100 mg dos veces al día) con nelfinavir (750 mg tres veces al día) más estavudina y lamivudina. El recuento basal medio de células T CD4+ fue de 259 células/mm^3 (rango: 2 a 949 células/$mm^{3)}$ y el ARN del VIH-1 plasmático basal medio fue 4,9 log_{10} copias/ml (rango: 2,6 a 6,8 log_{10} copias/ml).

Tabla 1

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

*en el análisis por intención de tratar se consideran los pacientes con datos ausentes como fallos en la respuesta virológica.
† p<0,001

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

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

Tabla 2

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

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

Pacientes con tratamiento antirretroviral previo

En el ensayo M97-765 doble ciego y aleatorizado se evaluaron dos dosis de Kaletra (400/100 mg y 400/200 mg ambas dos veces al día) más nevirapina (200 mg dos veces al día) y dos inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos en 70 pacientes pretratados con un inhibidor de proteasa y no tratados previamente con inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos. El recuento inicial medio de células CD4 fue 349 células/mm^3 (rango 72 a 807 células/mm^3) y el ARN plasmático inicial medio del VIH-1 fue 4,0 log_{10} copias/ml (rango 2,9 a 5,8 log_{10} copias/ml).

Tabla 3

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

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

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

inicial medio de células CD4 fue 220 células/mm^3 (rango 13 a 1030 células/mm^3).

Tabla 4

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

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

Uso pediátrico

El ensayo M98-940 fue un estudio abierto de la formulación líquida de Kaletra en 100 pacientes pediátricos naïve (44 %) y con terapia antirretroviral previa (56 %). Ninguno de los pacientes había sido tratado previamente con inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa. Los pacientes se aleatorizaron a los grupos de tratamiento con 230 mg lopinavir/57.5 mg ritonavir por m^2 o 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir por m^2. Los pacientes no tratados previamente también recibieron inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa. Los pacientes tratados previamente recibieron nevirapina y hasta dos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa. Se evaluó en cada paciente la seguridad, la eficacia y el perfil farmacocinético de dos dosis después de 3 semanas de tratamiento. Posteriormente, todos los pacientes continuaron con la dosis de 300/75 mg por m^2. Los pacientes tenían una edad media de 5 años (rango 6 meses a 12 años), con 14 pacientes menores de 2 años y 6 pacientes de un año o menores. El recuento medio basal de células T CD4+ fue 838 células/mm^3 y el ARN plasmático inicial medio del VIH-1 fue 4,7 log_{10} copias/ml.

Tabla 5

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

* Análisis por intención de tratar donde los pacientes con valores desconocidos son considerados como fallos virológicos.

El estudio P1030 fue un ensayo abierto, de búsqueda de dosis para la evaluación del perfil farmacocinético, tolerabilidad, seguridad y eficacia de Kaletra solución oral a una dosis de 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir por m^2 dos veces al día más 2 ITIN en niños infectados con VIH-1 ≥ 14 días y < 6 meses de edad. A la inclusión, la mediana (rango) de ARN del VIH-1 fue 6,0 (4,7-7,2) log_{10} copias/ml y la mediana (rango) del porcentaje de células T CD4+ fue 41 (16-59).

Tabla 6

Resultados en la semana 24: Estudio P1030		
	Edad: ≥ 14 días y < 6 semanas (N=10)	**Edad: ≥ 6 semanas y < 6 meses (N=21)**
ARN VIH < 400 copias/ml*	70%	48%
Cambio en la mediana del recuento de células T CD4+ (células/mm^3) desde el basal	- 1% (95% IC: -10, 18) (n=6)	+ 4% (95% IC: -1, 9) (n=19)

*Proporción de sujetos que tenían VIH-1 < 400 copias/ml y permanecieron en el tratamiento del estudio

El estudio P1060 fue un ensayo controlado y aleatorizado de nevirapina frente a la terapia de basada en lopinavir/ritonavir en sujetos de 2 a 36 meses de edad infectados con VIH-1 que habían sido expuestos (Cohorte I) o no (Cohorte II) a nevirapina durante el embarazo para prevención de la transmisión madre-hijo. Lopinavir/ritonavir fue administrado dos veces al día a 16/4 mg/kg para sujetos de 2 meses a < 6 meses, 12/3 mg/kg para sujetos ≥ 6 meses y < 15 kg, 10/2,5 mg/kg para sujetos ≥ 6 meses y ≥ 15 kg a< 40 kg, o 400/100 para sujetos ≥ 40 kg. El régimen basado en nevirapina fue 160-200 mg/m^2 una vez al día durante 14 días, a continuación 160-200 mg/m^2 cada 12 horas. Los dos brazos de tratamiento uyeron zidovudina 180 mg/m^2 cada 12 horas y lamivudina 4 mg/kg cada 12 horas. La mediana de seguimiento fue 48 semanas en la Cohorte I y 72 semanas en la Cohorte II. En la inclusión, la edad (mediana) fue 0,7 años, el recuento (mediana) de células T CD4 fue 1.147 cells/mm^3, la mediana de células T CD4 fue 19% y la mediana de ARN de VIH-1 fue > 750.000 copias/ml. Entre los 13 sujetos con fallo viral en el grupo de lopinavir/ritonavir con datos disponibles de resistencia, no se encontró resistencia a lopinavir/ritonavir.

Tabla 7

Resultados en la semana 24: Estudio P1060				
	Cohorte I		**Cohorte II**	
	lopinavir/ritonavir **(N=82)**	nevirapina **(N=82)**	lopinavir/ritonavir **(N=140)**	nevirapina **(N=147)**
Fallo virológico*	21,7%	39,6%	19,3%	40,8%

*Definido como niveles plasmáticos confirmados de ARN de VIH-1 en plasma > 400 copias/ml a las 24 semanas o rebote viral > 4.000 copias/ml después de la semana 24. La tasa global de fracaso combinando las diferencias de tratamiento entre estratos de edad, ponderada por la precisión de la estimación dentro de cada estrato de edad
p=0,015 (Cohorte I); p< 0,001 (Cohorte II)

El estudio CHER fue un ensayo aleatorizado abierto comparando 3 estrategias de tratamiento (tratamiento diferido, tratamiento temprano durante 40 semanas, o tratamiento temprano durante 96 semanas) en niños con infección perinatal adquirida VIH-1. El régimen de tratamiento fue zidovudina más lamivudina más 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir por m^2 dos veces al día hasta los 6 meses de edad, a continuación 230 mg lopinavir/57,5 mg ritonavir por m^2 dos veces al día. No se reportaron casos de fallo atribuidos a la toxicidad limitante del tratamiento.

Tabla 8

Tasa de riesgo por Muerte o Fallo de la Terapia de Primera Línea Relativa al Tratamiento Diferido ART: Estudio CHER		
	Brazo 40 semanas (N=13)	**Brazo 96 semanas (N=13)**
Tasa de riesgo por muerte o fallo de la terapia*	0,319	0,332

* Fallo definido como clínico, progresión inmunológica de la enfermedad, fallo virológico o toxicidad limitante del régimen ART
p=0,0005 (brazo 40 semanas); p< 0,0008 (brazo 96 semanas)

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se han evaluado las propiedades farmacocinéticas de lopinavir administrado con ritonavir en adultos voluntarios sanos y en pacientes infectados por el VIH; no se han encontrado diferencias significativas entre los dos grupos. Lopinavir se metaboliza completamente por el CYP3A. Ritonavir inhibe el metabolismo de lopinavir, aumentando, por tanto, los niveles plasmáticos de lopinavir. A lo largo de todos los ensayos, la administración de Kaletra 400/100 mg dos veces al día produjo unas concentraciones plasmáticas medias de lopinavir en el estado estacionario 15 a 20 veces mayores que las de ritonavir en pacientes infectados por VIH. Los niveles plasmáticos de ritonavir son menores del 7 % de los obtenidos con la dosis de 600 mg de ritonavir dos veces al día. La EC_{50} antiviral de lopinavir *in vitro* es aproximadamente 10 veces menor que la de ritonavir. Por tanto, la actividad antiviral de Kaletra se debe a lopinavir.

Absorción
Dosis múltiples de 400/100 mg de Kaletra dos veces al día durante 2 semanas sin restricción de comidas produjeron un pico de concentración plasmática máxima media (C_{max}) ± DE de lopinavir de 12,3 ± 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 ± 5,7 microgramos/ml. El AUC de lopinavir en un intervalo de 12 horas fue de 113,2 ± 60,5 microgramos•h/ml. No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de lopinavir coformulado con ritonavir en humanos.

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

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

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

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

Eliminación

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Los datos de ensayos clínicos en niños menores de 2 años incluyen la farmacocinética de Kaletra 300/75 mg/m^2 dos veces al día estudiada en un total de 31 pacientes pediátricos, con edades comprendidas entre 14 días y 6 meses. Se ha estudiado la farmacocinética de Kaletra 300/75 mg/m^2 dos veces al día junto con nevirapina y 230/57.5 mg/m^2 dos veces al día sola, en 53 pacientes pediátricos con edades comprendidas entre los 6 meses y los 12 años. La media (DE) para los estudios se indica en la siguiente tabla. Con el régimen de 230/57,5 mg/m^2 dos veces al día sin nevirapina y el de 300/75 mg/m^2 dos veces al día con nevirapina se alcanzan unas concentraciones plasmáticas de lopinavir similares a las obtenidas en pacientes adultos que recibieron 400/100 mg dos veces al día sin nevirapina.

C_{max} (µg/ml)	**C_{min} (µg/ml)**	**AUC_{12} (µg•h/ml)**
Cohorte con edad ≥ 14 días a < 6 semanas (N = 9):		
5,17 (1,84)	1,40 (0,48)	43,39 (14,80)
Cohorte con edad ≥ 6 semanas a < 6 meses (N = 18):		
9,39 (4,91)	1,95 (1,80)	74,50 (37,87)
Cohorte con edad ≥ 6 meses a < 12 años (N = 53):		
8,2 (2,9)[a]	3,4 (2,1)[a]	72,6 (31,1)[a]
10,0 (3,3)[b]	3,6 (3,5)[b]	85,8 (36,9)[b]
Adulto[c]		
12,3 (5,4)	8,1 (5,7)	113,2 (60,5)

a. Kaletra solución oral en regimen 230/57,5 mg/m^2 dos veces al día sin nevirapina
b. Kaletra solución oral en régimen 300/75 mg/m^2 dos veces al día con nevirapina
c. Kaletra 400/100 mg comprimidos recubiertos con película dos veces al día en estado estacionario

Sexo, origen étnico y edad

No se ha estudiado la farmacocinética de Kaletra 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.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

En un ensayo de dosis múltiple con 400/100 mg de lopinavir/ritonavir dos veces al día se compararon los parámetros farmacocinéticos de lopinavir en el estado estacionario en pacientes infectados por el

VIH con insuficiencia hepática leve a moderada con los obtenidos en pacientes infectados por el VIH con función hepática normal. Se observó un aumento discreto en las concentraciones totales de lopinavir de aproximadamente un 30%, que no se espera que sea clínicamente relevante (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

En los ensayos *in vitro*, las concentraciones más altas probadas de lopinavir/ritonavir, correspondientes a una exposición a lopinavir 7 veces mayor que los niveles plasmáticos totales y 15 veces mayor que los de lopinavir libre alcanzados en humanos con las dosis terapéuticas máximas recomendadas, produjeron una inhibición del 30% de los canales cardiacos de potasio humanos clonados (human ether-à-go-go related gene, hERG). En contraste, concentraciones similares de lopinavir/ritonavir no produjeron un retraso en la repolarización de las fibras cardacas 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 de la sustancia activa a nivel cardiaco; a las 72 horas el AUC en el corazón fue aproximadamente el 50% del AUC medido en plasma. Por tanto, es razonable esperar que los niveles cardiacos de lopinavir no sean significativamente más altos que los niveles plasmáticos.

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

En ratas se observó, con dosis tóxicas para la madre, embriofetal (abortos, disminución de la viabilidad fetal, disminución del peso del feto, aumento de la frecuencia de modificaciones esqueléticas) y toxicidad en el desarrollo posnatal (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 tumorigénicos. No se encontró que lopinavir/ritonavir fuera mutagénico o clastogénico en una batería de ensayos *in vitro* e *in vivo,* incluyendo el ensayo de mutación inversa de Ames en bacterias, el ensayo de linfoma en ratón, el de micronúcleos en ratón y el de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

La solución oral contiene:
etanol (42 % v/v),
jarabe de maíz con alto contenido en fructosa,
propilenglicol, (15.3% p/v),
agua purificada,
glicerol,
povidona,
saborizante magnasweet-110 (mezcla de glicirrinato monoamónico y glicerol),
aroma de vainilla (contiene ácido p-hidroxibenzóico, p-hidroxibenzaldehido, ácido vainillínico, vainillina, heliotropina, etil-vainillina),
aceite de ricino hidrogenado polioxil 40,
saborizante caramelo de algodón (contiene etilmaltol, etilvainillina, acetoina, dihidrocumarina, propilenglicol),
acesulfame potásico,
sacarina sódica,
cloruro sódico,
aceite de menta,
citrato sódico,
ácido cítrico,
levomentol.

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Período de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 ºC y 8 ºC).

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Kaletra solución oral se presenta en un frasco multi-dosis de polietilen-tereftalato (PET) de color ámbar con una capacidad de 60 ml.

Están disponibles dos tamaños de envases de Kaletra solución oral:
- 120 ml (2 frascos x 60 ml) con 2 jeringas de 2 ml con graduaciones de 0,1 ml.
  Para volúmenes de hasta 2 ml. Para volúmenes mayores está disponible un envase alternativo.
- 300 ml (5 frascos x 60 ml) con 5 jeringas de 5 ml con graduaciones de 0,1 ml.
  Para volúmenes superiores a 2 ml. Para volúmenes más pequeños está disponible un envase alternativo.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/172/003
EU/1/01/172/009

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

Fecha de la primera autorización: 20 de Marzo de 2001.
Fecha de la última renovación: 20 de Marzo de 2011.

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 https://www.ema.europa.eu

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kaletra 200 mg/50 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Los comprimidos son de color rojo, grabados con "AL" en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

4.2 Posología y forma de administración

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

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

Posología

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

Población pediátrica (niños mayores de 2 años)
La dosis para adultos de Kaletra comprimidos (400/100 mg dos veces al día) se puede utilizar en niños de 40 kg o más o con un área de superficie corporal (ASC)* mayor de 1,4 m^2. Para niños de 40 kg o

menos o con una ASC* entre 0,5 y 1,4 m^2 y capaces de tragar comprimidos, consultar la ficha técnica de Kaletra 100/25 comprimidos. Para niños incapaces de tragar comprimidos, consultar la ficha técnica de Kaletra solución oral. En base a los datos actualmente disponibles, Kaletra no debe administrarse una vez al día en pacientes pediátricos (ver sección 5.1).

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

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

Niños menores de 2 años
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Kaletra en niños menores de 2 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

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

Pauta de Dosificación Pediátrica cuando se administra de forma concomitante con efavirenz o nevirapina	
Área de superficie corporal (m^2)	Dosis (mg o ml) recomendada de lopinavir/ritonavir dos veces al día*.
de ≥ 0.5 a < 0.8	200/50 mg comprimidos
de ≥ 0.8 a < 1.2	300/75 mg comprimidos
de ≥ 1.2 a < 1.4	400/100 mg comprimidos
≥ 1.4	6,5 ml de solución oral**

* Kaletra comprimidos no se debe masticar, romper o machacar.
** Consulte la Ficha Técnica de Kaletra solución oral para ver la posología recomendada.

Se puede considerar la toma de los comprimidos de Kaletra 200/50 mg en monoterapia o en combinación con Kaletra 100/25 mg comprimidos para alcanzar la dosis recomendada.

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

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

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

Forma de administración

Los comprimidos de Kaletra se administran por vía oral y se tienen que tragar enteros, sin masticar, romper o machacar. Los comprimidos de Kaletra 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

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

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).
Antianginosos	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).
Anticancerígenos	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. Aumento del riesgo de síndrome de lisis tumoral a la dosis de inicio y durante la fase de ajuste de la dosis (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).

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 vasoespasmo 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).
Antivirales del VHC de acción directa	Elbasvir/grazoprevir	Aumento del riesgo de elevación de las concentraciones 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)	Avanafilo	Aumento de las concentraciones plasmáticas de avanafilo (ver las secciones 4.4 y 4.5).
	Sildenafilo	Contraindicado cuando se utiliza sólo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Aumento de las concentraciones plasmáticas de sildenafilo. Por lo tanto, aumenta el potencial de reacciones adversas asociadas a sildenafilo (que incluyen hipotensión y síncope). Ver las secciones 4.4 y 4.5 para administración conjunta de sildenafilo en pacientes con disfunción eréctil.
	Vardenafilo	Aumento de las concentraciones plasmáticas de vardenafilo (ver sección 4.4 y 4.5).
Sedantes/hipnóticos	Midazolam oral, triazolam	Aumento de las concentraciones plasmáticas de midazolam oral y triazolam. Por lo tanto, aumenta el riesgo de sedación extrema y depresión respiratoria debida a estos agentes. Se debe tener precaución al administrar midazolam por vía parenteral (ver sección 4.5.).
Disminución de los niveles del medicamento lopinavir/ritonavir		
Medicamentos a base de plantas	Hierba de San Juan	Con preparados a base de plantas que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) 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 Kaletra en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Kaletra está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3). Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con terapia antirretroviral combinada tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de administrar un tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, consultar la ficha técnica de estos medicamentos.

