



Fármaco inhibidor de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana. Se administra coformulado con ritonavir, que actúa como un potenciador (booster) de la farmacocinética de lopinavir.

USO CLÍNICO

Indicaciones según ficha técnica (A)

-Tratamiento de la infección por VIH-1 en niños mayores de 2 años en combinación con otros fármacos antirretrovirales (A).

Indicaciones no incluidas en ficha técnica (off label)

-Tratamiento en neonatos ≥ 14 días

Las Guías Para el Uso de Agentes Antirretrovirales en la Infección Pediátrica por VIH recomiendan:

-En niños de edad ≥ 14 días de vida ó ≥ 42 semana gestacional, inicio del tratamiento antirretroviral en pacientes naive con lopinavir/ritonavir + 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (grado de recomendación AI)

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Guías Para el Uso de Agentes Antirretrovirales en la Infección Pediátrica por VIH

-Niños 14 días a 12 meses: lopinavir/ritonavir 300 mg/75 mg/m²/dosis cada 12 horas

-Niños >12 meses a 18 años: lopinavir/ritonavir 300 mg/75 mg/m²/dosis cada 12 horas. Es la pauta de tratamiento habitual, especialmente en pacientes pretratados o cuando se sospecha una menor sensibilidad a lopinavir, bien por historia clínica o test de resistencias realizado.

-Sólo en pacientes naive > 1 año, se puede administrar una dosis reducida de 230 mg/57,5 mg /m² /12 h. (**No** en pacientes que ya han recibido tratamiento con lopinavir/ritonavir antes del primer año de vida ni en pacientes en tratamiento concomitante con **efavirenz, nevirapina, fosamprenavir, nelfinavir**).

Dosificación de los comprimidos pediátricos de 100/25 mg de lopinavir/ritonavir en niños y adolescentes		
Peso corporal (Kg)	300 mg/75 mg/m ² /dosis cada 12 h	230 mg/57,5 mg /m ² /dosis cada 12 h
15-20	2	2
>20-25	3	2
>25-30	3	3

>30-35	4 ^a	3
>35-45	4	4
>45	4 o 5 ^b	4

^a Téngase en cuenta que 4 de los comprimidos de 100/25 mg pueden sustituirse por 2 de 200/50 mg. Éstos últimos son más grandes y más difíciles de tragar

^b Pacientes con peso > 45 Kg, se podrá administrar junto con **efavirenz, nevirapina, fosamprenavir, nelfinavir** realizando un ajuste de dosis. La dosis recomendada es 500 /125 mg de lopinavir/ritonavir cada 12 horas, administrada en forma de 2 comprimidos de 200/50 mg mas 1 comprimido de 100/25 mg. Algunos expertos recomiendan la dosis de 600/150 mg cada 12 horas (3 comprimidos de 200/150 mg) para facilitar la administración de la dosis.

En adultos se ha aprobado recientemente la administración en dosis única diaria. **No se recomienda la administración de lopinavir/ritonavir en dosis única diaria en pacientes < 18 años**, porque en niños y adolescentes se han visto concentraciones plasmáticas de lopinavir más bajas, pese al buen control virológico.

La Ficha Técnica no recomienda la administración en niños < 2 años de edad. Las Guías Para el Uso de Agentes Antirretrovirales en la Infección Pediátrica por VIH contemplan su utilización en niños ≥ 14 días. En **Neonatos <14 días**: No existen datos de farmacocinética ni de seguridad por lo que no se recomienda su uso.

No hay datos disponibles en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática y/o renal.

En adultos:

-Insuficiencia renal: No precisa ajustes.

-Insuficiencia hepática: administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve-moderada. Por falta de datos, no se recomienda la administración en casos de insuficiencia hepática grave.

Administración

Los comprimidos deben tragarse enteros, sin romper, masticar ni triturar. Se pueden administrar con o sin alimentos. La solución oral debe tomarse con alimentos. Presenta un sabor desagradable, lo que puede suponer un problema algunos pacientes pediátricos. El enmascaramiento con algunos sabores dulces puede mejorar el cumplimiento.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a ritonavir, lopinavir o a cualquiera de los componentes de la formulación.
- Tratamiento concomitante con rifampicina, *midazolam* por vía oral, derivados ergóticos, colchicina, simvastatina, lovastatina pimozida, posaconazol, sildenafilo, hipérico o Hierba de S. Juan.

PRECAUCIONES

Información relativa a los principios activos

-**Hepatotoxicidad**: se han notificado casos graves de toxicidad hepática asociados al tratamiento con lopinavir/ritonavir, en ocasiones fatales. Se recomienda monitorizar estrechamente la función

hepática durante el tratamiento. 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.

