



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 adolescentes y niños desde los 14 días de edad en combinación con otros fármacos antirretrovirales (**A**).

Las Guías para el uso de agentes antirretrovirales en la infección pediátrica por VIH recomiendan: en niños de edad  $\geq 14$  días de vida o  $\geq 42$  semanas gestacionales, 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**

- Niños 14 días-6 meses: lopinavir/ritonavir 300 mg/75 mg/m<sup>2</sup>/dosis cada 12 horas o 16 mg/kg/dosis cada 12 horas.
- Niños >6 meses-18 años: lopinavir/ritonavir 230 mg/57,5 mg/m<sup>2</sup>/dosis cada 12 horas; 12 mg/4 mg/kg/dosis si peso 7-15 kg y 10 mg/2,5 mg/kg/dosis si peso >15 kg y <40 kg. 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.
- En pacientes en tratamiento concomitante con efavirenz o nevirapina la dosis recomendada es 300 mg/75 mg/m<sup>2</sup>/dosis cada 12 horas, sin exceder la dosis diaria máxima recomendada de 533 mg/133 mg.

Dosificación de los comprimidos pediátricos de 100/25 mg de lopinavir/ritonavir en niños y adolescentes		
Peso corporal (kg)	300 mg/75 mg/m <sup>2</sup> /dosis cada 12 h	230 mg/57, 5 mg /m <sup>2</sup> /dosis cada 12 h
<b>15-20</b>	2	2
<b>&gt;20-25</b>	3	2
<b>&gt;25-30</b>	3	3
<b>&gt;30-35</b>	4 <sup>a</sup>	3
<b>&gt;35-45</b>	4	4

>45	4 o 5 <sup>b</sup>	4
-----	--------------------	---

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

<sup>b</sup>En 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, administrados en forma de 2 comprimidos de 200/50 mg más 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.
- 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 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, y se pueden administrar con o sin alimentos. La solución oral debe tomarse con alimentos. Presenta un sabor desagradable, lo que puede suponer un problema para 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 San 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 han 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 cardiaca, como prolongación del intervalo PR y QT. En pacientes con alteraciones de la conducción cardiaca preexistentes debe extremarse la precaución y evitar la administración junto con otros fármacos potencialmente arritmogénicos.
- Se ha notificado un aumento del sangrado espontáneo en hemofílicos.
- El tratamiento con lopinavir/ritonavir puede producir dislipemias, con elevación de triglicéridos y colesterol. Se deben realizar controles de triglicéridos y colesterol antes del inicio del tratamiento 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 poscomercialización, se han comunicado casos potencialmente mortales de toxicidad cardiaca, 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 semanas gestacionales.

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

#### **EFFECTOS SECUNDARIOS**

El perfil de seguridad en pacientes pediátricos es similar al observado 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 y 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, por lo que 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 el control de la eficacia de los anticonvulsivantes y vigilar los signos de toxicidad.

### **Estatinas**

Lopinavir/ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, aumentando el riesgo de miopatía y rabdomiólisis. Si está indicado tratamiento hipolipemiente, 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 las reacciones adversas musculares (por ejemplo, rabdomiólisis) y hepatotoxicidad.

## Antidepresivos

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

## Inmunosupresores

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

## 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. Es necesario tener precaución con los efectos adversos por aumento del intervalo QT/PR y monitorizar signos y síntomas de toxicidad cardiaca. Digoxina: niveles plasmáticos.

## Antineoplásicos

Lopinavir/ritonavir puede incrementar las concentraciones plasmáticas de vincristina, vinblastina, irinotecán 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**

- Fichas técnicas del 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) [consultado el 01/12/2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
- American Pharmacists Association (ed.). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18.ª edición. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
- Chokephaibulkit K, Nuntarukchaikul M, Phongsamart W, *et al.* 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; 67(12):2927-2931.
- Mensa J. Guía terapéutica antimicrobiana. 20.ª edición. Barcelona: Molins del Rei; 2012.
- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System. 1974-2012 [consultado el 01/12/2020]. Disponible en: [www.thomsonhc.com/home/dispatch](http://www.thomsonhc.com/home/dispatch)
- Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection [consultado en diciembre de 2020]. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/es/node/9404>
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2012 [consultado el 01/12/2020]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

**Fecha de actualización:** diciembre de 2020.

**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 de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**