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

Se han notificado valores elevados de las transaminasas con o sin niveles elevados de bilirubina en monoinfectados por VIH-1 y en individuos tratados para profilaxis posexposición 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 reinstauró 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 Kaletra, incluyendo los que desarrollaron hipertrigliceridemia. En la mayoría de estos casos, los pacientes tenían una historia previa de pancreatitis y/o tratamiento concomitante con otros medicamentos asociados con la pancreatitis. El aumento marcado de triglicéridos es un factor de riesgo para el desarrollo de la pancreatitis. Los pacientes con enfermedad por VIH avanzada pueden tener riesgo de desarrollar pancreatitis o aumento de triglicéridos.

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

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 etanol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado).

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

Prolongación del intervalo PR
Se ha demostrado que lopinavir/ritonavir produce una prolongación moderada asintomática del intervalo PR en algunos pacientes sanos. Se han notificado raros casos de bloqueo atrioventricular de

2.º o 3.er grado en pacientes en tratamiento con lopinavir/ritonavir con enfermedad cardíaca estructural subyacente y anomalías preexistentes en el sistema de conducción o en pacientes que recibían medicamentos con efecto prolongador conocido del intervalo PR conocido (como verapamilo o atazanavir). Kaletra se debe usar con precaución en estos pacientes (ver sección 5.1).

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

Kaletra contiene lopinavir y ritonavir, inhibidores ambos de la isoforma CYP3A del P450. Es probable que Kaletra produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que se metabolizan fundamentalmente por el CYP3A. Estos aumentos de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos administrados conjuntamente pueden intensificar o prolongar su efecto terapéutico y reacciones adversas (ver 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 frecuentes así como control de las transaminasas (ver sección 4.5 y consultar la Ficha Técnica de bedaquilina).

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

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

La combinación de Kaletra 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);
- ácido fusídico en infecciones osteoarticulares, no se recomienda (ver sección 4.5);
- salmeterol no se recomienda (ver sección 4.5).
- rivaroxabán no está recomendado (ver sección 4.5).

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

Inhibidores de la PDE5

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

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

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

No se recomienda el uso concomitante de Kaletra 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 corticoesteroides, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal (ver sección 4.5)

Otras

Kaletra no es una cura para la infección por VIH ni para el SIDA. Las personas que estén tomando Kaletra pueden aún desarrollar infecciones u otras patologías asociadas con la infección por VIH y SIDA.

Sodio

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Se ha observado *in vivo* que Kaletra induce su propio metabolismo y aumenta la biotransformación de algunos fármacos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 (incluyendo el CYP2C9 y el CYP2C19) y por glucuronidación. Esto podría producir una reducción de las concentraciones plasmáticas de medicamentos que se administran conjuntamente y la consiguiente disminución de su eficacia.
Los medicamentos que están contraindicados específicamente debido a la magnitud esperada de la interacción y al potencial de reacciones adversas graves están recogidos en el apartado 4.3.

Todos los estudios de interacción, cuando no se indique lo contrario, se realizaron con Kaletra cápsulas, que proporcionan una exposición de lopinavir aproximadamente un 20% menor que los comprimidos de 200/50 mg.

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 Kaletra y los medicamentos administrados conjuntamente (el incremento se indica como "↑", el decremento como "↓", si no se modifica como "↔", una vez al día como "1vD", dos veces al día como "2vD" y tres veces al día "3vD").

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

Fármaco administrado conjuntamente, por área terapéutica	**Efectos sobre los niveles del fármaco** **Media Geométrica del Cambio (%) en AUC, C_{max}, C_{min}** **Mecanismo de interacción**	**Recomendaciones clínicas sobre la administración conjunta con Kaletra**
Agentes antirretrovirales		
Inhibidores nucleosídicos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTIs)		
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 disoproxil fumarato (DF) 300 mg 1vD (equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil)	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.
Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INNTIs)		

Efavirenz, 600 mg 1vD	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C_{max}: ↓ 13% C_{min}: ↓ 42%	Ver sección 4.2 para consultar la recomendación posológica de Kaletra o considerar terapias alternativas.Kaletra no se debe administrar en régimen de una vez al día cuando se administra conjuntamente con efavirenz.
Nevirapina 200 mg 2vD	Lopinavir: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 19% C_{min}: ↓ 51%	Ver sección 4.2 para consultar la recomendación posológica de Kaletra o considerar terapias alternativas.Kaletra 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% Lopinavir: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 20% C_{max}: ↔	No es necesario ajustar la dosis.
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 Kaletra con rilpivirina provoca un aumento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, pero no se requiere ajuste de la dosis.
Antagonista HIV CCR5		
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 Kaletra 400/100 mg dos veces al día.
Inhibidor de la integrasa		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{12}: ↓ 30% Lopinavir: ↔	No es necesario ajustar la dosis

Administración conjunta con otros inhibidores de la proteasa (IPs) del VIH 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 2vD) ó Fosamprenavir (1400 mg 2vD) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg 2vD)	Fosamprenavir: Reducción significativa en las concentraciones de amprenavir	La administración de dosis aumentadas de fosamprenavir 1400 mg dos veces al día en combinación con 533/133 mg de Kaletra solución oral dos veces al día en pacientes previamente tratados con inhibidores de la proteasa tiene como resultado una mayor incidencia de los efectos adversos gastrointestinales y un aumento de los triglicéridos, sin incrementar la eficacia virológica, cuando se compara con dosis estándar de fosamprenavir/ritonavir. Por lo tanto no se recomienda la administración concomitante de estos medicamentos. Kaletra no se debe administrar en régimen de una vez al día cuando se administra conjuntamente con amprenavir.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg 2vD)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% C_{min}: ↓ 70% C_{max}: ↓ 47%	No se recomienda la administración concomitante con estos medicamentos.
Antiulcerosos		
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.
Antagonistas Alfa$_1$-adrenérgicos		
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 Kaletra y alfuzosina (ver sección 4.3) dado que puede aumentar la toxicidad asociada a alfuzosina, incluyendo hipotensión.
Analgésicos		
Fentanilo	Fentanilo: Aumenta el riesgo de efectos adversos (depresión respiratoria, sedación) debido a una mayor	Se recomienda monitorizar cuidadosamente los efectos adversos (especialmente la depresión respiratoria pero también la sedación) cuando se administra fentanilo concomitantemente con Kaletra.

	concentración plasmática por el efecto inhibitorio de lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A4.	
Antianginosos		
Ranolazina	Se espera que aumenten las concentraciones de ranolazina debido a la inhibición de CYP3A por lopinavir/ritonavir.	La administración concomitante de Kaletra y ranolazina está contraindicada (ver sección 4.3).
Antiarrítmicos		
Amiodarona, Dronedarona	Amiodarona, Dronedarona: Las concentraciones podrían incrementarse debido a la inhibición de CYP3A4 por lopinavir/ritonavir.	La administración conjunta de Kaletra 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 (gp-P). El aumento de los niveles de digoxina puede remitir con el tiempo a medida que la inducción de la gp-P se desarrolle.	Se debe tener precaución y se recomienda, si es posible, la monitorización de las concentraciones de digoxina en el caso de la administración conjunta de Kaletra y digoxina. Se debe tener especial precaución cuando se prescriba Kaletra en pacientes que estén tomando digoxina, dado que cabe esperar que el intenso efecto inhibitorio de ritonavir sobre la glicoproteína P (gp-P) produzca un aumento significativo de los niveles de digoxina. Es probable que al inicio de la administración de digoxina en pacientes que ya están tomando Kaletra se produzca un menor incremento de las concentraciones de digoxina del esperado.
Bepridil, lidocaína sistémica y quinidina	Bepridil, lidocaína sistémica y quinidina: Las concentraciones pueden incrementarse cuando se administran conjuntamente con lopinavir/ritonavir.	Se debe tener precaución en estos casos y se recomienda una monitorización de las concentraciones terapéuticas del fármaco cuando sea posible.
Antibióticos		
Claritromicina	Claritromicina: Se espera que se produzcan aumentos	En pacientes con insuficiencia renal (CrCL <30 ml/min) debe considerarse una reducción de la dosis de

	moderados del AUC de claritromicina debido al efecto inhibitorio de lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A.	claritromicina (ver sección 4.4). Se debe tener precaución al administrar claritromicina con Kaletra en pacientes con insuficiencia renal o hepática.
Anticancerígenos e inhibidores de la quinasa		
Abemaciclib	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A por ritonavir.	Se debe evitar la administración conjunta de abemaciclib y Kaletra. 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 Kaletra puede producir una potencial pérdida de la respuesta virológica. Además, la administración conjunta de apalutamida y Kaletra puede causar reacciones adversas graves, incluidas convulsiones, debido a los niveles más altos de apalutamida. No se recomienda el uso concomitante de Kaletra con apalutamida.
Afatinib (Ritonavir 200 mg dos veces al día)	Afatinib: AUC: ↑ Cmax: ↑ El incremento depende del momento en el que se administra ritonavir. Debido a la inhibición de BCRP (proteína de resistencia de cáncer de mama/ABCG2) y a la inhibición aguda de P-gp por Kaletra lopinavir/ritonavir	Se debe tener precaución cuando se administra afatinib junto con Kaletra. Para recomendaciones sobre el ajuste de dosis, consultar la ficha técnica de afatinib. Monitorizar las reacciones adversas relacionadas con afatinib.

Ceritinib	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A y P-gp por lopinavir/ritonavir.	Se debe tener precaución cuando se administra ceritinib junto con Kaletra. Para recomendaciones sobre el ajuste de dosis, consultar la ficha técnica de ceritinib. Monitorizar las reacciones adversas relacionadas con ceritinib.
La mayoría de los inhibidores de la tirosina quinasa como dasatinib y nilotinib, vincristina, vinblastina	La mayoría de los inhibidores de 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.
Encorafenib	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir/ritonavir.	La administración concomitante de encorafenib y Kaletra 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 Kaletra. Si se considera que el beneficio compensa el riesgo y se debe utilizar Kaletra, debe realizarse un seguimiento estrecho de los pacientes por seguridad.
Fostamatinib	Aumento de la exposición al metabolito R406 de fostamatinib.	La administración conjunta de fostamatinib con Kaletra puede aumentar la exposición al metabolito R406 de fostamatinib, lo cual da lugar a reacciones adversas dosis dependientes, como hepatotoxicidad, neutropenia, hipertensión o diarrea. Si se producen estas reacciones adversas, consultar la ficha técnica de fostamatinib para recomendaciones sobre la reducción de la dosis.
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 incluyendo riesgo de síndrome de lisis tumoral. 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.
Neratinib	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A por ritonavir.	El uso concomitante de neratinib y Kaletra 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	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir/ritonavir, produciendo un aumento del riesgo del síndrome de lisis tumoral a la dosis de inicio y durante la fase de ajuste de dosis (ver sección 4.3 y consultar la Ficha Técnica de venetoclax). En pacientes que han completado la fase de ajuste de dosis y están con una dosis estable diaria de venetoclax, se ha de reducir la dosis de venetoclax al menos un 75% cuando se administre con inhibidores potentes del CYP3A (consultar la Ficha Técnica de venetoclax para instrucciones de la dosificación). Debe realizarse un seguimiento estrecho de los pacientes para monitorizar signos de toxicidad asociada a venetoclax.
Anticoagulantes		
Warfarina	Warfarina: Las concentraciones pueden verse disminuidas cuando se co-administra con lopinavir/ritonavir debido a una inducción del CYP2C9.	Se recomienda el control del INR (cociente normalizado internacional).
Dabigatrán etexilato Edoxabán	Dabigatrán etexilato Edoxabán Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de la P-gp por lopinavir/ritonavir.	Se debe considerar la monitorización clínica y/o la reducción de la dosis de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) cuando se coadministre con Kaletra un ACOD transportado por P-gp pero no metabolizado por CYP3A4, incluidos dabigatrán etexilato y edoxabán.

Rivaroxabán (Ritonavir 600 mg dos veces al día)	Rivaroxaáan: AUC: ↑ 153% Cmax: ↑ 55% Debido a la inhibición CYP3A y P-gp por lopinavir/ritonavir.	La administración concomitante de rivaroxabán y Kaletra puede aumentar la exposición a rivaroxabán lo que puede aumentar el riesgo de sangrado. El uso de rivaroxabán, no se recomienda en pacientes que reciben tratamiento concomitante con Kaletra (ver sección 4.4).
Anticonvulsivos		
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 Kaletra. Los niveles de fenitoína deben ser monitorizados cuando se coadministre con Kaletra. Se puede prever un aumento de la dosis de Kaletra cuando se co-administra con fenitoína. El ajuste de la dosis no ha sido evaluado en la práctica clínica. Kaletra no se debe administrar en régimen de una vez al día cuando se administra conjuntamente con 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 Kaletra. Los niveles de carbamazepina y de fenobarbital deben ser monitorizados cuando se coadministre con Kaletra. Se puede prever un aumento de la dosis de Kaletra cuando se co-administra con carbamazepina o fenobarbital. El ajuste de la dosis no ha sido evaluado en la práctica clínica. Kaletra no se debe administrar en régimen de una vez al día cuando se administra conjuntamente con carbamazepina y fenobarbital.

Lamotrigina y Valproato	Lamotrigina: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 46% C_{min}: ↓ 56% Debido a la inducción de la glucuronidación de lamotrigina Valproato: ↓	Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para que disminuya el efecto VPA cuando Kaletra y ácido valproico o valproato se administra de forma concomitante. <u>En los pacientes que inician o interrumpen Kaletra mientras están tomando dosis de mantenimiento de lamotrigina</u>: Puede ser necesario aumentar la dosis de lamotrigina si se añade Kaletra, o disminuir si se interrumpe Kaletra; por tanto la monitorización plasmática de lamotrigina debe llevarse a cabo, antes y durante 2 semanas después de iniciar o interrumpir Kaletra, a fin de ver si es necesario el ajuste de dosis de lamotrigina. <u>En pacientes que toman habitualmente Kaletra Y comienzan con lamotrigina</u>: No sería necesario ajuste de dosis en el escalado de dosis de lamotrigina recomendada.
Antidepresivos y Ansiolíticos		
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 Kaletra 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.
Antifúngico		
Ketoconazol e Itraconazol	Ketoconazol, Itraconazol: Pueden aumentar las concentraciones séricas debido al efecto inhibitorio de lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A.	No se recomiendan dosis altas de ketoconazol e itraconazol (> 200 mg/día).
Voriconazol	Voriconazol: Las concentraciones pueden reducirse.	Se debe evitar la administración conjunta de voriconazol y dosis bajas de ritonavir (100 mg 2vD), como la contenida en Kaletra, a menos que la evaluación del balance beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol.
Agentes antigotosos		

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 gp-P y/o del CYP3A4 por ritonavir.	Está contraindicada la administración concomitante de Kaletra con colchicina en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática debido al potencial incremento de reacciones medicamentosas mortales y/o potencialmente mortales asociadas a la colchicina como la toxicidad neuromuscular (incluyendo rabdomiólisis) (ver sección 4.4). En caso de requerirse el tratamiento con Kaletra 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.
Antihistamínicos		
Astemizol Terfenadina	Las concentraciones pueden aumentarse debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir/ritonavir.	La administración concomitante de Kaletra con astemizol o con terfenadina está contraindicada ya que puede aumentar el riesgo de arritmias graves por estos agentes (ver sección 4.3).
Antinfecciosos		
Ácido fusídico	Ácido fusídico: Se pueden incrementar las concentraciones debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir/ritonavir.	La administración concomitante de Kaletra con ácido fusídico está contraindicado en indicaciones dermatológicas, debido a que aumenta el riesgo de reacciones adversas asociadas al ácido fusídico, en particular, rabdomiolisis (ver sección 4.3). Cuando se utiliza para infecciones osteo-articulares, donde la administración conjunta es inevitable, se recomienda un estrecho seguimiento clínico de los reacciones adversas musculares (ver sección 4.4).
Antimicobacterianos		
Bedaquilina (dosis única) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2vd, dosis múltiple)	Bedaquilina: AUC: ↑ 22% Cmax: ↔ Se pueden observar mayores efectos en la exposición plasmática de bedaquilina durante la coadministración prolongada con lopinavir/ritonavir. Inhibición de CYP3A4 probablemente	Debido al riesgo de reacciones adversas relacionadas con la bedaquilina, se debe evitar la coadministración de bedaquilina y Kaletra. En caso de que el beneficio compense el riesgo, la coadministración de bedaquilina con Kaletra se debe llevar a cabo con precaución. Se recomienda un seguimiento con electrocardiogramas más frecuentes y se recomienda el control de transaminasas (ver sección 4.4 y consultar la Ficha Técnica de bedaquilina).

	debida a lopinavir/ritonavir.	
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 Kaletra se considera necesaria, se recomienda una monitorización muy frecuente mediante ECG durante el periodo completo de tratamiento con 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 Kaletra, la dosis recomendada de rifabutina es 150 mg 3 veces por semana en días fijos (por ejemplo Lunes-Miércoles-Viernes). Debido a un aumento esperado en la exposición a la rifabutina, se justifica una mayor monitorización de las reacciones adversas, incluyendo neutropenia y uveítis, asociadas a la rifabutina. Se recomienda una reducción de la dosis de rifabutina a 150 mg dos veces en semana en días alternos a aquellos pacientes que no toleran la dosis de 150 mg 3 veces por semana. Hay que tener en cuenta que la dosis de 150 mg dos veces por semana puede no proporcionar una exposición óptima a la rifabutina lo que conduce a un riesgo de resistencia a rifamicina y a un fracaso del tratamiento. No es necesario un ajuste de la dosis de Kaletra.
Rifampicina	Lopinavir: Se han observado importantes disminuciones de la concentración debido al efecto inductor de la rifampicina sobre el CYP3A.	No se recomienda la coadministración de Kaletra y rifampicina ya que ésta coadministración produce un descenso marcado de las concentraciones de lopinavir, lo que puede resultar en una disminución significativa del efecto terapéutico de lopinavir. Un ajuste de dosis de Kaletra 400 mg/400 mg (ej.: Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) dos veces al día permitió compensar el efecto inductor de rifampicina sobre CYP3A4. Sin embargo, este ajuste de dosis podría

		asociarse a elevaciones de ALT/AST y un aumento de trastornos gastrointestinales. Por tanto, se debe evitar esta coadministración a menos que sea estrictamente necesario. Si se considera que la coadministración es inevitable, se puede incrementar la dosis de Kaletra a 400 mg/400 mg dos veces al día junto con rifampicina bajo una estrecha monitorización de la seguridad y el efecto terapéutico. Únicamente se debe titular al alza la dosis de Kaletra una vez iniciado el tratamiento con rifampicina (ver sección 4.4).
Antipsicóticos		
Lurasidona	Se espera que aumenten las concentraciones de lurasidona debido a la inhibición de CYP3A por lopinavir/ritonavir.	La administración concomitante de lurasidona está contraindicada (ver sección 4.3).
Pimozida	Debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir/ritonavir, se espera que las concentraciones de pimozida aumenten.	La administración conjunta de Kaletra con pimozida está contraindicada ya que puede aumentar el riesgo de alteraciones hematológicas graves o de otras reacciones adversas graves por 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 Kaletra y quetiapina está contraindicada, ya que puede aumentar la toxicidad relacionada con quetiapina.
Benzodiacepinas		
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 Kaletra y midazolam oral (ver sección 4.3) y se debe tener precaución al coadministrar Kaletra con midazolam parenteral. Si se coadministra Kaletra con midazolam parenteral, se debe realizar en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o en un centro similar que asegure una estrecha monitorización clínica y una acción médica adecuada en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Debe considerarse un ajuste de la dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis.

