



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

LOPINAVIR – RITONAVIR

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

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

Código ATC: J05AR10.

3.1. Farmacodinamia

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

3.2. Farmacocinética

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 del compuesto en dosis de 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 principal del compuesto se debe a lopinavir.

Absorción: dosis múltiples de 400-100 mg de Lopinavir- Ritonavir, dos veces al día durante 2 semanas sin restricción de comidas produjeron un pico de concentración plasmática máxima media (Cmax) de lopinavir de $12,3 \pm 5,4$ microgramos/mL, alcanzada aproximadamente a las 4 horas de la administración. La concentración mínima media en equilibrio estacionario antes de la dosis de la mañana fue $8,1 \pm 5,7$ microgramos/mL. El AUC de lopinavir en un intervalo de 12 horas fue de $113,2 \pm 60,5$ microgramos•h/mL. No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de lopinavir coformulado con ritonavir en humanos. Se ha demostrado que las cápsulas blandas y la solución de Lopinavir- Ritonavir son bioequivalentes en condiciones de no ayuno (comida con un contenido de grasa moderado). La administración de una dosis única de 400-100 mg del





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

compuesto en 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 la solución oral, los aumentos correspondientes en el AUC y la C_{max} de lopinavir fueron 80 % y 54 %, respectivamente. La administración del compuesto 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 el compuesto 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 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. Se han identificado como mínimo 13 metabolitos por oxidación. El par epimérico del 4-oxo y el 4-hidroxi metabolitos constituye los productos mayoritarios con actividad antiviral, pero únicamente aportan una cantidad mínima de la radiactividad plasmática total. Se ha demostrado que ritonavir induce enzimas metabólicas, dando como resultado la inducción de su propio metabolismo y probablemente también la de lopinavir. Las concentraciones de lopinavir antes de la administración de la dosis disminuyen con el tiempo durante la administración de dosis múltiples, estabilizándose aproximadamente después de 10 días a 2 semanas.

Eliminación: después de administrar una dosis de 400-100 mg 14C-lopinavir/ritonavir, se puede recuperar en orina y heces aproximadamente el 10,4 ± 2,3 % y el 82,6 ± 2,5 % de la dosis administrada de 14C-lopinavir, respectivamente. Se recuperó en orina y heces aproximadamente un 2,2 % y 19,8 % de lopinavir sin metabolizar, respectivamente. Después de administrar dosis múltiples, se excretó por orina menos del 3 % de la dosis de lopinavir sin metabolizar. La semivida de eliminación efectiva (pico a valle) de lopinavir en un





intervalo de dosificación de 12 horas fue 5 - 6 horas de media y el aclaramiento aparente (CL/F) de lopinavir administrado por vía oral es 6 a 7 L/h.

Poblaciones especiales

Población pediátrica:

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

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

Insuficiencia renal:

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

Insuficiencia hepática:

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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

3.3 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 las dosis clínicas recomendadas. La degeneración leve de los túmulos renales sólo se observó en ratones tras una exposición superior al doble de la recomendada en humanos; el riñón no se vio afectado en ratas y perros. En ratas la disminución de tiroxina en suero produjo un aumento de la liberación de la hormona estimulante del tiroides (TSH) con la consiguiente hipertrofia de células foliculares en las glándulas tiroideas. Estos cambios fueron reversibles tras la retirada del fármaco y no se presentaron en ratones y perros.

En ratas se observó anisocitosis y poiquilocitosis Coombs-negativas, pero no en ratones y perros. Se observó esplenomegalia en ratas, pero no en otras especies. El colesterol sérico aumentó en roedores, pero no en perros, mientras que los triglicéridos aumentaron solamente en ratones.

En los ensayos *in vitro*, las concentraciones más altas probadas de lopinavir/ritonavir, correspondientes a una exposición a lopinavir 7 veces mayor que los niveles plasmáticos totales y 15 veces mayor que los de lopinavir libre alcanzados en humanos con las dosis terapéuticas máximas recomendadas, produjeron una inhibición del 30% de los canales cardiacos de potasio humanos clonados (human ether-à-go-go related gene, hERG). En contraste, concentraciones similares de lopinavir-ritonavir no produjeron un retraso en la repolarización de las fibras cardiacas de 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.

