



**Apuntes** sobre **VIH**

nº 13



# kaletra®

(lopinavir/ritonavir)

**LA FUERZA DE LA TOLERANCIA**

Un año  
de experiencia nacional  
con Kaletra



Simposio Tenerife  
14 de septiembre de 2002



KAL-TEN-10/02



## 1 AÑO DE EXPERIENCIA NACIONAL CON KALETRA®

### Moderador

Dr. S. Moreno (H. Ramón y Cajal, Madrid).

### Ponencias

Introducción: Kaletra® en el tratamiento de rescate (Dr. J. Arribas, H. Donostia, San Sebastián). **P. 4**

Experiencia clínica con Kaletra®: Utilidad clínica (Dr. E. Ribera, H. Vall d'Hebrón, Barcelona). **P. 5**

Experiencia clínica con Kaletra®: Tolerancia (Dra. Mª J. Galindo, H. Clínico, Valencia). **P. 6**

Nuevas combinaciones con Kaletra®. Estudio NEKA (Dra. Eugènia Negredo, H. Germans Trías i Pujol, Badalona). **P. 13**

Experiencia con Kaletra® en pacientes naïve. Estudio REAL life Madrid (Dr. J.R. Arribas, H. La Paz, Madrid). **P. 16**

Apuntes sobre VIH es una publicación de  
**Abbott Laboratories, S.A.**

Josefa Valcárcel, 48 · 28027 Madrid  
Tel: 91 337 52 00 · Fax: 91 337 53 06

Edita: **Ibáñez & Plaza Asociados, S.L.**

Bravo Murillo, 81 · 28003 Madrid  
Tel: 91 337 52 00 · Fax: 91 337 53 06

Imprime: **Neografis**

# Kaletra<sup>®</sup> ya es el IP más utilizado

**KALETRA<sup>®</sup> ES ACTUALMENTE EL IP MÁS UTILIZADO EN VIH. ASÍ LO REFLEJAN LOS DATOS PRESENTADOS EN EL SIMPOSIO "1 AÑO DE EXPERIENCIA NACIONAL CON KALETRA<sup>®</sup>", CELEBRADO EL 14 DE SEPTIEMBRE DE 2002 EN TENERIFE POR ABBOTT LABORATORIES, CON ASISTENCIA DE DOS CENTENARES DE ESPECIALISTAS. LA INTRODUCCIÓN DEL ENCUENTRO CORRIÓ A CARGO DEL DR. SANTIAGO MORENO, QUE ACTUÓ ASIMISMO DE MODERADOR Y RESUMIÓ LAS CONCLUSIONES DE LAS PONENTIAS Y DEL COLOQUIO POSTERIOR. EXPUSIERON LOS DATOS DE SUS EXPERIENCIAS LOS DRES. JULIO ARRIZABALAGA, ESTEBAN RIBERA, MARÍA JOSÉ GALINDO, EUGENIA NEGREDO Y JOSÉ RAMÓN ARRIBAS.**



DR. SANTIAGO MORENO, MODERADOR DEL SIMPOSIO

Entre las conclusiones destacan las siguientes:

- Kaletra<sup>®</sup> es un fármaco bien tolerado y seguro y muy pocos pacientes deben suspender el tratamiento por efectos adversos.
- Kaletra<sup>®</sup> es un fármaco muy eficaz. Alrededor del 50% de los pacientes (algunos muy pretratados) presentan una carga viral indetectable tras un período de tiempo prolongado (hasta 2 años), con un importante aumento de linfocitos CD4.
- El cambio a un régimen doble "ahorrador de ITIAN", Kaletra<sup>®</sup> (3 cápsulas) + NPV (1 cápsula) BID, fue seguro y eficaz a las 24 semanas en pacientes con experiencia previa a fármacos ARV.
- Las elevaciones de los lípidos presentan un perfil temporal, de carácter intermitente, y no se asocian con eventos clínicos significativos ni obligan a suspender el tratamiento en pacientes "naïve".

En el estudio presentado por el Dr. Arribas (La Paz), el incremento precoz de triglicéridos tras tratamiento con Kaletra<sup>®</sup> fue aproximadamente la mitad del comunicado en ensayos clínicos

- El descenso progresivo del uso de IP, iniciado con la aparición de los no nucleósidos, se ha frenado

do e incluso ha aumentado el número de pacientes tratados el último semestre.

En su introducción al simposio, el Dr. Santiago Moreno hizo un repaso a los parámetros que rigen el tratamiento antirretroviral: eficacia, tole-

**La experiencia española, tras un año de la comercialización, confirma la seguridad y eficacia de Kaletra<sup>®</sup>**

rancia, comodidad y nivel de resistencia. Conforme el paciente va fracasando a distintos regímenes y aumenta su experiencia con los fármacos, la consideración del factor resistencia va a pasando a primer plano a la hora de establecer los cambios.