Agonista Beta$_2$-adrenérgico (de acción prolongada)		
Salmeterol	Salmeterol: Se espera un aumento de las concentraciones debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir/ritonavir.	La combinación puede producir mayor riesgo de reacciones adversas cardiovasculares asociadas a salmeterol, incluyendo prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal. Por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante de Kaletra con salmeterol (ver sección 4.4).
Bloqueantes de los canales del calcio		
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 Kaletra, se recomienda una monitorización terapéutica y de las reacciones adversas.

Corticoesteroides		
Dexametasona	Lopinavir: La concentración de lopinavir puede disminuir ya que la dexametasona induce el CYP3A.	Cuando estos fármacos se administran conjuntamente con Kaletra, se recomienda una monitorización clínica y de eficacia antiviral.
Propionato de fluticasona, 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 Kaletra y dichos glucocorticoides salvo que el beneficio potencial del tratamiento sea mayor que el riesgo de los efectos sistémicos de los corticoesteroides (ver sección 4.4). Se debe considerar una reducción de la dosis del glucocorticoide, con un control riguroso de los efectos locales y sistémicos, o cambiar a otro glucocorticoide que no se metabolice a través del CYP3A4 (como beclometasona). Además, en caso de interrumpir el tratamiento con el glucocorticoide, la dosis debe reducirse progresivamente durante un período prolongado.
Inhibidores de la fosfodiesterasa (FDE5)		
Avanafilo (ritonavir 600 mg 2 veces al día)	Avanafilo: AUC: ↑ 13 veces Debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir/ritonavir.	Está contraindicado el uso de avanafilo con Kaletra (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 Kaletra con sildenafilo (ver sección 4.3). No se recomienda la administración concomitante de Kaletra con tadalafilo. 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 sildenafilo o tadalafilo en pacientes que están tomando Kaletra (ver sección 4.4). Cuando se administra conjuntamente sildenafilo con Kaletra, la dosis de sildenafilo no debe exceder, en ningún caso, los 25 mg en 48 horas y la dosis de tadalafilo administrada conjuntamente con Kaletra no debe exceder los 10 mg cada 72 horas.
Sildenafilo	Sildenafilo: AUC: ↑ 11 veces Debido al efecto inhibitorio de lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A.	
Vardenafilo	Vardenafilo: AUC: ↑ 49 veces Debido al efecto inhibitorio de lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A.	El uso combinado de vardenafilo con Kaletra está contraindicado (ver sección 4.3).
Alcaloides ergotamínicos		
Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Las concentraciones plasmáticas pueden aumentarse debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir/ritonavir.	La administración conjunta de Kaletra y alcaloides ergotamínicos está contraindicada ya que puede derivar en toxicidad aguda por cornezuelo incluyendo vasoespasmo e isquemia (ver sección 4.3).
Agentes de motilidad GI		
Cisaprida	Las concentraciones plasmáticas pueden aumentarse debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir/ritonavir.	La administración conjunta de Kaletra y cisaprida está contraindicada ya que puede aumentar el riesgo de arritmias graves por este agente (ver sección 4.3).

Antivirales de VHC de acción directa		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg una vez al día)	Elbasvir: AUC: ↑ 2,71-veces C_{max}: ↑ 1,87- veces C_{24}: ↑ 3,58- veces Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86- veces $C_{máx}$: ↑ 6,31- veces C_{24}: ↑ 20,70- veces (combinaciones de mecanismos incluyendo la inhibición del CYP3A) Lopinavir: ↔	La administración conjunta de elbasvir/grazoprevir y Kaletra está contraindicada (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 Kaletra debido a un mayor riesgo de elevaciones de ALT asociadas con una mayor exposición a glecaprevir.
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	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, sólo el aumento por la exposición a voxilaprevir se considera clínicamente relevante	No se recomienda la administración conjunta de Kaletra y sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir.
Inhibidores de la proteasa VHC		
Simeprevir 200 mg una vez al día (ritonavir 100 mg dos veces al día)	Simeprevir: AUC: ↑ 7,2 veces Cmax: ↑ 4,7 veces Cmin: ↑ 14,4 veces	No se recomienda la administración concomitante de Kaletra y simeprevir.

Medicamentos a base de plantas		
Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)	Lopinavir: La concentración de lopinavir puede disminuir ya que las preparaciones a base de plantas que contengan hierba de San Juan inducen el CYP3A.	Los medicamentos a base de plantas que contengan hierba de San Juan no se deben combinar con lopinavir y ritonavir. Si un paciente ya está tomando hierba de San Juan, se debe interrumpir la administración de hierba de San Juan y, si es posible, determinar la carga viral. Los niveles de lopinavir y ritonavir pueden aumentar tras interrumpir la administración de la hierba de San Juan. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de Kaletra. El efecto inductor puede persistir durante al menos 2 semanas después de la interrupción del tratamiento con la hierba de San Juan (ver sección 4.3). Por tanto puede empezar a tomar Kaletra con seguridad dos semanas después de dejar el uso de la Hierba de San Juan.
Inmunosupresores		
Ciclosporina, Sirolimus (rapamicina) y Tacrolimus	Ciclosporina, sirolimus (rapamicina) y tacrolimus: Las concentraciones pueden aumentar debido al efecto inhibitorio de lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A.	Se recomienda una monitorización más frecuente de las concentraciones terapéuticas de estos fármacos hasta que se hayan estabilizado sus niveles plasmáticos.

Agentes antilipemiantes		
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 Kaletra está contraindicado (ver sección 4.3).
Agentes modificadores de los lípidos		
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 Kaletra con lomitapida está contraindicado (consultar ficha técnica de lomitapida) (ver sección 4.3).
Atorvastatina	Atorvastatina: AUC: ↑ 5,9 veces C_{max}: ↑ 4,7 veces Debido al efecto inhibitorio de lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A.	No se recomienda el uso combinado de Kaletra con atorvastatina. Si el uso de atorvastatina se considera estrictamente necesario, se debe administrar la dosis más baja posible de atorvastatina con una estrecha monitorización (ver sección 4.4).
Rosuvastatina, 20 mg 1vD	Rosuvastatina: AUC: ↑ 2 veces C_{max}: ↑ 5 veces Dado que la rosuvastatina es débilmente metabolizada por el CYP3A4, se observó un incremento de su concentración plasmática. El mecanismo de esta interacción puede ser el resultado de la inhibición de las proteínas de transporte.	Se debe tener especial cuidado y considerar una reducción de la dosis cuando se coadministre Kaletra con rosuvastatina (ver sección 4.4).
Fluvastatina o Pravastatina	Fluvastatina, Pravastatina: No se espera interacciones	Se recomienda utilizar pravastatina o fluvastatina si está indicado un tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

	clínicamente relevantes. La pravastatina no se metaboliza por el CYP450. La fluvastatina se metaboliza parcialmente por el CYP2C9.	
Opioides		
Buprenorfina, 16 mg 1vD	Buprenorfina: ↔	No es necesario un ajuste de dosis.
Metadona	Metadona: ↓	Se recomienda monitorizar las concentraciones de metadona en plasma.
Anticonceptivos orales		
Etinilestradiol	Etinilestradiol: ↓	En caso de administración conjunta de Kaletra con anticonceptivos que contengan etinilestradiol (independientemente de la formulación anticonceptiva ej. oral o parche), se deben utilizar métodos anticonceptivos adicionales.
Productos que ayudan a dejar de fumar		
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 Kaletra 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.
Terapia de reemplazo de hormona tiroidea		
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.
Agentes vasodilatadores		
Bosentan	Lopinavir/ritonavir: La concentración plasmática de lopinavir/ritonavir puede disminuir debido a la inducción del CYP3A4 por bosentan.	Se debe tener precaución al administrar Kaletra con bosentan. Cuando se administra de forma concomitante Kaletra 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,

	Bosentan: AUC: ↑ 5-veces C_{max}: ↑ 6-veces Inicialmente, bosentan ↑ C_{min} aproximadamente 48-veces. Debido a la inhibición del CYP3A4 por lopinavir/ritonavir.	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 Kaletra (ver sección 4.4 y consultar la ficha técnica de riociguat).
Otros productos medicinales		
Basándose en los perfiles metabólicos conocidos, no se espera que se produzcan interacciones clínicamente significativas entre Kaletra y dapsona, trimetoprim/sulfametoxazol, azitromicina o fluconazol.		

4.6 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 poscomercialización 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 Kaletra 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 estudios 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 mujeres que conviven con el VIH no den el pecho a sus bebés 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 de que se han notificado náuseas durante el tratamiento con Kaletra (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

b. Lista tabulada de reacciones adversas

Reacciones adversas de ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización 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 (≥1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥1/10 000 a <1/1.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas en ensayos clínicos y poscomercialización en pacientes adultos		
Clasificación por órganos y sistemas	**Frecuencia**	**Reacción adversa**
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior.
	Frecuentes	Infección del tracto respiratorio inferior, infecciones de la piel incluyendo celulitis, foliculitis y forúnculo.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Anemia, leucopenia, neutropenia y linfoadenopatía.

Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes Poco frecuentes	Hipersensibilidad incluyendo urticaria y angioedema. Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune.
Trastornos endocrinos	Poco frecuentes	Hipogonadismo.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes Poco frecuentes	Trastornos de la glucosa en sangre incluyentdo diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, pérdida de peso, disminución del apetito. Aumento de peso, aumento del apetito.
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes Poco frecuentes	Ansiedad. Sueños anómalos, disminución de la líbido.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes Poco frecuentes	Cefalea (incluyendo migrañas), neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), mareos, insomnio. Accidente cerebrovascular, convulsiones, disgeusia, ageusia, tremor.
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Alteración visual.
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Tinnitus, vértigo.
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Arterosclerosis, tal como infarto de miocardio, bloqueo auriculoventricular, insuficiencia de la válvula tricúspide.
Trastornos vasculares	Frecuentes Poco frecuentes	Hipertensión. Trombosis venosa profunda.
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Frecuentes Poco frecuentes	Diarrea, náuseas. Pancreatitis[1], vómitos, reflujo gastroesofágico, gastroenteritis y colitis, dolor abdominal (superior e inferior), distensión abdominal, dispepsia, hemorroides, flatulencia. Hemorragia gastrointestinal incluyendo úlcera gastrointestinal, duodenitis, gastritis y hemorragia rectal, estomatitis y úlceras orales, incontinencia fecal, estreñimiento, sequedad de boca.
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes Poco frecuentes	Hepatitis, incluyentdo aumento de AST, ALT y GGT. Ictericia, esteatósis hepática, hepatomegalia, colangitis, hiperbilirrubinemia.

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

1 Ver sección 4.4: pancreatitis y lípidos

c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

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

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

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

d. Población pediátrica

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 Kaletra es limitada en humanos.

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: 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 Kaletra. Lopinavir es un inhibidor de las proteasas del VIH-1 y VIH-2. La inhibición de la proteasa del VIH previene la escisión de la poliproteina *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 supraterapeútica 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 inervalo QT. Los dos regímenes resultaron en exposiciones en el día 3 que eran aproximadamente 1,5 y 3 veces mayores que las observadas en el estado estacionario con las dosis recomendadas de lopinavir/ritonavir 1 o 2 veces al día. Ningún sujeto experimentó incrementos en el intervalo QTcF $\geq$ 60 mseg desde el nivel basal o un intervalo QTcF que excediera el umbral de potencial relevancia clínica de 500 mseg.

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

Actividad antiviral in vitro

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

Resistencia

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

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

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

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

Se evaluó la actividad antiviral *in vitro* de lopinavir frente a 112 aislados clínicos tomados de pacientes en los que había fallado el tratamiento con uno o más inhibidores de la proteasa. Dentro de este panel, las siguientes mutaciones de la proteasa del VIH se asociaron con una sensibilidad reducida *in vitro* a lopinavir: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V y L90M. La EC50 media de lopinavir frente a aislados con 0 a 3, 4 y 5, 6 y 7 y 8 a 10 mutaciones en las posiciones de aminoácidos anteriores fue 0,8; 2,7; 13,5 y 44,0 veces más alta que la EC_{50} frente al VIH de tipo silvestre, respectivamente. Los 16 virus que presentaron un cambio superior a 20 veces en la sensibilidad contenían mutaciones en las posiciones 10, 54, 63 más 82 y/o 84. Además, contenían una media de 3 mutaciones en los aminoácidos en las posiciones 20, 24, 46, 53, 71 y 90. Además de las mutaciones arriba descritas, en aislados de pacientes con rebrotes de la carga viral tratados previamente con inhibidores de la proteasa que estaban en tratamiento con Kaletra se han observado las mutaciones V32I e I47A con una susceptibilidad reducida a lopinavir y mutaciones

I47A y L76V en aislamientos con sensibilidad reducida a lopinavir de pacientes con rebrotes de la carga viral durante el tratamiento con Kaletra.

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

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

Resistencia cruzada.
Actividad de otros inhibidores de la proteasa frente a aislados de pacientes tratados previamente con inhibidores de la proteasa que desarrollaron un aumento de la resistencia a lopinavir tras el tratamiento con Kaletra: La presencia de resistencia cruzada a otros inhibidores de la proteasa se analizó en 18 aislados de pacientes con rebrote de la carga viral que habían mostrado una evolución de la resistencia a lopinavir durante 3 ensayos fase II y uno fase III de Kaletra en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. El incremento medio de la CI_{50} de lopinavir en estos 18 aislados a nivel basal y en el momento del rebrote de carga viral fue de 6,9 y 63 veces, respectivamente, comparado con la cepa silvestre del virus. Por lo general, los aislados de pacientes con rebrote de la carga viral mantuvieron (si ya había resistencia cruzada a nivel basal) o desarrollaron resistencia cruzada significativa a indinavir, saquinavir y atazanavir. Se percibió un modesto descenso en la actividad del amprenavir con un incremento medio de CI_{50} de 3,7 a 8 veces para los aislados basales y los aislados de pacientes con rebrote de la carga viral, respectivamente. Los aislados mantuvieron su susceptibilidad frente a tipranavir con un incremento medio de CI_{50} a nivel basal y en el momento del rebrote de la carga viral de 1,9 y 1,8 veces, respectivamente, comparado con la cepa silvestre del virus. Consulte la ficha técnica de Aptivus para obtener información adicional sobre el uso de tipranavir, incluidos los factores pronóstico de respuesta genotípica, en el tratamiento de infección por VIH-1 resistente a lopinavir.

Resultados clínicos
Los efectos de Kaletra (en combinación con otros antirretrovirales) sobre determinados marcadores biológicos (niveles en plasma del ARN del VIH y recuento de células T CD4+) han sido investigados en ensayos controlados de Kaletra de 48 a 360 semanas de duración.

Uso en adultos

Pacientes sin tratamiento antirretroviral previo

En el ensayo M98-863 doble ciego y aleatorizado con 653 pacientes no tratados previamente con tratamientos antirretrovirales, se comparó Kaletra (400/100 mg dos veces al día) con nelfinavir (750 mg tres veces al día) más estavudina y lamivudina. El recuento basal medio de células T CD4+ fue de 259 células/mm^3 (rango: 2 a 949 células/$mm^{3)}$ y el ARN del VIH-1 plasmático basal medio fue 4,9 log_{10} copias/ml (rango: 2,6 a 6,8 log_{10} copias/ml).