-Se han notificado casos de **pancreatitis** asociados al tratamiento con lopinavir/ritonavir, en ocasiones fatal. Se ha identificado como factores de riesgo hipertrigliceridemia y SIDA en estadio avanzado. El tratamiento con lopinavir /ritonavir deberá suspenderse en pacientes con signos y síntomas de pancreatitis, y retirarse de forma definitiva en pacientes con pancreatitis confirmada.

-Se han notificado **alteraciones de la conducción** cardíaca, como prolongación del intervalo PR y QT. En pacientes con alteraciones de la conducción cardíaca preexistentes debe extremarse la precaución y evitar la administración junto con otros fármacos potencialmente arritmogénicos.

-Se ha notificado un aumento sangrado espontáneo en hemofílicos.

-El tratamiento con lopinavir/ritonavir puede producir dislipemias, con elevación de triglicéridos y colesterol. Se debe realizar controles de triglicéridos y colesterol antes del inicio del tratamiento con y a intervalos periódicos durante el mismo. Se requiere especial precaución en pacientes con valores basales altos y con historia de trastornos lipídicos.

-Al igual que con otros inhibidores de la proteasa del VIH, se ha relacionado con la aparición de hiperglucemia, diabetes de nueva aparición y redistribución de la grasa corporal, especialmente en el tratamiento a largo plazo.

Información relativa a los excipientes de la solución oral

-La solución oral contiene **propilenglicol**. Los pacientes pediátricos en tratamiento con solución oral, deberán ser controlados en relación con la toxicidad del excipiente y las potenciales reacciones adversas (convulsiones, letargo, taquicardia, hiperosmolaridad, acidosis láctica, toxicidad renal y hemólisis)

-**Etanol** (42 % v/v): deberá administrarse con precaución en niños, especialmente en aquellos con enfermedad hepática o epilepsia.

-Fructosa: puede no ser adecuado en pacientes con intolerancia.

-Glicerol y aceite de ricino polihidroxiado: con la ingestión de forma inadvertida de dosis altas se puede producir dolor de cabeza y diarrea.

Durante la post-comercialización, se han comunicado **casos potencialmente mortales** de toxicidad cardíaca, acidosis láctica, insuficiencia renal aguda, depresión del SNC y complicaciones respiratorias, en recién nacidos prematuros que recibieron sobredosificaciones con la solución oral de lopinavir/ritonavir. Para evitar fenómenos de toxicidad, no se recomienda la administración en niños <14 días y en prematuros < 42 semana gestacional.

La diálisis puede eliminar el alcohol y el propilenglicol en el caso de sobredosis.

EFECTOS SECUNDARIOS

El perfil de seguridad en pacientes pediátricos es similar a la observada en adultos.

Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el tratamiento con lopinavir/ritonavir durante los ensayos clínicos fueron diarrea (12%), náuseas, vómitos (21%), hipertrigliceridemia (3%) e hipercolesterolemia.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Lopinavir/ritonavir presenta un elevado potencial de interacciones farmacológicas. Ambos son inhibidores de la isoforma CYP3A del P450. La administración conjunta con fármacos metabolizados por el CYP3A puede producir una elevación de las concentraciones plasmáticas que podrían dar lugar a una intensificación o prolongación de su efecto terapéutico y de las reacciones adversas. Lopinavir/ritonavir también actúa como inductor del citocromo CYP2C9, CYP2C19 y uridil-glucuronil transferasa. Esto podría producir una reducción de las concentraciones plasmáticas de fármacos que se administran conjuntamente y la consiguiente disminución de su eficacia. Se recomienda administrar con precaución con los siguientes grupos de fármacos:

Antirretrovirales

Lopinavir/ritonavir puede aumentar las concentraciones de saquinavir, con lo que puede aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QT/PR. Asimismo, la administración con atazanavir puede aumentar el riesgo de prolongación del intervalo PR.

Lopinavir/ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de tenofovir. Se recomienda monitorizar los signos y síntomas de toxicidad hepática y renal.

.Efavirenz, nevirapina, fosamprenavir y nelfinavir disminuyen las concentraciones plasmáticas de lopinavir/ritonavir, por lo que es conveniente realizar ajuste de dosis.

Lopinavir/ritonavir disminuye las concentraciones plasmáticas de darunavir, etravirina, abacavir y zidovudina.

Anticoagulantes orales

Posible reducción del efecto anticoagulante. Puede requerir aumento de dosis. Monitorizar estrechamente el tiempo de protrombina.

Antiepilépticos

Lopinavir/ritonavir puede disminuir las concentraciones plasmáticas de fenobarbital, carbamazepina y fenitoína por inducción de su metabolismo vía CYP3A4. En el caso de fenitoína, se reducen las concentraciones plasmáticas de ambos.