En ratas se observó, con dosis tóxicas para la madre, embriotoxicidad (abortos, disminución de la viabilidad fetal, disminución del peso del feto, aumento de la





frecuencia de modificaciones esqueléticas) y toxicidad en el desarrollo postnatal (disminución de la supervivencia de las crías). La exposición sistémica a lopinavir-ritonavir con las dosis tóxicas para la madre y durante el desarrollo fue menor que la exposición con las dosis terapéuticas recomendadas en humanos.

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

4. INDICACIONES

- 1) Tratamiento de pacientes con infección por VIH en combinación con otros agentes antirretrovirales.
- 2) Pacientes adultos infectados con VIH que no han recibido terapia previa con antirretrovirales.
- 3) Embarazo y en el Período de Postparto
Tratamiento de pacientes adultos con infección por VIH con o sin experiencia con antirretrovirales.

5. POSOLOGÍA

5.1. Dosis

Niños mayores de 6 meses: 300 mg-75 mg por m² de superficie corporal cada 12 horas.

Adultos: 400 mg-100 mg cada 12 horas.

Adultos: 800 mg - 200 mg una vez al día en combinación con otros antirretrovirales.

Embarazo y en el Período de Postparto

400 mg Lopinavir -100 mg Ritonavir cada 12 horas.

No se requiere ajuste de la dosis de Lopinavir-Ritonavir durante el embarazo y en el período de postparto.

No se recomienda la administración de Lopinavir-Ritonavir una vez al día para mujeres embarazadas





5.2. Dosis Máxima:

800mg -200mg al día.

5.3. Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

En pacientes infectados por VIH con insuficiencia hepática medio a moderado, se ha observado un aumento en la exposición a lopinavir del 30% aproximadamente, aunque no se espera que sea clínicamente relevante. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave, lopinavir-ritonavir no debe administrarse a estos pacientes.

Insuficiencia renal

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

Niños

Hay que tener en cuenta las cantidades totales de alcohol y de propilénglicol de todos los medicamentos, incluyendo la solución oral de lopinavir-ritonavir, que se van a administrar a los niños a fin de evitar la toxicidad de los excipientes.

5.2. Modo de empleo o forma de administración

Lopinavir-ritonavir se administra por vía oral y siempre se debe tomar con alimentos.

Solución oral: 5 ml, equivale a 400 mg de lopinavir y 100 mg de ritonavir (400-100 mg), es la dosis habitual en adultos y adolescentes, dos veces al día, administrado con los alimentos. La dosis debería administrarse utilizando una jeringa oral calibrada. Los comprimidos deben ser administrados completos, sin masticar, fraccionar o triturar.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)





- Muy raras (<1/10.000)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes: Infección del tracto respiratorio superior

Frecuentes: Infección del tracto respiratorio inferior, infecciones de la piel incluyendo celulitis y foliculitis y forúnculo.

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Frecuentes: Anemia, leucopenia, neutropenia y linfadenopatía.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea, náuseas.

Frecuentes: Pancreatitis, vómitos, reflujo gastroesofágico, gastroenteritis, colitis, dolor abdominal (superior e inferior), distensión abdominal, dispepsia, hemorroides, flatulencia.

Poco frecuentes: Hemorragia gastrointestinal incluyendo úlcera gastrointestinal, duodenitis, gastritis y hemorragia rectal, estomatitis, úlceras orales, incontinencia fecal, estreñimiento, sequedad de boca.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Hepatitis, incluyendo aumento de AST, ALT y GGT.

Poco frecuentes: Esteatosis hepática, hepatomegalia, colangitis, hiperbilirrubinemia, hepatomegalia.

Frecuencia no conocida: Ictericia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Trastornos de la glucosa en sangre incluyendo diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, pérdida de peso, disminución del apetito.

Poco frecuente: Aumento de peso, aumento del apetito

Trastornos endocrinos

Poco frecuentes: Hipogonadismo

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Disminución del aclaramiento de creatinina, nefritis, hematuria.

Trastornos cardiovasculares

Frecuentes: Hipertensión.





Poco frecuentes: Arteriosclerosis, tal como infarto de miocardio, bloqueo auriculoventricular, insuficiencia de la válvula tricúspide, trombosis venosa profunda.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Ansiedad, cefalea (incluyendo migrañas), neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), mareo, insomnio.