Tabla 1

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

*en el análisis por intención de tratar se consideran los pacientes con datos ausentes como fallos en la respuesta virológica.
† p<0,001

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

El estudio M05-730 era un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, abierto, que comparaba el tratamiento con Kaletra 800/200 mg. una vez al día junto con tenofovir DF y emtricitabina con el tratamiento con Kaletra 400/100 mg. dos veces al día más tenofovir DF y emtricitabina en 664 pacientes no previamente tratados con antirretrovirales. Considerando la interacción farmacocinética entre Kaletra y tenofovir (ver la sección 4.5), los resultados de este estudio podrían no ser estrictamente extrapolables cuando se usan otros regímenes con Kaletra. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir bien Kaletra 800/200 mg una vez al día (n = 333) o bien Kaletra 400/100 mg dos veces al día (n = 331). Hubo una estratificación adicional dentro de cada grupo, 1:1 (comprimido frente a cápsula blanda). Durante 8 semanas se administró a los pacientes la formulación de comprimidos o bien la de cápsulas blandas, después de las cuales se les administró a todos los pacientes el régimen de una vez al día o dos veces al día en comprimidos durante el resto del estudio. Se administró a los pacientes 200 mg de emtricitabina una vez al día y 300 mg de tenofovir DF una vez al día (equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil). La no inferioridad definida por protocolo de la dosis de una vez al día comparada con la dosis de dos veces al día se demostraba si el límite inferior del intervalo de confianza del 95% para la diferencia en la proporción de sujetos respondedores (una vez al día menos dos veces al día) no alcanzaba el -12% en la semana 48. La edad media de los pacientes incluidos era de 39 años (rango: 19 a 71); el 75% eran caucásicos, y el 78% eran hombres. El recuento basal medio de células T CD4+ fue 216 céls/mm^3 (rango 20 a 775 células/mm^3) y el ARN plasmático basal medio del VIH-1 fue 5,0 log_{10} copias/ml (rango 1,7 a 7,0 log_{10} copias/ml).

Tabla 2

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

(células/mm^3) desde el basal						

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

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

Tabla 3

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

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

Pacientes con tratamiento antirretroviral previo

En el ensayo M06-802 abierto, aleatorizado se compararon la seguridad, tolerancia y la actividad antiviral del régimen de una vez al día y del régimen de dos veces al día de lopinavir/ritonavir comprimidos en 599 sujetos con una carga viral detectable mientras tomaban su terapia antiviral habitual. Los pacientes no habían sido tratados previamente con lopinavir/ritonavir. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir bien lopinavir/ritonavir 800/200 mg una vez al día (n = 300) o bien lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día (n = 299). A los pacientes se les administró al menos 2 nucleósidos/nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa elegidos por el investigador. Los pacientes incluidos tenían una experiencia moderada con IP, con más de la mitad de los pacientes sin ser tratados previamente con IP y alrededor del 80% de los pacientes presentaban una cepa vírica con menos de 3 mutaciones para IP. La edad media de los pacientes incluidos fue de 41 años (rango: 21 a 73); el 51% eran caucásicos, y el 66% eran hombres. El recuento basal medio de células CD4+ fue 254 céls/mm^3 (rango 4 a 952 céls/mm^3) y el ARN plasmático basal medio del VIH-1 fue 4,3 $\log_{10}$ copias/ml (rango 1,7 a 6,6 $\log_{10}$ copias/ml). Alrededor del 85% de los pacientes tenían una carga viral de <100.000 copias/ml.

Tabla 4

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

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

Uso pediátrico

El ensayo M98-940 fue un estudio abierto de la formulación líquida de Kaletra en 100 pacientes pediátricos naïve (44 %) y con terapia antirretroviral previa (56 %). Ninguno de los pacientes había sido tratado previamente con inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa. Los pacientes se aleatorizaron a los grupos de tratamiento con 230 mg lopinavir/57.5 mg ritonavir por m^2 o 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir por m^2. Los pacientes no tratados previamente también recibieron inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa. Los pacientes tratados previamente recibieron nevirapina y hasta dos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa. Se evaluó en cada paciente la seguridad, la eficacia y el perfil farmacocinético de dos dosis después de 3 semanas de tratamiento. Posteriormente, todos los pacientes continuaron con la dosis de 300/75 mg por m^2. Los pacientes tenían una edad media de 5 años (rango 6 meses a 12 años), con 14 pacientes menores de 2 años y 6 pacientes de un año o menores. El recuento medio basal de células T CD4+ fue 838 células/mm^3 y el ARN plasmático inicial medio del VIH-1 fue 4,7 $\log_{10}$ copias/ml.

Tabla 5

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

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 ≥ 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 ≥ 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 Kaletra 400/100 mg dos veces al día produjo unas concentraciones plasmáticas medias de lopinavir en el estado estacionario 15 a 20 veces mayores que las de ritonavir en pacientes infectados por VIH. Los niveles plasmáticos de ritonavir son menores del 7 % de los obtenidos con la dosis de 600 mg de ritonavir dos veces al día. La EC50 antiviral de lopinavir *in vitro* es aproximadamente 10 veces menor que la de ritonavir. Por tanto, la actividad antiviral de Kaletra se debe a lopinavir.

Absorción

Dosis múltiples de 400/100 mg de Kaletra dos veces al día durante 2 semanas sin restricción de comidas produjeron un pico de concentración plasmática máxima media (C_{max}) ± DE de lopinavir de 12,3 ± 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 ± 5,7 microgramos/ml. El AUC de lopinavir en un intervalo de 12 horas fue de 113,2 ± 60,5 microgramos•h/ml. No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de lopinavir coformulado con ritonavir en humanos.

Efecto de los alimentos en la absorción oral

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

Distribución

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

Biotransformación

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

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

Eliminación

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

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

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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

Sexo, origen étnico y edad

No se ha estudiado la farmacocinética de Kaletra 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, con 12 mujeres infectadas por el VIH embarazadas de menos de 20 semanas de gestación y en terapia antirretroviral combinada, recibieron inicialmente 400 mg/100 mg de lopinavir/ritonavir (dos comprimidos de 200/50 mg) dos veces al día hasta una edad gestacional de 30 semanas. A las 30 semanas de gestación se aumentó la dosis a 500/125 mg (dos comprimidos de 200/50 mg más un comprimido de 100/25 mg) dos veces al día hasta las dos semanas posparto. Las concentraciones plasmáticas de lopinavir se midieron a lo largo de cuatro periodos de 12 horas durante el segundo trimestre (20-24 semanas de gestación), tercer trimestre previo al aumento de dosis (30 semanas de gestación), tercer trimestre posterior al aumento de dosis (32 semanas de

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

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

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

Tabla 6

Media (%CV) Parámetros farmacocinéticos en estado estacionario de Lopinavir en mujeres infectadas por el VIH embarazadas			
Parámetros farmacocinéticos	**2.º Trimestre n = 17***	**3.º Trimestre n = 23**	**Posparto n = 17****
AUC_{0-12} µg•hr/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 Kaletra en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, ya que el aclaramiento renal de lopinavir es despreciable, no se espera una disminución del aclaramiento total corporal en pacientes con insuficiencia renal.

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

En ratas se observó, con dosis tóxicas para la madre, embriofetal (abortos, disminución de la viabilidad fetal, disminución del peso del feto, aumento de la frecuencia de modificaciones esqueléticas) y toxicidad en el desarrollo posnatal (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 tumorigénicos. No se encontró que lopinavir/ritonavir fuera mutagénico o clastogénico en una batería de ensayos *in vitro* e *in vivo,* incluyendo el ensayo de mutación inversa de Ames en bacterias, el ensayo de linfoma en ratón, el de micronúcleos en ratón y el de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
Copovidona
Laurato de sorbitán
Sílice coloidal anhidra
Estearil fumarato de sodio

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

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Período de validez

Frasco: 2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25ºC..

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

Dos tamaños de envase disponibles:
- un frasco de 120 comprimidos
- multienvase que contiene 360 (3 frascos de 120) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Instrucciones de uso, manipulación y eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

8. NÚMEROS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

Fecha de la primera autorización: 20 de Marzo de 2001
Fecha de la renovación: 20 de Marzo de 2011

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 https://www.ema.europa.eu

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kaletra 100 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Los comprimidos son de color rosa pálido, grabados con "AC" en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y forma de administración

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

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

Posología

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

Población pediátrica (niños mayores de 2 años)
La dosis para adultos de Kaletra comprimidos (400/100 mg dos veces al día) se puede utilizar en niños de 40 kg o más o con un área de superficie corporal (ASC)* mayor de 1,4 m^2. Para niños de 40 kg o

menos o con un área de superficie corporal (ASC)* entre 0,5 y 1,4 m^2 y capaces de tragar comprimidos, consultar las tablas de dosificación incluidas a continuación. Para niños incapaces de tragar comprimidos consultar la ficha técnica de Kaletra solución oral. En base a los datos actualmente disponibles, Kaletra no debe administrarse una vez al día en pacientes pediátricos (ver sección 5.1).

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

La siguiente tabla contiene la pauta de dosificación de Kaletra 100/25 mg comprimidos en función del 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.
15 a 25	≥ 0,5 a < 0,9	2 comprimidos (200/50 mg)
> 25 a 35	≥ 0,9 a < 1,4	3 comprimidos (300/75 mg)
> 35	≥ 1,4	4 comprimidos (400/100 mg)

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

Se puede considerar la toma de los comprimidos de Kaletra 200/50 mg en monoterapia o en combinación con Kaletra comprimidos 100/25 para conseguir la dosis recomendada.

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

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

Niños menores de 2 años
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Kaletra en niños menores de 2 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Terapia concomitante: efavirenz o nevirapina.
La siguiente tabla contiene la pauta de dosificación según el ASC para Kaletra 100 mg/25 mg o solución oral cuando se usa 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)	Número recomendado de comprimidos de 100 mg/25 mg o volúmen de solución oral tomados dos veces al día.
de ≥ 0,5 to < 0,8	2 comprimidos (200/50 mg)
de ≥ 0,8 to < 1,2	3 comprimidos (300/75 mg)
de ≥ 1,2 a < 1.4	4 comprimidos (400/100 mg)
≥ 1.4	6,5 ml de solución oral

*Consulte la Ficha Técnica de Kaletra solución oral para ver la posología recomendada

Se puede considerar la toma de los comprimidos de Kaletra 200/50 mg como monoterapia o en combinación con Kaletra comprimidos 100/25 para conseguir la dosis recomendada.

Insuficiencia hepática

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

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

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

Forma de administración

Los comprimidos de Kaletra se administran por vía oral y se tienen que tragar enteros, sin masticar, romper o machacar. Los comprimidos de Kaletra 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.

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

Grupo terapéutico del medicamento	Medicamentos dentro del grupo terapéutico	Razón
Aumento de los níveles 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).
Antianginosos	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).
Anticancerígenos	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. Aumento del riesgo de síndrome de lisis tumoral a la dosis de inicio y durante la fase de ajuste de dosis (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).
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 vasoespasmo 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).
Antivirales del VHC de acción directa	Elbasvir/grazoprevir	Aumento del riesgo de elevación de las concentraciones 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)	Avanafilo	Aumento de las concentraciones plasmáticas de avanafilo (ver las secciones 4.4 y 4.5)
	Sildenafilo	Contraindicado cuando se utiliza sólo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Aumento de las concentraciones plasmáticas de sildenafilo. Por lo tanto, aumenta el potencial de reacciones adversas asociadas a sildenafilo (que incluyen hipotensión y síncope). Ver las secciones 4.4 y 4.5 para administración conjunta de sildenafilo en pacientes con disfunción eréctil.
	Vardenafilo	Aumento de las concentraciones plasmáticas de vardenafilo (ver sección 4.4 y 4.5).
Sedantes/hipnóticos	Midazolam oral, triazolam	Aumento de las concentraciones plasmáticas de midazolam oral y triazolam. Por lo tanto, aumenta el riesgo de sedación extrema y depresión respiratoria debida a estos agentes. Se debe tener precaución al administrar midazolam por vía parenteral (ver sección 4.5).

Disminución de los niveles del medicamento lopinavir/ritonavir		
Medicamentos a base de plantas	Hierba de San Juan	Con preparados a base de plantas que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) 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 Kaletra en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Kaletra está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3). Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con terapia antirretroviral combinada tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de administrar un tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, consultar la ficha técnica de estos medicamentos.

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

Se han notificado valores elevados de las transaminasas con o sin niveles elevados de bilirubina en monoinfectados por VIH-1 y en individuos tratados para profilaxis posexposición 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 reinstauró 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 Kaletra, incluyendo los que desarrollaron hipertrigliceridemia. En la mayoría de estos casos, los pacientes tenían una historia previa de pancreatitis y/o tratamiento concomitante con otros medicamentos asociados con la pancreatitis. El aumento marcado de triglicéridos es un factor de riesgo para el desarrollo de la

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

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 reactivación 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 másа 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 2.º o 3.er grado en pacientes en tratamiento con lopinavir/ritonavir con enfermedad cardíaca estructural subyacente y anomalías preexistentes en el sistema de conducción o en pacientes que recibían medicamentos con efecto prolongador conocido del intervalo PR (como verapamilo o atazanavir). Kaletra se debe usar con precaución en estos pacientes (ver sección 5.1).

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 guias de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Interacciones con medicamentos

Kaletra contiene lopinavir y ritonavir, inhibidores ambos de la isoforma CYP3A del P450. Es probable que Kaletra produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que se metabolizan fundamentalmente por el CYP3A. Estos aumentos de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos administrados conjuntamente pueden intensificar o prolongar su efecto terapéutico y reacciones adversas (ver 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 frecuentes así como control de las transaminasas (ver sección 4.5 y consultar la Ficha Técnica de bedaquilina).

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

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

La combinación de Kaletra 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);
- ácido fusídico en infecciones osteoarticulares, no se recomienda (ver sección 4.5);
- salmeterol no se recomienda (ver sección 4.5).
- rivaroxabán no está recomendado (ver sección 4.5).

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

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

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

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

No se recomienda el uso concomitante de Kaletra 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 corticoesteroides, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal (ver sección 4.5).

Otras

Kaletra no es una cura para la infección por VIH o SIDA. Las personas que estén tomando Kaletra pueden aún desarrollar infecciones u otras patologías asociadas con la infección por VIH y SIDA.

Sodio

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formás de interacción

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

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

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

Todos los estudios de interacción, cuando no se indique lo contrario, se realizaron con Kaletra cápsulas, que proporcionan una exposición de lopinavir aproximadamente un 20% menor que los comprimidos de 200/50 mg.

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 Kaletra y los medicamentos administrados conjuntamente (el incremento se indica como "↑", el decremento como "↓", si no se modifica como "↔", una vez al día como "1vD", dos veces al día como "2vD" y tres veces al día "3vD").

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

Fármaco administrado conjuntamente, por, área terapéutica	**Efectos sobre los niveles del fármaco** **Media Geométrica del Cambio (%) en AUC, C_{max}, C_{min}** **Mecanismo de interacción**	**Recomendaciones clínicas sobre la administración conjunta con Kaletra**
Agentes antirretrovirales		
Inhibidores nucleosídicos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTIs)		
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 disoproxil fumarate (DF), 300 mg 1vD (equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil)	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.
Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INNTIs)		
Efavirenz, 600 mg 1vD	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C_{max}: ↓ 13% C_{min}: ↓ 42%	Ver sección 4.2 para consultar la recomendación posológica de Kaletra o considerar terapias alternativas.Kaletra no se debe administrar en régimen de una vez al día cuando se administra conjuntamente con efavirenz.
Nevirapina 200 mg 2vD	Lopinavir: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 19% C_{min}: ↓ 51%	Ver sección 4.2 para consultar la recomendación posológica de Kaletra o considerar terapias alternativas.Kaletra 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% Lopinavir:	No es necesario ajustar la dosis.

	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 Kaletra con rilpivirina provoca un aumento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, pero no se requiere ajuste de la dosis.
Antagonista HIV CCR5		
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 Kaletra 400/100 mg dos veces al día.
Inhibidor de la integrasa		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{12}: ↓ 30% Lopinavir: ↔	No es necesario ajustar la dosis
Administración conjunta con otros inhibidores de la proteasa (IPs) del VIH Siguiendo las recomendaciones de las guías actuales de tratamiento, no se recomienda la terapia dual con inhibidores de la proteasa.		
Fosamprenavir/ritonavir (700/100 mg 2vD) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2vD) ó Fosamprenavir (1400 mg 2vD) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg 2vD)	Fosamprenavir: Reducción significativa en las concentraciones de amprenavir.	La administración de dosis aumentadas de fosamprenavir 1400 mg dos veces al día en combinación con 533/133 mg de Kaletra solución oral dos veces al día en pacientes previamente tratados con inhibidores de la proteasa tiene como resultado una mayor incidencia de los efectos adversos gastrointestinales y un aumento de los triglicéridos, sin incrementar la eficacia virológica, cuando se compara con dosis estándar de fosamprenavir/ritonavir. Por lo tanto no se recomienda la administración concomitante de estos medicamentos. Kaletra no se debe administrar en régimen de una vez al día cuando se administra conjuntamente con amprenavir.