Lopinavir/ritonavir disminuye las concentraciones plasmáticas de lamotrigina, debido a la inducción de la glucuronidación de lamotrigina. Se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos para control de eficacia anticonvulsivantes y vigilar signos de toxicidad.

Estatinas

Lopinavir/ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, aumentando el riesgo de miopatía y rabdomiolisis. Si está indicado tratamiento hipolipemiante, se recomienda fluvastatina o pravastatina.

Antifúngicos azólicos

La administración conjunta de ketoconazol o itraconazol con lopinavir/ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas del antifúngico.
Voriconazol: Las concentraciones de este fármaco pueden reducirse si se administra junto con lopinavir/ritonavir

Antibióticos

Claritromicina: durante el tratamiento concomitante, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de ambos fármacos. Deben monitorizarse los signos de toxicidad de claritromicina y lopinavir/ritonavir, como la prolongación del intervalo QT.

Lopinavir/ritonavir aumenta las concentraciones de ácido fusídico. Si la administración conjunta es inevitable, se recomienda un estrecho seguimiento clínico de los reacciones adversas musculares (p.ej. rabdomiolisis) y hepatotoxicidad.

Antidepresivos

Aumenta las concentraciones plasmáticas de trazodona, produciendo mayor toxicidad (mareo, náusea, síncope, hipotensión).

Inmunosupresores

Puede alterar las concentraciones plasmáticas de *ciclosporina*, *tacrólimus*, *sirólimus*. Se recomienda monitorizar niveles y vigilancia estrecha de eficacia/toxicidad de los inmunosupresores. Se ha descrito una interacción muy importante con *tacrólimus*.

Analgésicos

Lopinavir/ritonavir aumenta los niveles de fentanilo, por inhibición del CYP3A4. Aumenta el riesgo de depresión respiratoria y sedación.

Antiarrítmicos

Lopinavir/ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de amiodarona, flecainida, lidocaína, quinidina, *digoxina*. Precaución efectos adversos por aumento del intervalo QT/PR. Monitorizar signos y síntomas de toxicidad cardiaca. Digoxina: niveles plasmáticos.

Antineoplásicos

Lopinavir/ritonavir puede incrementar las concentraciones plasmáticas de vincristina, vinblastina, irinotecan y docetaxel, produciendo un aumento de su toxicidad (neutropenia, diarrea, neuropatía periférica), que puede tener consecuencias graves. Monitorizar estrechamente los signos y síntomas de toxicidad.

Metadona

Descenso en las concentraciones plasmáticas de metadona. Puede requerir ajuste de dosis. Vigilar signos y síntomas de abstinencia.

Anticonceptivos orales

La administración con lopinavir/ritonavir puede producir un descenso en las concentraciones plasmáticas de los anticonceptivos hormonales, reduciendo su eficacia. Se recomienda la utilización de método alternativo de barrera.

DATOS FARMACÉUTICOS

Solución oral. Conservar en nevera (2-8°C). Conservación durante su uso: si se mantiene fuera de la nevera, no conservar a más de 25°C y desechar el producto no utilizado después de 42 días (6 semanas).

Presentaciones comerciales. Las presentaciones disponibles en España pueden consultarse online en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace **Presentaciones** correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

-Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children: Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. National Institute of Health. Bethesda, MD. 2011. Available from URL: <http://aidsinfo.nih.gov> [Fecha acceso 13 de noviembre de 2012].

-**Ficha técnica Kaletra®. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA** [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) - [fecha de acceso 13 de noviembre de 2012]. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

-**Kaletra® Product Information** at Drugs@FDA:<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm> [Fecha acceso 13 de noviembre de 2012]

-**Micromedex Healthcare® Series** [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson MICROMEDEX DRUGDEX® System. 1974-2012. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>. [fecha de acceso 13 de noviembre de 2012]

-Mensa J. **Guía Terapéutica antimicrobiana**. 20th edición. Molins del Rei, Barcelona, 2012.

-Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. **Pediatric and Neonatal Dosage Handbook**. 18th ed. American Pharmacists Association, editor. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.

- Chokephaibulkit K, Nuntarukchaikul M, Phongsamart W, Wittawatmongkol O, Lapphra K, Vanprapar N, Cressey TR. Once- versus twice-daily lopinavir/ritonavir tablets in virologically suppressed, HIV-infected, treatment-experienced children: comparative pharmacokinetics and virological outcome after switching to once-daily lopinavir/ritonavir. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Dec; 67(12):2927-31.

Fecha de actualización: Noviembre 2015.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).