Poco frecuentes: Accidente cerebrovascular, convulsiones, disgeusia, tremor, sueños anómalos, disminución de la libido.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Mialgia, dolor musculoesquelético incluyendo artralgia y dolor de espalda, trastornos musculares como debilidad y espasmos.

Poco frecuentes: Rabdomiólisis, osteonecrosis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Lipodistrofia adquirida, incluyendo degeneración facial, erupción maculopapular, dermatitis/exantema incluyendo eczema y dermatitis seborreica, sudoración nocturna, prurito.

Poco frecuentes: Alopecia, capilaritis, vasculitis.

Frecuencia no conocida: Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: Hipersensibilidad incluyendo urticaria y angioedema

Poco frecuentes: Síndrome de Reactivación Inmune

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Alteración visual.

Trastornos auditivos

Poco frecuentes: Tinnitus, vértigo.

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.





7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Lopinavir y ritonavir, son inhibidores de la isoforma CYP3A del P450. Es probable que Lopinavir-ritonavir produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que se metabolizan fundamentalmente por el CYP3A. Estos aumentos de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos administrados conjuntamente pueden intensificar o prolongar su efecto terapéutico y reacciones adversas.

Se debe evitar la administración concomitante de Lopinavir-ritonavir con colchicina, especialmente en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

La combinación de Lopinavir-ritonavir con: tadalafilo, ácido fusídico, salmeterol y rivaroxaban, no es recomendable. Tampoco se recomienda la combinación de Lopinavir-ritonavir con atorvastatina. Si el uso de atorvastatina se considera estrictamente necesario, se deberá administrar la dosis más baja posible de atorvastatina con una estrecha monitorización. Se debe tener precaución y considerar una reducción de la dosis cuando se utiliza Lopinavir-ritonavir con rosuvastatina. Si estuviese indicado un tratamiento con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa se recomienda la utilización de pravastatina o fluvastatina.

Se debe tener un especial cuidado cuando se prescriba sildenafil o tadalafilo para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciben Lopinavir-ritonavir. Cuando se administran estos medicamentos conjuntamente con Lopinavir-ritonavir se espera que aumenten considerablemente sus concentraciones y puede dar lugar a reacciones adversas tales como hipotensión, síncope, cambios en la visión y erección prolongada.

El uso concomitante de avanafilo o vardenafilo y lopinavir-ritonavir está contraindicado. El uso concomitante de sildenafil prescrito para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar con lopinavir-ritonavir está contraindicado.

Se debe tener especial precaución cuando se prescribe Lopinavir-ritonavir y medicamentos que inducen prolongación del intervalo QT como: clorfeniramina, quinidina, eritromicina y claritromicina. Lopinavir-ritonavir podría aumentar las concentraciones de los medicamentos administrados conjuntamente, lo que podría resultar en un aumento de las reacciones adversas cardiovasculares asociadas a éstos.

Rifampicina en combinación con Lopinavir-ritonavir produce un descenso marcado de las concentraciones de lopinavir, lo que puede dar lugar a una disminución significativa del efecto terapéutico de lopinavir. Se puede alcanzar una exposición adecuada a lopinavir-ritonavir si se utiliza una dosis más alta de Lopinavir-ritonavir, pero con un mayor riesgo de toxicidad.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Se debe evitar la administración concomitante con colchicina, especialmente en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

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

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Se ha observado un aumento en la incidencia de eventos adversos gastrointestinales, específicamente diarrea en los pacientes bajo el régimen de tratamiento una vez al día, por lo que se debe alertar al paciente sobre dicho evento adverso, y considerar retornar a la posología dos (02) veces al día en aquellos casos que exista riesgo de abandono del tratamiento por tales causas.

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.

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

Se han notificado valores elevados de las transaminasas con o sin niveles elevados de bilirrubina en mono infectados por VIH-1 y en individuos tratados para profilaxis post-exposición tan pronto como 7 días después del inicio del tratamiento con lopinavir-ritonavir en combinación con otros agentes antirretrovirales. En algunos casos la disfunción hepática fue grave.

Se deben realizar pruebas hepáticas antes del inicio de la terapia con lopinavir-ritonavir y se debe realizar una estrecha monitorización durante el tratamiento.