Tipranavir/ritonavir (500/100 mg 2vD)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% C_{min}: ↓ 70% C_{max}: ↓ 47%	No se recomienda la administración concomitante con estos medicamentos.
Antiulcerosos		
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.
Antagonistas Alfa$_1$-adrenérgicos		
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 Kaletra y alfuzosina (ver sección 4.3) dado que puede aumentar la toxicidad asociada a alfuzosina, incluyendo hipotensión.
Analgésicos		
Fentanilo	Fentanilo: Aumenta el riesgo de efectos adversos (depresión respiratoria, sedación) debido a una mayor concentración plasmática por el efecto inhibitorio de lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A4.	Se recomienda monitorizar cuidadosamente los efectos adversos (especialmente la depresión respiratoria pero también la sedación) cuando se administra fentanilo concomitantemente con Kaletra.
Antianginosos		
Ranolazina	Se espera que aumenten las concentraciones de ranolazina debido a la inhibición de CYP3A por lopinavir/ritonavir.	La administración concomitante de Kaletra y ranolazina está contraindicada (ver sección 4.3).
Antiarrítmicos		
Amiodarona, Dronedarona	Amiodarona, Dronedarona: Las concentraciones podrían incrementarse debido a la inhibición de CYP3A4 por lopinavir/ritonavir.	La administración conjunta de Kaletra 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 (gp-P). El aumento de los niveles de digoxina puede remitir con el tiempo a medida que la inducción de la gp-P se desarrolle.	Se debe tener precaución y se recomienda, si es posible, la monitorización de las concentraciones de digoxina en el caso de la administración conjunta de Kaletra y digoxina. Se debe tener especial precaución cuando se prescriba Kaletra en pacientes que estén tomando digoxina, dado que cabe esperar que el intenso efecto inhibitorio de ritonavir sobre la glicoproteína P (gp-P) produzca un aumento significativo de los niveles de digoxina. Es probable que al inicio de la administración de digoxina en pacientes que ya están tomando Kaletra se produzca un menor incremento de las concentraciones de digoxina del esperado.
Bepridil, lidocaína sistémica y quinidina	Bepridil, lidocaína sistémica y quinidina: Las concentraciones pueden incrementarse cuando se administran conjuntamente con lopinavir/ritonavir.	Se debe tener precaución en estos casos y se recomienda una monitorización de las concentraciones terapéuticas del fármaco cuando sea posible.
Antibióticos		
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 Kaletra en pacientes con insuficiencia renal o hepática.
Anticancerígenos e inhibidores de la quinasa		
Abemaciclib	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A por ritonavir.	Se debe evitar la administración conjunta de abemaciclib y Kaletra. 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 Kaletra puede producir una potencial pérdida de la respuesta virológica. Además, la administración conjunta de apalutamida y Kaletra puede causar reacciones adversas graves, incluidas convulsiones, debido a los niveles más altos de apalutamida. No se recomienda el uso concomitante de Kaletra con apalutamida.
Afatinib (Ritonavir 200 mg dos veces al día)	Afatinib: AUC: ↑ Cmax: ↑ El incremento depende del momento en el que se administra ritonavir. Debido a la inhibición de BCRP (proteína de resistencia de cáncer de mama/ABCG2) y a la inhibición aguda de P-gp por lopinavir/ritonavir.	Se debe tener precaución cuando se administra afatinib junto con Kaletra. Para recomendaciones sobre el ajuste de dosis, consultar la ficha técnica de afatinib. Monitorizar las reacciones adversas relacionadas con afatinib.
Ceritinib	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A y P-gp por lopinavir/ritonavir.	Se debe tener precaución cuando se administra ceritinib junto con Kaletra. Para recomendaciones sobre el ajuste de dosis, consultar la ficha técnica de ceritinib. Monitorizar las reacciones adversas relacionadas con ceritinib.
La mayoría de los inhibidores de la tirosina quinasa como dasatinib y nilotinib, vincristina, vinblastina	La mayoría de los inhibidores de la tirosina quinasa como dasatinib y nilotinib, y también la vincristina y vinblastina: Riesgo de incremento de efectos adversos	Monitorizar cuidadosamente la tolerancia a estos fármacos anticancerígenos.

	debido a una mayor concentración sérica por el efecto inhibitorio de lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A4.	
Encorafenib	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir/ritonavir.	La administración concomitante de encorafenib y Kaletra 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 Kaletra. Si se considera que el beneficio compensa el riesgo y se debe utilizar Kaletra, debe realizarse un seguimiento estrecho de los pacientes por seguridad.
Fostamatinib	Aumento de la exposición al metabolito R406 de fostamatinib.	La administración conjunta de fostamatinib con Kaletra puede aumentar la exposición al metabolito R406 de fostamatinib, lo cual da lugar a reacciones adversas dosis dependientes, como hepatotoxicidad, neutropenia, hipertensión o diarrea. Si se producen estas reacciones adversas, consultar la ficha técnica de fostamatinib para recomendaciones sobre la reducción de la dosis.
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 incluyendo riesgo de síndrome de lisis tumoral. 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.

Neratinib	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A por ritonavir.	El uso concomitante de neratinib y Kaletra 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	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir/ritonavir, produciendo un aumento del riesgo del síndrome de lisis tumoral a la dosis de inicio y durante la fase de ajuste de dosis (ver sección 4.3 y consultar la Ficha Técnica de venetoclax). En pacientes que han completado la fase de ajuste de dosis y están con una dosis estable diaria de venetoclax, se ha de reducir la dosis de venetoclax al menos un 75% cuando se administre con inhibidores potentes del CYP3A (consultar la Ficha Técnica de venetoclax para instrucciones de la dosificación). Debe realizarse un seguimiento estrecho de los pacientes para monitorizar signos de toxicidad asociada a venetoclax.
Anticoagulantes		
Warfarina	Warfarina: Las concentraciones pueden verse disminuidas cuando se co-administra con lopinavir/ritonavir debido a una inducción del CYP2C9.	Se recomienda el control del INR (cociente normalizado internacional).

Rivaroxabán (Ritonavir 600 mg dos veces al día)	Rivaroxabán: AUC: ↑ 153% Cmax: ↑ 55% *Debido a la inhibición CYP3A y P-gp por lopinavir/ritonavir.*	La administración concomitante de rivaroxabán y Kaletra puede aumentar la exposición a rivaroxabán lo que puede aumentar el riesgo de sangrado. El uso de rivaroxabán, no se recomienda en pacientes que reciben tratamiento concomitante con Kaletra (ver sección 4.4).
Dabigatrán etexilato Edoxabán	Dabigatrán etexilato Edoxabán Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de la P-gp por lopinavir/ritonavir.	Se debe considerar la monitorización clínica y/o la reducción de la dosis de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) cuando se coadministre con Kaletra un ACOD transportado por P-gp pero no metabolizado por CYP3A4, incluidos dabigatrán etexilato y edoxabán.
Anticonvulsivos		
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 fenitoina conKaletra. Los niveles de fenitoína deben ser monitorizados cuando se coadministre con Kaletra. Se puede preveer un aumento de la dosis de Kaletra cuando se co-administra con fenitoína. El ajuste de la dosis no ha sido evaluado en la práctica clínica. Kaletra no se debe administrar en régimen de una vez al día cuando se administra conjuntamente con 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 Kaletra. Los niveles de carbamazepina y de fenobarbital deben ser monitorizados cuando se coadministre con Kaletra. Se puede preveer un aumento de la dosis de Kaletra cuando se co-administra con carbamazepina o fenobarbital. El ajuste de la dosis no ha sido evaluado en la práctica clínica.Kaletra no se debe administrar en régimen de una vez al día cuando se administra conjuntamente con carbamazepina y fenobarbital.
Lamotrigina y Valproato	Lamotrigina: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 46% C_{min}: ↓ 56% Debido a la inducción de la glucuronidación de lamotrigina Valproato: ↓	Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para que disminuya el efecto VPA cuando Kaletra y ácido valproico o valproato se administra de forma concomitante. En los pacientes que inician o interrumpen Kaletra mientras están tomando dosis de mantenimiento de lamotrigina: Puede ser necesario aumentar la dosis de lamotrigina si se añade Kaletra, o disminuir si se interrumpe Kaletra; por tanto la monitorización plasmática de lamotrigina debe llevarse a cabo, antes y durante 2 semanas después de iniciar o interrumpir Kaletra, a fin de ver si es necesario el ajuste de dosis de lamotrigina. En pacientes que toman habitualmente Kaletra Y comienzan con lamotrigina: No sería necesario ajuste de dosis en el escalado de dosis de lamotrigina recomendada.

Antidepresivos y Ansiolíticos		
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 Kaletra 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.
Antifúngico		
Ketoconazol e Itraconazol	Ketoconazol, Itraconazol: Pueden aumentar las concentraciones séricas debido al efecto inhibitorio de lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A.	No se recomiendan dosis altas de ketoconazol e itraconazol (> 200 mg/día).

Voriconazol	Voriconazol: Las concentraciones pueden reducirse.	Se debe evitar la administración conjunta de voriconazol y dosis bajas de ritonavir (100 mg 2vD), como la contenida en Kaletra, a menos que la evaluación del balance beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol.
Agentes Antigotosos		
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 gp-P y/o del CYP3A4 por ritonavir.	Está contraindicada la administración concomitante de Kaletra con colchicina en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática debido al potencial incremento de reacciones medicamentosas mortales y/o potencialmente mortales asociadas a la colchicina como la toxicidad neuromuscular (incluyendo rabdomiólisis) (ver sección 4.4). En caso de requerirse el tratamiento con Kaletra 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.
Antihistamínicos		
Astemizol Terfenadina	Las concentraciones pueden aumentarse debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir/ritonavir.	La administración concomitante de Kaletra con astemizol o con terfenadina está contraindicada ya que puede aumentar el riesgo de arritmias graves por estos agentes (ver sección 4.3).

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

Rifampicina	Lopinavir: Se han observado importantes disminuciones de la concentración debido al efecto inductor de la rifampicina sobre el CYP3A.	No se recomienda la coadministración de Kaletra y rifampicina ya que ésta coadministración produce un descenso marcado de las concentraciones de lopinavir, lo que puede resultar en una disminución significativa del efecto terapéutico de lopinavir. Un ajuste de dosis de Kaletra 400 mg/400 mg (ej.: Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) dos veces al día permitió compensar el efecto inductor de rifampicina sobre CYP3A4. Sin embargo, este ajuste de dosis podría asociarse a elevaciones de ALT/AST y un aumento de trastornos gastrointestinales. Por tanto, se debe evitar esta coadministración a menos que sea estrictamente necesario. Si se considera que la coadministración es inevitable, se puede incrementar la dosis de Kaletra a 400 mg/400 mg dos veces al día junto con rifampicina bajo una estrecha monitorización de la seguridad y el efecto terapéutico. Únicamente se debe titular al alza la dosis de Kaletra una vez iniciado el tratamiento con rifampicina (ver sección 4.4).
Antipsicóticos		
Lurasidona	Se espera que aumenten las concentraciones de lurasidona debido a la inhibición de CYP3A por lopinavir/ritonavir.	La administración concomitante de lurasidona está contraindicada (ver sección 4.3).
Pimozida	Debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir/ritonavir, se espera que las concentraciones de pimozida aumenten.	La administración conjunta de Kaletra con pimozida está contraindicada ya que puede aumentar el riesgo de alteraciones hematológicas graves o de otras reacciones adversas graves por 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 Kaletra y quetiapina está contraindicada, ya que puede aumentar la toxicidad relacionada con quetiapina.
Benzodiacepinas		
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 Kaletra y midazolam oral (ver sección 4.3) y se debe tener precaución al coadministrar Kaletra con midazolam parenteral. Si se coadministra Kaletra con midazolam parenteral, se debe realizar en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o en un centro similar que asegure una estrecha monitorización clínica y una acción médica adecuada en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Debe considerarse un ajuste de la dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis.
Agonista Beta$_2$-adrenérgico (de acción prolongada)		
Salmeterol	Salmeterol: Se espera un aumento de las concentraciones debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir/ritonavir.	La combinación puede producir mayor riesgo de reacciones adversas cardiovasculares asociadas a salmeterol, incluyendo prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal. Por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante de Kaletra con salmeterol (ver sección 4.4).
Bloqueantes de los canales del calcio		
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 Kaletra, se recomienda una monitorización terapéutica y de las reacciones adversas.
Corticoesteroides		

Dexametasona	Lopinavir: La concentración de lopinavir puede disminuir ya que la dexametasona induce el CYP3A.	Cuando estos fármacos se administran conjuntamente con Kaletra, se recomienda una monitorización clínica y de eficacia antiviral.
Propionato de fluticasona, 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 triamcinolona. Por consiguiente, no se recomienda la administración concomitante de Kaletra y dichos glucocorticoides salvo que el beneficio potencial del tratamiento sea mayor que el riesgo de los efectos sistémicos de los corticoesteroides (ver sección 4.4). Se debe considerar una reducción de la dosis del glucocorticoide, con un control riguroso de los efectos locales y sistémicos, o cambiar a otro glucocorticoide que no se metabolice a través del CYP3A4 (como beclometasona). Además, en caso de interrumpir el tratamiento con el glucocorticoide, la dosis debe reducirse progresivamente durante un período prolongado.
Inhibidores de la fosfodiesterasa (FDE5)		
Avanafilo (ritonavir 600 mg 2 veces al día)	Avanafilo: AUC: ↑ 13 veces Debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir/ritonavir.	Está contraindicado el uso de avanafilo con Kaletra (ver sección 4.3).

Tadalafilo	Tadalafilo: AUC: ↑ 2 veces Debido al efecto inhibitorio de lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A4.	<u>Para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar:</u> está contraindicada la administración concomitante de Kaletra con sildenafilo (ver sección 4.3). No se recomienda la administración concomitante de Kaletra con tadalafilo. <u>Para disfunción eréctil</u>: se debe tener especial precaución e intensificar la monitorización de las reacciones adversas que incluyen hipotensión, síncope, alteraciones en la visión y erección prolongada cuando se prescriban sildenafilo o tadalafilo en pacientes que están tomando Kaletra (ver sección 4.4). Cuando se administra conjuntamente sildenafilo con Kaletra, la dosis de sildenafilo no debe exceder, en ningún caso, los 25 mg en 48 horas y la dosis de tadalafilo administrada conjuntamente con Kaletra no debe exceder los 10 mg cada 72 horas. La coadministración de Kaletra con sildenafilo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar está contraindicada (ver sección 4.3).
Sildenafilo	Sildenafilo: AUC: ↑ 11 veces Debido al efecto inhibitorio de lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A	
Vardenafilo	Vardenafilo: AUC: ↑ 49 veces Debido a la inhibición del CYP3A por Kaletra.	El uso combinado de vardenafilo con Kaletra está contraindicado (ver sección 4.3).
Alcaloides ergotamínicos		
Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Las concentraciones plasmáticas pueden aumentarse debido a la inhibición del	La administración conjunta de Kaletra y alcaloides ergotamínicos está contraindicada ya que puede derivar en toxicidad aguda por cornezuelo incluyendo

	CYP3A por lopinavir/ritonavir.	vasoespasmo e isquemia (ver sección 4.3).
Agentes de motilidad GI		
Cisaprida	Las concentraciones plasmáticas pueden aumentarse debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir/ritonavir.	La administración conjunta de Kaletra y cisaprida está contraindicada ya que puede aumentar el riesgo de arritmias graves por este agente (ver sección 4.3).
Antivirales de VHC de acción directa		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg una vez al día)	Elbasvir: AUC: ↑ 2,71-veces C_{max}: ↑ 1,87- veces C_{24}: ↑ 3,58- veces Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86- veces $C_{máx}$: ↑ 6,31- veces C_{24}: ↑ 20,70- veces (combinaciones de mecanismos incluyendo la inhibición del CYP3A) Lopinavir: ↔	La administración conjunta de elbasvir/grazoprevir y Kaletra está contraindicada (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 Kaletra debido a un mayor riesgo de elevaciones de ALT asociadas con una mayor exposición a glecaprevir.
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	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, sólo el aumento por la exposición a voxilaprevir se considera clínicamente relevante	No se recomienda la administración conjunta de Kaletra y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
Inhibidores de la proteasa VHC		
Simeprevir 200 mg una vez al día (ritonavir 100 mg dos veces al día)	Simeprevir: AUC: ↑ 7,2 veces Cmax: ↑ 4,7 veces Cmin: ↑ 14,4 veces	No se recomienda la administración concomitante de Kaletra y simeprevir.
Medicamentos a base de plantas		
Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)	Lopinavir:	Los medicamentos a base de plantas que contengan hierba

	La concentración de lopinavir puede disminuir ya que las preparaciones a base de plantas que contengan hierba de San Juan inducen el CYP3A.	de San Juan no se deben combinar con lopinavir y ritonavir. Si un paciente ya está tomando hierba de San Juan, se debe interrumpir la administración de hierba de San Juan y, si es posible, determinar la carga viral. Los niveles de lopinavir y ritonavir pueden aumentar tras interrumpir la administración de la hierba de San Juan. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de Kaletra. El efecto inductor puede persistir durante al menos 2 semanas después de la interrupción del tratamiento con la hierba de San Juan (ver sección 4.3). Por tanto puede empezar a tomar Kaletra con seguridad dos semanas después de dejar el uso de la Hierba de San Juan.
Inmunosupresores		
Ciclosporina, Sirolimus (rapamicina) y Tacrolimus	Ciclosporina, sirolimus (rapamicina) y tacrolimus: Las concentraciones pueden aumentar debido al efecto inhibitorio de lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A.	Se recomienda una monitorización más frecuente de las concentraciones terapéuticas de estos fármacos hasta que se hayan estabilizado sus niveles plasmáticos.
Agentes antilipemiantes		
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 Kaletra está contraindicado (ver sección 4.3).

Agentes modificadores de los lípidos		
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 Kaletra con lomitapida está contraindicado (consultar ficha técnica de lomitapida) (ver sección 4.3).
Atorvastatina	Atorvastatina: AUC: ↑ 5,9 veces C_{max}: ↑ 4,7 veces Debido al efecto inhibitorio de lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A.	No se recomienda el uso combinado de Kaletra con atorvastatina. Si el uso de atorvastatina se considera estrictamente necesario, se debe administrar la dosis más baja posible de atorvastatina con una estrecha monitorización (ver sección 4.4).
Rosuvastatina, 20 mg 1vD	Rosuvastatina: AUC: ↑ 2 veces C_{max}: ↑ 5 veces Dado que la rosuvastatina es débilmente metabolizada por el CYP3A4, se observó un incremento de su concentración plasmática. El mecanismo de esta interacción puede ser el resultado de la inhibición de las proteinas de transporte.	Se debe tener especial cuidado y considerar una reducción de la dosis cuando se coadministre Kaletra con rosuvastatina. (ver sección 4.4).
Fluvastatina o Pravastatina	Fluvastatina, Pravastatina: No se espera interacciones clínicamente relevantes. La pravastatina no se metaboliza por el CYP450. La fluvastatina se metaboliza	Se recomienda utilizar pravastatina o fluvastatina si está indicado un tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

	parcialmente por el CYP2C9.	
Opioides		
Buprenorfina,16 mg 1vD	Buprenorfina: ↔	No es necesario un ajuste de dosis.
Metadona	Metadona: ↓	Se recomienda monitorizar las concentraciones de metadona en plasma.
Anticonceptivos orales		
Etinilestradiol	Etinilestradiol: ↓	En caso de administración conjunta de Kaletra con anticonceptivos que contengan etinilestradiol (independientemente de la formulación anticonceptiva ej. oral o parche), se deben utilizar métodos anticonceptivos adicionales.
Productos que ayudan a dejar de fumar		
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 Kaletra 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.
Terapia de reemplazo de hormona tiroidea		
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.
Agentes vasodilatadores		
Bosentan	Lopinavir/ritonavir: La concentración plasmática de lopinavir/ritonavir puede disminuir debido a la inducción del CYP3A4 por bosentan. Bosentan: AUC: ↑ 5-veces	Se debe tener precaución al administrar Kaletra con bosentan. Cuando se administra de forma concomitante Kaletra 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

	C_{max}: ↑ 6-veces Inicialmente, bosentan ↑ C_{min} aproximadamente 48-veces. Debido a la inhibición del CYP3A4 por lopinavir/ritonavir.	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 Kaletra (ver sección 4.4 y consultar la ficha técnica de riociguat).
Otros productos medicinales		
Basándose en los perfiles metabólicos conocidos, no se espera que se produzcan interacciones clínicamente significativas entre Kaletra y dapsona, trimetoprim/sulfametoxazol, azitromicina o fluconazol.		

4.6 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 poscomercialización 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 Kaletra 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 estudios 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 mujeres que conviven con el VIH no den el pecho a sus bebés bajo 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 Kaletra (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

b. Lista tabulada de reacciones adversas

Reacciones adversas de ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización en pacientes adultos y pediatricos:

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 (≥1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥1/10 000 a <1/1.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas en ensayos clínicos y poscomercialización en pacientes adultos		
Clasificación por órganos y sistemas	**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 linfoadenopatía.

Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes Poco frecuentes	Hipersensibilidad incluyendo urticaria y angioedema. Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune.
Trastornos endocrinos	Poco frecuentes	Hipogonadismo.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes Poco frecuentes	Trastornos de la glucosa en sangre incluyentdo diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, pérdida de peso, disminución del apetito. Aumento de peso, aumento del apetito.
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes Poco frecuentes	Ansiedad. Sueños anómalos, disminución de la líbido.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes Poco frecuentes	Cefalea (incluyendo migrañas), neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), mareos, insomnio. Accidente cerebrovascular, convulsiones, disgeusia, ageusia, tremor.
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Alteración visual.
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Tinnitus, vértigo.
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Arterosclerosis tal como infarto de miocardio, bloqueo auriculoventricular, insuficiencia de la válvula tricúspide.
Trastornos vasculares	Frecuentes Poco frecuentes	Hipertensión. Trombosis venosa profunda.
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Frecuentes Poco frecuentes	Diarrea, náuseas. Pancreatitis[1], vómitos, reflujo gastroesofágico, gastroenteritis y colitis, dolor abdominal (superior e inferior), distensión abdominal, dispepsia, hemorroides, flatulencia. Hemorragia gastrointestinal incluyendo úlcera gastrointestinal, duodenitis, gastritis y hemorragia rectal, estomatitis y úlceras orales, incontinencia fecal, estreñimiento, sequedad de boca.

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

[1] Ver sección 4.4: pancreatitis y lípidos

c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

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

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

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

d. Población pediátrica

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 Kaletra es limitada en humanos.

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: 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 Kaletra. Lopinavir es un inhibidor de las proteasas del VIH-1 y VIH-2. La inhibición de la proteasa del VIH previene la escisión de la poliproteina *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 supraterapeútica de 800/200 mg dos veces al día, respectivamente. La inducción de la prolongación del intervalo QRS de 6 mseg a 9,5 mseg con altas dosis de lopinavir/ritonavir (800/200 mg dos veces al día) contribuye a la prolongación del intervalo QT. Los dos regímenes resultaron en exposiciones en el día 3 que eran

aproximadamente 1,5 y 3 veces mayores que las observadas en el estado estacionario con las dosis recomendadas de lopinavir/ritonavir 1 o 2 veces al día. Ningún sujeto experimentó incrementos en el intervalo QTcF ≥ 60 mseg desde el nivel basal o un intervalo QTcF que excediera el umbral de potencial relevancia clínica de 500 mseg.

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

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

Resistencia

Selección in vitro de resistencias
Se han seleccionado *in vitro* aislados de VIH-1 con sensibilidad reducida a lopinavir. Los pases de VIH-1 se han cultivado *in vitro* con lopinavir sólo y con lopinavir más ritonavir a concentraciones representativas del rango de las concentraciones plasmáticas alcanzadas durante la terapia con Kaletra. Los análisis genotípico y fenotípico de los virus seleccionados en estos pases 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 delos estudios clínicos.

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

Correlación genotípica de la sensibilidad fenotípica reducida a lopinavir en virus seleccionados por otros inhibidores de la proteasa.
Se evaluó la actividad antiviral *in vitro* de lopinavir frente a 112 aislados clínicos tomados de pacientes en los que había fallado el tratamiento con uno o más inhibidores de la proteasa. Dentro de

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

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

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

Resistencia cruzada
Actividad de otros inhibidores de la proteasa frente a aislados de pacientes tratados previamente con inhibidores de la proteasa que desarrollaron un aumento de la resistencia a lopinavir tras el tratamiento con Kaletra: La presencia de resistencia cruzada a otros inhibidores de la proteasa se analizó en 18 aislados de pacientes con rebrote de la carga viral que habían mostrado una evolución de la resistencia a lopinavir durante 3 ensayos fase II y uno fase III de Kaletra en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. El incremento medio de la CI_{50} de lopinavir en estos 18 aislados a nivel basal y en el momento del rebrote de carga viral fue de 6,9 y 63 veces, respectivamente, comparado con la cepa silvestre del virus. Por lo general, los aislados de pacientes con rebrote de la carga viral mantuvieron (si ya había resistencia cruzada a nivel basal) o desarrollaron resistencia cruzada significativa a indinavir, saquinavir y atazanavir. Se percibió un modesto descenso en la actividad del amprenavir con un incremento medio de CI_{50} de 3,7 a 8 veces para los aislados basales y los aislados de pacientes con rebrote de la carga viral, respectivamente. Los aislados mantuvieron su susceptibilidad frente a tipranavir con un incremento medio de CI_{50} a nivel basal y en el momento del rebrote de la carga viral de 1,9 y 1,8 veces, respectivamente, comparado con la cepa silvestre del virus. Consulte la ficha técnica de Aptivus para obtener información adicional sobre el uso de tipranavir, incluidos los factores pronóstico de respuesta genotípica, en el tratamiento de infección por VIH-1 resistente a lopinavir.

Resultados clínicos

Los efectos de Kaletra (en combinación con otros antirretrovirales) sobre determinados marcadores biológicos (niveles en plasma del ARN del VIH y recuento de células T CD4+) han sido investigados en ensayos controlados de Kaletra de 48 a 360 semanas de duración.

Uso en adultos

Pacientes sin tratamiento antirretroviral previo

En el ensayo M98-863 doble ciego y aleatorizado con 653 pacientes no tratados previamente con tratamientos antirretrovirales, se comparó Kaletra (400/100 mg dos veces al día) con nelfinavir (750 mg tres veces al día) más estavudina y lamivudina. El recuento basal medio de células T CD4+ fue de 259 células/mm^3 (rango: 2 a 949 células/$mm^{3)}$ y el ARN del VIH-1 plasmático basal medio fue 4,9 log_{10} copias/ml (rango: 2,6 a 6,8 log_{10} copias/ml).

Tabla 1

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

*en el análisis por intención de tratar se consideran los pacientes con datos ausentes como fallos en la respuesta virológica.
† p<0,001

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

El estudio M05-730 era un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, abierto, que comparaba el tratamiento con Kaletra 800/200 mg. una vez al día junto con tenofovir DF y emtricitabina con el tratamiento con Kaletra 400/100 mg. dos veces al día más tenofovir DF y emtricitabina en 664 pacientes no previamente tratados con antirretrovirales. Considerando la interacción farmacocinética entre Kaletra y tenofovir (ver la sección 4.5), los resultados de este estudio podrían no ser estrictamente extrapolables cuando se usan otros regímenes con Kaletra. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir bien Kaletra 800/200 mg una vez al día (n = 333) o bien Kaletra 400/100 mg dos veces al día (n = 331). Hubo una estratificación adicional dentro de cada grupo, 1:1 (comprimido frente a cápsula blanda). Durante 8 semanas se administró a los pacientes la formulación de comprimidos o bien la de cápsulas blandas, después de las cuales se les administró a todos los pacientes el régimen de una vez al día o dos veces al día en comprimidos durante el resto del estudio. Se administró a los pacientes 200 mg de emtricitabina una vez al día y 300 mg de tenofovir DF una vez al día (equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil). La no inferioridad definida por protocolo de la dosis de una vez al día comparada con la dosis de dos veces al día se demostraba si el límite inferior del intervalo de confianza del 95% para la diferencia en la proporción de sujetos respondedores (una vez al día menos dos veces al día) no alcanzaba el -12% en la semana 48. La edad

media de los pacientes incluidos era de 39 años (rango: 19 a 71); el 75% eran caucásicos, y el 78% eran hombres. El recuento basal medio de células T CD4+ fue 216 céls/mm^3 (rango 20 a 775 células/mm^3) y el ARN plasmático basal medio del VIH-1 fue 5,0 log_{10} copias/ml (rango 1,7 a 7,0 log_{10} copias/ml).

Tabla 2

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

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

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

Tabla 3

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

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

Pacientes con tratamiento antirretroviral previo

En el ensayo M06-802 abierto, aleatorizado se compararon la seguridad, tolerancia y la actividad antiviral del régimen de una vez al día y del régimen de dos veces al día de lopinavir/ritonavir comprimidos en 599 sujetos con una carga viral detectable mientras tomaban su terapia antiviral habitual. Los pacientes no habían sido tratados previamente con lopinavir/ritonavir. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir bien lopinavir/ritonavir 800/200 mg una vez al día (n = 300) o bien lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día (n = 299). A los pacientes se les administró al menos 2 nucleósidos/nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa elegidos por el investigador. Los pacientes incluidos tenian una experiencia moderada con IP, con más de la mitad de los pacientes sin ser tratados previamente con IP y alrededor del 80% de los pacientes presentaban una cepa vírica con menos de 3 mutaciones para IP. La edad media de los pacientes incluidos fue de 41 años (rango: 21 a 73); el 51% eran caucásicos, y el 66% eran hombres. El recuento basal medio de células CD4+ fue 254 céls/mm^3 (rango 4 a 952 céls/mm^3) y el ARN plasmático basal medio del VIH-1 fue 4,3 log_{10} copias/ml (rango 1,7 a 6,6 log_{10} copias/ml). Alrededor del 85% de los pacientes tenían una carga viral de <100.000 copias/ml.

Tabla 4

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

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

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

Uso pediátrico

El ensayo M98-940 fue un estudio abierto de la formulación líquida de Kaletra en 100 pacientes pediátricos naïve (44 %) y con terapia antirretroviral previa (56 %). Ninguno de los pacientes había sido tratado previamente con inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa. Los pacientes se aleatorizaron a los grupos de tratamiento con 230 mg lopinavir/57.5 mg ritonavir por m^2 o 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir por m^2. Los pacientes no tratados previamente también recibieron inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa. Los pacientes tratados previamente recibieron nevirapina y hasta dos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa. Se evaluó en cada paciente la seguridad, la eficacia y el perfil farmacocinético de dos dosis después de 3 semanas de tratamiento. Posteriormente, todos los pacientes continuaron con la dosis de 300/75 mg por m^2. Los pacientes tenían una edad media de 5 años (rango 6 meses a 12 años), con 14 pacientes menores de 2 años y 6 pacientes de un año o menores. El recuento medio basal de células T CD4+ fue 838 células/mm^3 y el ARN plasmático inicial medio del VIH-1 fue 4,7 $\log_{10}$ copias/ml.

Tabla 5

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

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 ≥ 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 ≥ 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 de forma conjunta con ritonavir en adultos voluntarios sanos y en pacientes infectados por el VIH; no se han encontrado diferencias significativas entre los dos grupos. Lopinavir se metaboliza completamente por el CYP3A. Ritonavir inhibe el metabolismo de lopinavir, aumentando, por tanto, los niveles plasmáticos de lopinavir. A lo largo de todos los ensayos, la administración de Kaletra 400/100 mg dos veces al día produjo unas concentraciones plasmáticas medias de lopinavir en el estado estacionario 15 a 20 veces mayores que las de ritonavir en pacientes infectados por VIH. Los niveles plasmáticos de ritonavir son

menores del 7 % de los obtenidos con la dosis de 600 mg de ritonavir dos veces al día. La EC50 antiviral de lopinavir *in vitro* es aproximadamente 10 veces menor que la de ritonavir. Por tanto, la actividad antiviral de Kaletra se debe a lopinavir.

Absorción
Dosis múltiples de 400/100 mg de Kaletra dos veces al día durante 2 semanas sin restricción de comidas produjeron un pico de concentración plasmática máxima media (C_{max}) ± DE de lopinavir de 12,3 ± 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 ± 5,7 microgramos/ml. El AUC de lopinavir en un intervalo de 12 horas fue de 113,2 ± 60,5 microgramos•h/ml. No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de lopinavir coformulado con ritonavir en humanos.

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

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

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

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

Dosis una vez al día: se ha evaluado la farmacocinética de la dosis de una vez al día de Kaletra en pacientes infectados por el VIH sin tratamiento previo con antirretrovirales. Se administró 800/200 mg de Kaletra en combinación con 200 mg de emtricitabina y de 300 mg de tenofovir DF como parte de un régimen de administración una vez al día. Dosis múltiples de Kaletra 800/200 mg una vez al día durante 2 semanas sin restricción de comidas (n=16) produjeron una media ± DS del pico de la

concentración plasmática de lopinavir (Cmáx) de 14,8 ± 3,5 µg/ml, que tuvo lugar aproximadamente 6 horas después de la administración. La media de la concentración valle en el estado estacionario previo a la dosis matinal fue 5,5 ± 5,4 µg/ml. La AUC media de lopinavir sobre un intervalo de administración de 24 horas fue 206,5 ± 89,7 µg·h/ml.

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica
Existen datos farmacocinéticos limitados en niños menores de 2 años. Se ha estudiado la farmacocinética de Kaletra en comprimidos de 100/25 mg dos veces al día dosificándose por rango de peso sin nevirapina en un total de 53 pacientes pediátricos. La media del AUC en estado estacionario ± desviación estándar para lopinavir, la Cmax y C_{12} fueron 112,5 ± 37,1 microgramos • h/ml, 12,4 ± 3,5 microgramos/ml y 5,71 ± 2,99 microgramos/ml, respectivamente. La dosificación por rango de peso dos veces al día sin nevirapina alcanza unas concentraciones plasmáticas de lopinavir similares a las obtenidas en pacientes adultos que recibieron 400/100 mg dos veces al día sin nevirapina. Kaletra una vez al dia no ha sido evaluado en pacientes pediátricos.