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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

El tratamiento con Lopinavir-ritonavir ha producido aumentos, algunas veces notables, en la concentración de colesterol total y triglicéridos. Se debe realizar controles de triglicéridos y colesterol antes del inicio del tratamiento con Lopinavir-ritonavir y a intervalos periódicos durante el mismo. Se requiere especial precaución en pacientes con valores basales altos y con historia de trastornos lipídicos. Las alteraciones en los lípidos deben tratarse según el criterio clínico.

Se han descrito casos de pancreatitis en pacientes tratados con Lopinavir-ritonavir, incluyendo los que desarrollaron hipertrigliceridemia. En la mayoría de estos casos los pacientes tenían una historia previa de pancreatitis.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Lopinavir-ritonavir en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Lopinavir-ritonavir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

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). Lopinavir/Ritonavir se debe usar con precaución en estos pacientes.

En pacientes afectados con VIH que reciben tratamiento con inhibidores de proteasa, se ha reportado Diabetes Mellitus de inicio reciente, exacerbación de Diabetes Mellitus Pre-existente o Hiperglicemia. Se han observado grados variables de resistencia cruzada entre inhibidores de la proteasa.

8.2. 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.

Los datos disponibles en humanos sugieren que Lopinavir-Ritonavir no incrementa el riesgo general de efectos graves en el nacimiento, comparado con la tasa de los antecedentes. Lopinavir-Ritonavir puede ser utilizado durante el embarazo, si es clínicamente necesario.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que a criterio médico el balance riesgo/beneficio sea favorable.

8.3. Lactancia

Los estudios en ratas han revelado que Lopinavir-ritonavir se excreta en la leche. No se sabe si este medicamento se excreta en la leche humana. Como regla general, se recomienda que las madres infectadas por VIH no amamenten a sus





bebés bajo ninguna circunstancia para evitar la transmisión del VIH. De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase definitivamente la lactancia materna.

9. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave.
- Lopinavir-ritonavir no debe administrarse conjuntamente con medicamentos cuyo aclaramiento dependa en gran medida del CYP3A y para los que un aumento en las concentraciones plasmáticas esté asociado con efectos adversos graves y/o que supongan una amenaza para la vida. Estos medicamentos incluyen: Antagonistas Alfa1-adrenérgicos (Alfuzosina), Antiarrítmicos (Amiodarona), Antibióticos (Ácido fusídico), Antihistamínicos (Astemizol, terfenadina), Antipsicóticos/ Neurolépticos (Pimozida, quetiapina), Alcaloides ergotamínicos (Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina), Agentes para la motilidad GI (Cisapride), Inhibidores de la HMG Co-A Reductasa (Lovastatina, simvastatina), Inhibidores de la fosfodiesterasa (FDE5)(Avanafil, sildenafil, vardenafil), Sedantes/hipnóticos (Midazolam oral, triazolam) y 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.
- Pacientes tratados con disulfiram o metronidazol debido al riesgo potencial de toxicidad del excipiente propilenglicol en las soluciones.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Hasta la fecha, la experiencia de sobredosis aguda de Lopinavir-ritonavir es limitada en humanos.

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

En perros, los signos clínicos adversos observados incluyeron: salivación, emesis y diarrea/heces anormales, disminución de la actividad, ataxia, adelgazamiento, deshidratación y temblores.

10.2. Tratamiento

No existe un antídoto específico para la sobredosis de Lopinavir/ritonavir.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

El tratamiento de la sobredosis de Lopinavir/ritonavir debe consistir en medidas de soporte generales incluyendo la monitorización de las constantes vitales y observación del estado clínico del paciente.

En el caso de que estuviera indicado, la eliminación de la fracción no absorbida de principios activos se puede hacer por emesis o lavado gástrico. La administración de carbón activo puede utilizarse para ayudar a eliminar el principio activo no absorbido.

Como Lopinavir-ritonavir se une ampliamente a proteínas, es poco probable que la diálisis sea eficaz en la eliminación cuantitativa del principio activo.

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

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA.

INDICACION Y POSOLOGIA: A Juicio del facultativo.

VIA DE ADMINISTRACION: Oral

ADVERTENCIA:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia a menos que el medico lo indique.

No exceda la dosis prescrita.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de usar este producto leer prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