Sexo, origen étnico y edad
No se ha estudiado la farmacocinética de Kaletra 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, con 12 mujeres infectadas por el VIH embarazadas de menos de 20 semanas de gestación y en terapia antirretroviral combinada, recibieron inicialmente 400 mg/100 mg de lopinavir/ritonavir (dos comprimidos de 200/50 mg) dos veces al día hasta una edad gestacional de 30 semanas. A las 30 semanas de gestación se aumentó la dosis a 500/125 mg (dos comprimidos de 200/50 mg más un comprimido de 100/25 mg) dos veces al día hasta las dos semanas posparto. Las concentraciones plasmáticas de lopinavir se midieron a lo largo de cuatro periodos de 12 horas durante el segundo trimestre (20-24 semanas de gestación), tercer trimestre previo al aumento de dosis (30 semanas de gestación), tercer trimestre posterior al aumento de dosis (32 semanas de gestación), y a las 8 semanas posparto. El incremento de dosis no tuvo como resultado un incremento significativo en la concentración plasmática de lopinavir.

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

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

Tabla 6

Media (%CV) Parámetros farmacocinéticos en estado estacionario de Lopinavir en mujeres infectadas por el VIH embarazadas			
Parámetros farmacocinéticos	**2.º Trimestre n = 17***	**3.º Trimestre n = 23**	**Posparto n = 17****
AUC_{0-12} µg•hr/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 Kaletra en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, ya que el aclaramiento renal de lopinavir es despreciable, no se espera una disminución del aclaramiento total corporal en pacientes con insuficiencia renal.

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

En ratas se observó, con dosis tóxicas para la madre, toxicidad embriofetal (abortos, disminución de la viabilidad fetal, disminución del peso del feto, aumento de la frecuencia de modificaciones esqueléticas) y toxicidad en el desarrollo posnatal (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 tumorigénicos. No se encontró que lopinavir/ritonavir fuera mutagénico o clastogénico en una batería de ensayos *in vitro* e *in vivo,* incluyendo el ensayo de mutación inversa de Ames en bacterias, el ensayo de linfoma en ratón, el de micronúcleos en ratón y el de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
Copovidona
Laurato de sorbitán
Sílice coloidal anhidra
Estearil fumarato de sodio

Cubierta pelicular:
Alcohol polivinilico.
Dióxido de titanio
Talco
Macrogol tipo 3350 (Polietilenglicol 3350)
Óxido de hierro rojo E-172

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Período de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25ºC.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapón de propileno.
Cada frasco contiene 60 comprimidos recubiertos con película.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

8. NÚMEROS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/172/006

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

Fecha de la primera autorización: 20 de Marzo de 2001
Fecha de la renovación: 20 de Marzo de 2011

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 https://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

Kaletra solución oral:
AbbVie Logistics B.V., Zuiderzeelaan 53, 8017 JV Zwolle, Paises Bajos
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany

Kaletra 200 mg/50 mg comprimidos recubiertos con película y Kaletra 100 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película:
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Alemania

Kaletra 200 mg/50 mg comprimidos recubiertos con película:
Fournier Laboratories Ireland Limited, Carrigtwohill Business Park, Anngrove, Carrigtwohill, Co. Cork, Irlanda

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 prescripción médica.

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 encuentran establecidos en la lista de fechas de referencia de la Unión (Lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y en cualquier actualización posterior 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 la 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

CARTONAJE DE SOLUCIÓN ORAL – ENVASE QUE CONTIENE 300 ML (5 FRASCOS X 60 ML), SOLUCIÓN ORAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kaletra (80 mg + 20 mg)/ml solución oral
(lopinavir + ritonavir)
Para adultos y niños con peso superior a 15 kg.

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml contiene: lopinavir 80 mg y ritonavir 20 mg.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

300 ml (5 frascos x 60 ml) solución oral con cinco jeringas de dosificación oral de **5 ml**.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral
Para volúmenes superiores a 2 ml.
Usar la jeringa de dosificación oral de 5 ml para preparar una dosis.

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

Conservar en nevera.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/172/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Kaletra (80 mg + 20 mg)/ml

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

SOLUCIÓN ORAL.– ENVASE QUE CONTIENE 120 ML (2 FRASCOS X 60 ML), SOLUCIÓN ORAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kaletra (80 mg + 20 mg)/ml solución oral
(lopinavir + ritonavir)
Para niños de 2 semanas o mayores con peso de hasta 15 kg

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml contiene: lopinavir 80 mg y ritonavir 20 mg.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

120 ml (2 frascos x 60 ml) solución oral con 2 jeringas de dosificación oral de **2 ml**.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral
Para volúmenes de hasta 2 ml.
Utilizar la jeringa de dosificación oral de 2 ml para preparar una dosis.

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

Conservar en nevera

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/172/009

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Kaletra (80 mg + 20 mg)/ml

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

Solución Oral – Etiqueta del frasco

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml contiene: lopinavir 80 mg y ritonavir 20 mg.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 ml solución oral

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral
Abrir y desplegar.
Asegurarse de tener la jeringa correcta para la dosis.

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

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

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

AbbVie (logo)

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

200 mg/50 mg comprimidos – Embalaje de un frasco

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

120 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25ºC.

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

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/172/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Kaletra 200 mg/50 mg comprimidos

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

200 mg/50 mg comprimidos – Envase múltiple que contiene 360 (3 frascos de 120) comprimidos recubiertos con película incluyendo la blue box

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

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

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

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25ºC.

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

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/172/007

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Kaletra 200 mg/50 mg comprimidos

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

200 mg/50 mg comprimidos – Etiqueta del frasco

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

120 comprimidos recubiertos con película.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25ºC.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

No aplicable

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

No aplicable

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

100 mg/25 mg comprimidos – Cartonaje para 1 frasco

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 comprimidos recubiertos 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

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25ºC.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/172/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Kaletra 100 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

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

100 mg/25 mg comprimidos – etiqueta del frasco

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 comprimidos recubiertos con película.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25ºC.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/172/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

No aplicable

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

No aplicable

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

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

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este 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 Kaletra y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que usted o su hijo tomen Kaletra
3. Cómo tomar Kaletra
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Kaletra
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Kaletra y para qué se utiliza

- Su médico le ha recetado Kaletra para ayudar a controlar su infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Esto es posible ya que Kaletra actúa impidiendo que la infección se extienda rápidamente.
- Kaletra no es una cura para la infección por VIH o el SIDA.
- Kaletra se utiliza en niños de 14 días de edad y mayores, en adolescentes y adultos infectados con el VIH, el virus causante del SIDA.
- Kaletra contiene los principios activos lopinavir y ritonavir. Kaletra es un medicamento antirretroviral que pertenece al grupo de los llamados inhibidores de la proteasa.
- Kaletra se receta para el uso en combinación con otros medicamentos antivirales. Su médico le informará y decidirá qué medicamentos son mejores en su caso.

2. Qué necesita saber antes de que usted o su hijo tomen Kaletra

No tome Kaletra

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

No tome Kaletra 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 Kaletra con otros medicamentos);
- colchicina (medicamento utilizado para tratar la gota). Si usted tiene problemas de hígado o riñón (ver sección **Otros medicamentos y Kaletra**);
- elbasvir/grazoprevir (utilizados para tratar la hepatitis crónica por virus C [VHC]);
- neratinib (utilizado para tratar el cáncer de mama);
- avanafilo o vardenafilo (utilizado para tratar la impotencia);
- sildenafilo usado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar (presión arterial elevada en la arteria pulmonar). Se puede usar el sildenafilo para el tratamiento de la disfunción eréctil bajo supervisión médica (ver sección **Otros medicamentos y Kaletra**);
- productos que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Para más información sobre otros medicamentos que requieren precauciones especiales **consulte la lista de medicamentos abajo incluida en "Otros medicamentos y Kaletra"**.

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 Kaletra.

Información importante

- Las personas que toman Kaletra pueden aún desarrollar infecciones u otras enfermedades asociadas con el VIH y el SIDA. Por lo tanto, es importante que permanezca bajo la supervisión de su médico mientras está tomando Kaletra.

Informe a su médico si usted o su hijo padecen o han padecido

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

Informe a su médico si usted o su hijo sufren

- 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 transtornos 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 oseo 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. Kaletra puede provocar cambios en el ritmo cardíaco y la actividad eléctrica de su corazón. Estos cambios pueden verse en un ECG (electrocardiograma).

Otros medicamentos y Kaletra

Informe a su médico o farmacéutico si usted o su hijo están tomando, han tomado recientemente o pudieran 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. dabigatrán etexilato, edoxabán, rivaroxabán y warfarina);
- antidepresivos (ej. trazodona, bupropión);
- medicamentos antiepilépticos (ej. carbamazepina, fenítoina, fenobarbital, lamotrigina y valproato);
- medicamentos para tratar infecciones por hongos (ej. ketoconazol, itraconazol, voriconazol);
- medicamentos contra la gota (ej. colchicina).Usted no debe tomar Kaletra con colchicina si tiene problemas de hígado o riñón (ver también "**No tome Kaletra**" más arriba);
- medicamentos para tratar la turbeculosis (ej. bedaquilina, delamanida);
- medicamentos antivirales usados en el tratamientode la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) en adultos (ej. glecaprevir/pibrentasvir, simeprevir 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, nicardipino);

- medicamentos usados para corregir el ritmo cardíaco (ej. bepridil, lidocaína sistémica, quinidina);
- antagonista HIV CCR5 (ej. maraviroc);
- inhibidor integrasa HIV-1 (ej. raltegravir);
- medicamentos usados para tratar un recuento bajo de plaquetas en sangre (ej. fostamatinib);
- levotiroxina (usado 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, sildenafilo, tadalafilo);
- medicamentos que afectan al sistema immunológico (ej. ciclosporina, sirolimus (rapamicina), tacrolimus);
- medicamentos usados para dejar de fumar (ej. bupropión);
- analgésicos (ej. fentanilo);
- medicamentos similares a la morfina (ej. metadona);
- anticonceptivos orales o uso de parches anticonceptivos para evitar el embarazo (ver sección **"Anticonceptivos"** más abajo);
- inhibidores de la proteasa (ej. fosamprenavir, ritonavir, tripanavir);
- sedantes (ej. midazolam inyectable);
- esteroides (ej. budesonida, dexametasona, propionato de fluticasona, etinilestradiol, triamcinolona);
- medicamentos que interaccionan con el alcohol (ej. disulfiram).

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

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

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

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

Anticonceptivos

- Si está tomando anticonceptivos orales o un parche anticonceptivo para evitar un embarazo, debe utilizar un tipo de contracepción adicional o diferente (p. ej. preservativo), ya que Kaletra puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales y los parches.

Embarazo y lactancia

- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico **inmediatamente** antes de utilizar este medicamento.
- Si está dando el pecho o piensa en dar el pecho, debe consultar con su médico lo antes posible.

- Si usted está embarazada o en periodo de lactancia, consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento porque contiene propilenglicol y alcohol.
- Se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH no den el pecho a sus hijos ya que existe la posibilidad de que el niño pueda infectarse con el VIH por la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

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

Kaletra contiene 42% v/v de etanol. La cantidad de alcohol en este medicamento puede afectar a su capacidad para conducir o usar máquinas y puede afectar a su juicio y tiempos de reacción.

Información importante sobre algunos de los componentes de Kaletra

Kaletra contiene 42% v/v de alcohol y 15% de propilenglicol p/v. Cada ml de Kaletra solución oral contiene 356,3 mg de alcohol y 152,7 mg de propilenglicol. El alcohol y el propilenglicol son potencialmente dañinos para aquellos que padecen enfermedades hepáticas, enfermedades renales, alcoholismo, epilepsia, enfermedad o daño cerebral, así como para embarazadas y niños. Estos pueden modificar o aumentar los efectos de otros medicamentos.

En la(s) dosis recomendada(s) para adultos de este medicamento, la concentración estimada de alcohol en sangre en su cuerpo es de aproximadamente 0,002 - 0,01 g/dL. Esto es similar a un adulto que ha bebido 4-22 ml de cerveza o 1-4 ml de vino.

Otros medicamentos también pueden contener alcohol y el alcohol se puede consumir en alimentos y bebidas. Los efectos combinados pueden conducir a un aumento de los niveles de alcohol en la sangre y aumentar los efectos secundarios del alcohol.

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

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

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

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

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

Kaletra contiene sodio

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

3. Cómo tomar Kaletra

Kaletra está recomendado para su uso en adultos y niños de 14 días de edad y mayores, que estén infectados por VIH.
Tenga cuidado cuando se administre a niños. La dosis debe ser menor de 5 ml dos veces al día en niños que pesan menos de 40 kg.

Si usted o su hijo es capaz de tragar comprimidos, Kaletra también se distribuye como 200 mg de lopinavir y 50 mg de ritonavir en comprimidos recubiertos y como 100 mg de lopinavir y 25 mg de ritonavir en comprimidos recubiertos.

Tome siempre este medicamento exactamente como le ha dicho su médico.Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas sobre cómo tiene que tomar su medicamento.

Cómo y cuándo se debe tomar Kaletra

Para niños de 14 días y mayores y con peso de hasta 15 kg
- Su médico decidirá la dosis adecuada según la altura y el peso del niño.
- Es importante que todas las dosis de Kaletra solución oral se tomen con alimentos.
- Use la jeringa de dosificación oral de **2 ml** proporcionada para medir la dosis.

Para niños con peso superior a 15 kg

- El médico decidirá la dosis correcta basándose en la estatura y el peso del niño.
- Es importante que todas las dosis de Kaletra solución oral se tomen con alimentos.
- Use, para medir la dosis, la jeringa de dosificación de **5 ml** proporcionada.

Uso en adultos

- La dosis habitual en adultos es de 5 ml de solución oral dos veces al día, ej. cada 12 horas, en combinación con otros medicamentos contra el VIH. Su médico le recomendará la cantidad de Kaletra que debe tomar.
- Es importante que todas las dosis de Kaletra solución oral se tomen con alimentos.
- Use, para medir la dosis, la jeringa de dosificación de **5 ml** proporcionada.

¿Cómo mido la dosis correcta?

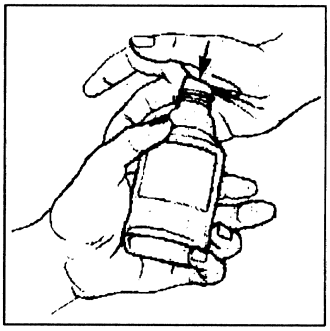
- Si la dosis es hasta 2 ml – use la jeringa de dosificación oral de **2 ml** para preparar una dosis.
- Si la dosis está entre 2 ml y 5 ml – use la jeringa de dosificación oral de **5 ml** para preparar una dosis.

Compruebe con su farmacéutico que usted tiene el tamaño correcto de jeringa. Si usted no está seguro de cómo usar la jeringa de dosificación oral consulte a su médico, farmacéutico o enfermero. Ellos le dirán cómo usar la jeringa correctamente.

Antes de utilizar la jeringa de dosificación por primera vez, lave el émbolo y la jeringa con agua templada y jabón lavavajillas. Enjuague con agua limpia y deje secar al aire.

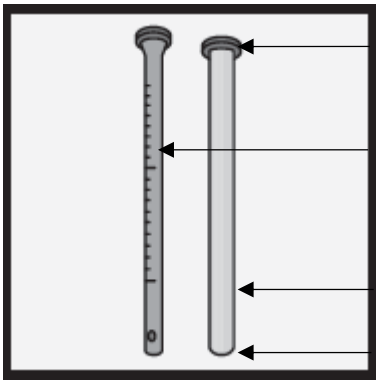
No agite el frasco – esto es porque pueden formase burbujas de aire que afectarán a lo bien que pueda medir la dosis.

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

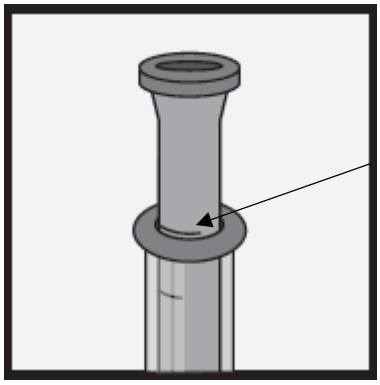


Usando la jeringa de dosificación oral de hasta 2 ml

La jeringa tiene dos partes principales, un 'émbolo' y un 'cilindro'. En esta imagen hemos sacado el émbolo para que pueda ver cada parte claramente.



1. Empuje el émbolo completamente hasta el fondo del interior del cilindro.
2. Coloque la punta de la jeringa en el líquido.
3. Tire hacia arriba del émbolo hasta que se muestre la cantidad de dosis correcta en el émbolo. Debería ver la marca en 'ml' alineada a la parte superior de la anilla del cilindro.



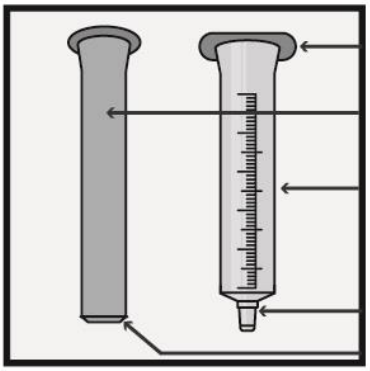
4. Gire la jeringa de modo que la punta esté hacia arriba, golpéela suavemente y empuje el émbolo para eliminar cualquier burbuja de aire.
5. Después de retirar las burbujas de aire, observe la marca de dosis.
    - Si la marca en “ml” sobre la anilla es superior a la dosis prescrita, empuje el émbolo hasta la dosis prescrita.
    - Si la marca “ml“ sobre la anilla es inferior a la dosis prescrita, recoja más solución para obtener la dosis prescrita.

6. Coloque la jeringa dosificadora dentro de laboca de su niño hacia la mejilla y empuje suavemente el émbolo hacia abajo para liberar el medicamento.

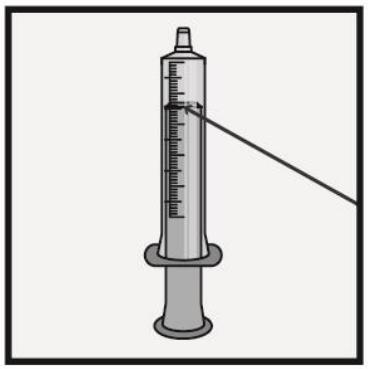
Vuelva a colocar la tapa del frasco después de cada dosis.

Usando la jeringa de dosificación oral de 5 ml para dosis superiores a 2 ml

La jeringa tiene dos partes principales, un 'émbolo' y un 'cilindro'. En esta imagen hemos sacado el émbolo para que pueda ver cada parte claramente.



1. Empuje el émbolo hasta el interior del cilindro.
2. Coloque la punta de la jeringa en el líquido.
3. Tire hacia arriba del émbolo hasta que el anillo elevado esté en la dosis correcta de la marca en "ml" en el cilindro.
4. Gire la jeringa de modo que la punta esté hacia arriba, golpéela suavemente y empuje el émbolo para eliminar cualquier burbuja de aire.
5. Después de retirar las burbujas de aire, observe la marca de dosis.
   • Si la marca "ml" en el anillo elevado es superior a la dosis prescrita, empuje el émbolo a la dosis prescrita.
   • Si la marca “ml” en el anillo elevado es inferior a la dosis prescrita, recoja más solución para obtener la dosis prescrita.
6. Coloque la jeringa dosificadora dentro de la boca de su niño hacia la mejilla y empuje suavemente el émbolo hacia abajo para liberar el medicamento.



Vuelva a colocar la tapa del frasco después de cada dosis.

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

No use las jeringas dosificadoras proporcionadas con Kaletra solución oral para administrar cualquier otro medicamento que usted o su hijo estén tomando.

Si usted o su hijo toman más Kaletra del que debieran

- Si se da cuenta que ha tomado más Kaletra de lo indicado, informe a su médico inmediatamente.

- Si no puede contactar con su médico, acuda al hospital.

Si usted o su hijo olvidaron tomar Kaletra

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

4. Posibles efectos adversos

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

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles
- cálculos renales.

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 Kaletra

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- 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.
- No utilice este medicamento si observa que la solución ha cambiado de color o contiene partículas.

¿Cómo debo conservar Kaletra y durante cuánto tiempo?
- Conservar en nevera (entre 2 ºC y 8 ºC).
- Conservación durante el uso: si se mantiene fuera de la nevera, no conservar a más de 25 ºC y desechar el producto no utilizado después de 42 días (6 semanas). Se recomienda anotar en el envase la fecha en la que se ha sacado de la nevera.
- Conservar en el embalaje original y colocar la tapa del frasco después de cada dosis. No transferir a ningún otro envase.

¿Cómo debo deshacerme del Kaletra no utilizado?
Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y 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 Kaletra
Los principios activos son lopinavir y ritonavir.
Cada ml de Kaletra solución oral contiene 80 mg de lopinavir y 20 mg de ritonavir.

Los demás componentes son:

Etanol, jarabe de maíz con fructosa alta, propilenglicol, agua purificada, glicerol, povidona, saborizante Magnasweet-110 (mezcla de glicirrinato monoamónico y glicerol), sabor vainilla

(contiene ácido p-hidroxibenzóico, p-hidroxibenzaldehido, ácido vainillínico, vainillina, heliotropina, etil vainillina), aceite de ricino polioxil 40 hidrogenado, saborizante caramelo de algodón (contiene etil maltol, etil vainillina, acetoína, dihidrocumarina, propilenglicol), acesulfame potásico, sacarina sódica, cloruro sódico, aceite de menta, citrato sódico, ácido cítrico, levomentol.

Aspecto del producto y contenido del envase

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

Están disponibles dos tamaños de envases de Kaletra solución oral:
- 120 ml (2 frascos x 60 ml) con 2 jeringas de 2 ml con graduaciones de 0.1 ml.
  Para volúmenes de hasta 2 ml. Para volúmenes mayores está disponible un envase alternativo.
- 300 ml (5 frascos x 60 ml) con 5 jeringas de 5 ml con graduaciones de 0.1 ml.
  Para volúmenes superiores a 2 ml. Para volúmenes más pequeños está disponible un envase alternativo.

Titular de la autorización de comercialización:
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Alemania

Responsable de la fabricación:
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany
AbbVie Logistics B.V., Zuiderzeelaan 53, 8017 JV Zwolle, Países Bajos

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

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611/1720-0

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 6231011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel: +385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Polska
AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

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 https://www.ema.europa.eu

Para solicitar una copia de este prospecto en <braille>, <tamaño de letra grande> o escucharlo en <audio>, póngase en contacto con el representante local del titular de la autorización de comercialización.

Prospecto: información para el usuario

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

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este 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 Kaletra y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que usted o su hijo tomen Kaletra
3. Cómo tomar Kaletra
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Kaletra
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Kaletra y para qué se utiliza

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

2 Qué necesita saber antes de que usted o su hijo tomen Kaletra

No tome Kaletra

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

No tome Kaletra 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, 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 sección **Otros medicamentos y Kaletra**);
- colchicina (medicamento utilizado para tratar la gota). Si usted tiene problemas de hígado o riñón (ver sección **Otros medicamentos y Kaletra**);
- elbasvir/grazoprevir (utilizados para tratar la infección crónica por el virus de la hepatitis C [VHC]);
- neratinib (utilizado para tratar el cáncer de mama);
- avanafilo o vardenafilo (utilizado para tratar la impotencia);
- sildenafilo usado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar (presión arterial elevada en la arteria pulmonar). Se puede usar el sildenafilo para el tratamiento de la disfunción eréctil bajo supervisión médica (ver sección **Otros medicamentos y Kaletra**);
- productos que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Para más información sobre otros medicamentos que requieren precauciones especiales **consulte la lista de medicamentos abajo incluida en "Otros medicamentos y Kaletra"**.

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 Kaletra.

Información importante

- Las personas que toman Kaletra pueden aún desarrollar infecciones u otras enfermedades asociadas con el VIH y el SIDA. Por lo tanto, es importante que permanezca bajo la supervisión de su médico mientras está tomando Kaletra.

Informe a su médico si usted o su hijo padecen o han padecido

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

Informe a su médico si usted o su hijo sufren

- 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 transtornos 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 oseo 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. Kaletra puede provocar cambios en el ritmo cardíaco y la actividad eléctrica de su corazón. Estos cambios pueden verse en un ECG (electrocardiograma).

Otros medicamentos y Kaletra

Informe a su médico o farmacéutico si usted o su hijo están tomando, han tomado recientemente o pudieran 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);
- anticoagulante (ej. dabigatrán etexilato, edoxabán, rivaroxabán y warfarina);
- antidepresivos (ej. trazodona, bupropión);
- medicamentos antiepilépticos (ej. carbamazepina, fenítoina, fenobarbital, lamotrigina y valproato);
- medicamentos para tratar infecciones por hongos (ej. ketoconazol, itraconazol, voriconazol);
- medicamentos contra la gota (ej. colchicina). Usted no debe tomar Kaletra con colchicina si tiene problemas de hígado o riñón (ver también "**No tome Kaletra**" más arriba);
- medicamentos antituberculosos (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, simeprevir 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, nicardipino);
  - medicamentos usados para corregir el ritmo cardíaco (ej. bepridil, lidocaína sistémica, quinidina);
- antagonista HIV CCR5 (ej. maraviroc);
- inhibidor integrasa HIV-1 (ej. raltegravir);
- medicamentos usados para tratar un recuento bajo de plaquetas en sangre (ej. fostamatinib);
- levotiroxina (usado 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, sildenafilo, tadalafilo);
- medicamentos que afectan al sistema immunológico (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, ritonavir, 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 Kaletra **consulte la lista de medicamentos arriba incluida en "No tome Kaletra con ninguno de los siguientes medicamentos"**.

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

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

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

Anticonceptivos

- Si está tomando anticonceptivos orales o un parche anticonceptivo para evitar un embarazo, debe utilizar un tipo de contracepción adicional o diferente (p. ej. preservativo), ya que Kaletra puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales y los parches.

Embarazo y lactancia

- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico **inmediatamente** antes de utilizar este medicamento.
- Si está dando el pecho o piensa en dar el pecho, debe consultar con su médico lo antes posible.
- Se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH no den el pecho a sus hijos ya que existe la posibilidad de que el niño pueda infectarse con el VIH por la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

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

Kaletra contiene sodio

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

3. Cómo tomar Kaletra

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

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

Cómo y cuándo tomar Kaletra

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 Kaletra una vez al día en una dosis de 800 mg/200 mg. Su médico le dirá cuantos comprimidos o volúmen de solución oral debe tomar. Si su médico decide que es apropiado, los pacientes adultos que hayan sido tratados previamente con otros medicamentos antivirales pueden tomar Kaletra comprimidos una vez al día en dosis de 800 mg/200 mg.
- Kaletra no se debe tomar una vez al día con, efavirenz, nevirapina, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína.
- Kaletra comprimidos puede tomarse con o sin alimentos.

Uso en niños

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

Si usted o su hijo toman más Kaletra del que deben

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

Si usted o su hijo olvidaron tomar Kaletra

Si está tomando Kaletra 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 Kaletra 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 interrumpen el tratamiento con Kaletra

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

4. Posibles efectos adversos

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

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles
- cálculos renales.

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 Kaletra

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar por debajo de 25ºC.
- No utilice este medicamento si observa algún cambio de color.

¿Cómo debo deshacerme del Kaletra no utilizado?

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

Los principios activos son lopinavir y ritonavir.
Cada comprimido de Kaletra contiene 200 mg de lopinavir y 50 mg de ritonavir.

Los demás componentes son:

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

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

Aspecto del producto y contenido del envase

Kaletra comprimidos recubiertos con película son de color rojo, grabados con "AL" en una cara.

Kaletra comprimidos recubiertos con película se presenta en envases que contienen 120 comprimidos (1 frasco de plástico con 120 comprimidos) y multienvases que contienen 3 frascos de plástico conteniendo cada uno 120 comprimidos (360 comprimidos).

Puede que solamente esten comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización:
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Alemania

Responsable de la fabricación:
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Alemania
Fournier Laboratories Ireland Limited, Carrigtwohill Business Park, Anngrove, Carrigtwohill, Co. Cork, Irlanda

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

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611/1720-0

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel: +385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

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

Para solicitar una copia de este prospecto en <braille>, <tamaño de letra grande> o escucharlo en <audio>, póngase en contacto con el representante local del titular de la autorización de comercialización.

Prospecto: información para el usuario

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

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este 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 Kaletra y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que usted o su hijo tomen Kaletra
3. Cómo tomar Kaletra
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Kaletra
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Kaletra y para qué se utiliza

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

2. Qué necesita saber antes de que usted o su hijo tomen Kaletra

No tome Kaletra

- si es alérgico a lopinavir, ritonavir o a cualquiera de los demás componentes de Kaletra (ver sección 6).
- si tiene problemas graves de hígado.

No tome Kaletra 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 sección **Otros medicamentos y Kaletra**);
- colchicina (medicamento utilizado para tratar la gota). Si usted tiene problemas de hígado o riñón (ver sección **Otros medicamentos y Kaletra**);
- elbasvir/grazoprevir (utilizados para tratar la hepatitis crónica por virus C [VHC]);
- neratinib (utilizado para tratar el cáncer de mama)
- avanafilo o vardenafilo (utilizado para tratar la impotencia);
- sildenafilo usado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar (presión arterial elevada en la arteria pulmonar). Se puede usar el sildenafilo para el tratamiento de la disfunción eréctil bajo supervisión médica (ver sección **Otros medicamentos y Kaletra**);
- productos que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Para más información sobre otros medicamentos que requieren precauciones especiales consulte la lista de medicamentos abajo incluida en **"Otros medicamentos y Kaletra"**.

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 Kaletra.

Información importante

- Las personas que toman Kaletra pueden aún desarrollar infecciones u otras enfermedades asociadas con el VIH y el SIDA. Por lo tanto, es importante que permanezca bajo la supervisión de su médico mientras está tomando Kaletra.

Informe a su médico si usted o su hijo padecen o han padecido

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

Informe a su médico si usted o su hijo sufren

- 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 transtornos 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 oseo 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 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. Kaletra puede provocar cambios en el ritmo cardíaco y la actividad eléctrica de su corazón. Estos cambios pueden verse en un ECG (electrocardiograma).

Otros medicamentos y Kaletra

Informe a su médico o farmacéutico si usted o su hijo están tomando, han tomado recientemente o pudieran 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. dabigatrán etexilato, edoxabán, rivaroxabán y warfarina);
- antidepresivos (ej. trazodona, bupropión);
- medicamentos antiepilépticos (ej. carbamazepina, fenítoina, fenobarbital, lamotrigina y valproato);
- medicamentos para tratar infecciones por hongos (ej. ketoconazol, itraconazol, voriconazol);
- medicamentos contra la gota (ej. colchicina).Usted no debe tomar Kaletra con colchicina si tiene problemas de hígado o riñón (ver también "**No tome Kaletra**" más arriba);
- medicamentos antituberculosos (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, simeprevir 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, nicardipino);

- medicamentos usados para corregir el ritmo cardíaco (ej. bepridil, lidocaína sistémica, quinidina);
- antagonista HIV CCR5 (ej. maraviroc);
- inhibidor integrasa HIV-1 (ej. raltegravir);
- medicamentos usados para tratar un recuento bajo de plaquetas en sangre (ej. fostamatinib);
- levotiroxina (usado 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, sildenafilo, tadalafilo);
- medicamentos que afectan al sistema immunológico (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, ritonavir, 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 Kaletra **consulte la lista de medicamentos arriba incluida en "No tome Kaletra con ninguno de los siguientes medicamentos"**.

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

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

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

Anticonceptivos

- Si está tomando anticonceptivos orales o un parche anticonceptivo para evitar un embarazo, debe utilizar un tipo de contracepción adicional o diferente (p. ej. preservativo), ya que Kaletra puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales.

Embarazo y lactancia

- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico **inmediatamente** antes de utilizar este medicamento.
- Si está dando el pecho o piensa en dar el pecho, debe consultar con su médico lo antes posible.

- Se recomienda que las mujeres que conviven con el 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 efectos de Kaletra sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No conduzca ni utilice máquinas si experimenta algún efecto adverso (p. ej. náuseas) que pueda afectar a su capacidad para hacerlo de forma segura. Consulte a su médico.

Kaletra contiene sodio

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

3. Cómo tomar Kaletra

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

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

Cómo y cuándo tomar Kaletra

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 Kaletra una vez al día en una dosis de 800 mg/200 mg. Su médico le dirá cuantos comprimidos o volúmen de solución oral debe tomar. Si su médico decide que es apropiado, los pacientes adultos que hayan sido tratados previamente con otros medicamentos antivirales pueden tomar Kaletra comprimidos una vez al día en dosis de 800 mg/200 mg.
- Kaletra no se debe tomar una vez al día con efavirenz, nevirapina, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína.
- Kaletra 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 o volúmen de solución oral) según el peso y la altura del niño.
- Kaletra comprimidos puede tomarse con o sin alimentos.

Kaletra también está disponible en en comprimidos recubiertos con película 200 mg/50 mg. Kaletra solución oral está disponible para pacientes que no pueden tomar comprimidos.

Si usted o su hijo toman más Kaletra del que deben
- Si se da cuenta que ha tomado más Kaletra de lo indicado, informe a su médico inmediatamente.
- Si no puede contactar con su médico, acuda al hospital.

Si usted o su hijo olvidaron tomar Kaletra

Si está tomando Kaletra 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 Kaletra 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 interrumpen el tratamiento con Kaletra

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

4. Posibles efectos adversos

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

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles
- cálculos renales.

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 Kaletra

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar por debajo de 25ºC.
- No utilice este medicamento si observa algún cambio de color.

¿Cómo debo deshacerme del Kaletra no utilizado?

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Kaletra
Los principios activos son lopinavir y ritonavir.
Cada comprimido de Kaletra contiene 100 mg de lopinavir y 25 mg de ritonavir.

Los demás componentes son:

Comprimido
Sílice coloidal anhidra, copovidona, estearil fumarato de sodio, laurato de sorbitán.

Recubrimiento
Alcohol polivinilico, talco, dióxido de titanio, macrogol tipo 3350 (polietilienglicol 3350), óxido de hierro rojo E-172.

Aspecto del producto y contenido del envase

Kaletra comprimidos recubiertos con película son de color rosa pálido, grabados con "AC" en una cara.

Kaletra 100 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película se presenta en frascos de plástico que contienen 60 comprimidos.

Titular de la autorización de comercialización:
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Alemania

Responsable de la fabricación:
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Alemania

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

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611/1720-0

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

France
AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel: +385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

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 https://www.ema.europa.eu

Para solicitar una copia de este prospecto en <braille>, <tamaño de letra grande> o escucharlo en <audio>, póngase en contacto con el representante local del titular de la autorización de comercialización.