En el coloquio con que culminó el encuentro, el Dr. Moreno sometió a debate distintos escenarios de actuación. Se puso de relieve el papel destacado que ha ido adquiriendo Kaletra<sup>®</sup> tanto para tratamiento de rescate como en inicio. Como cualidades más atractivas, en cuanto a resultados clínicos, se destacaron la durabilidad de la respuesta y la nula tasa de resistencias que arroja hasta ahora el tratamiento en pacientes "naïve". En el

terreno de la toxicidad coincidieron los especialistas en que no observaron con Kaletra<sup>®</sup> efectos sobre las transaminasas y, en cuanto a los triglicéridos, se ha observado un aumento inicial, seguido de un descenso y estabilidad posteriores. Por otra parte, en sus pacientes tratados con Kaletra<sup>®</sup> no han registrado hoy por hoy lipodistrofia, lo que concuerda con la baja incidencia referida previamente.

La posibilidad de administración de Kaletra<sup>®</sup> una vez al día se considera real para pacientes que inician terapia o que presentan bajos niveles de resistencia, ya que la concentración plasmática en niveles valle es suficientemente elevada como para permitirla.



MESA DE PONENTES DURANTE EL COLOQUIO QUE SIGUIÓ A LA REUNIÓN CIENTÍFICA.



# Estudio sobre beneficio de dos diferentes estrategias de rescate



**DR. JULIO ARRIZABALAGA** Hospital Donostia, San Sebastián

El Dr. Arrizabalaga inició su intervención señalando el dato de que el 63% de los pacientes tratados en su hospital con Kaletra® (95/152) había conseguido carga viral indetectable. El dato es tanto más elocuente, cuanto que el 81% (123) del total de pacientes estaba en terapia de rescate, con un promedio de tres tratamientos previos.

El estudio observacional multicéntrico presentado por el ponente tenía como finalidad determinar la eficacia virológica de dos diferentes estrategias de rescate, en pacientes que han presentado al menos

**Más del 50% de los enfermos politratados consiguieron carga viral indetectable con Kaletra®**

dos fracasos de tratamientos anti-retrovirales previos, que incluyeran inhibidores de proteasa (IP) o inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN), y

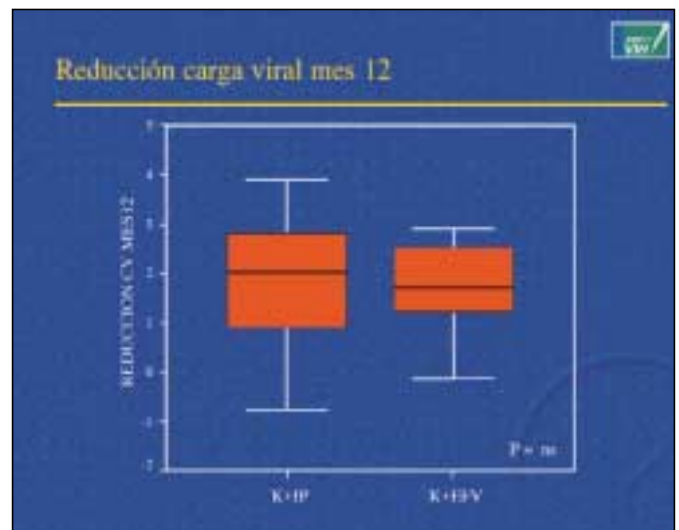
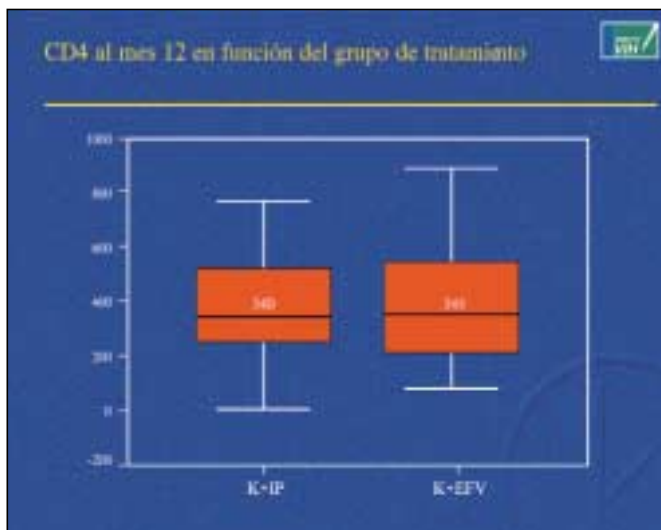
con >1000 copias/ml. La cohorte A ("naive" a no análogos) recibió Kaletra® (4 cápsulas BID) + EFV + 1 ó 2 ITIAN. La cohorte B (experimentados a no análogos) recibió Kaletra® + IDV o SQV + 1 ó 2 ITIAN. Los hospitales participantes en el estudio fueron: Donostia, Ramón y Cajal, San Millán, Son Dureta, Clínic y Virgen de las Nieves.

Las conclusiones del estudio son las siguientes:

- La respuesta al tratamiento de rescate a los 12 meses con regímenes basados en Kaletra® ha sido del 52% para todo el grupo, oscilando entre un 61% para el

grupo K + EFV y 39% para el grupo K + IP (p=0,056).

- El número de mutaciones a Lopinavir parece poder identificar a aquellos pacientes con mayor probabilidad de respuesta: los que presentan >4 mutaciones reducen sus posibilidades de carga viral indetectable.
- Se observa un incremento marcado de la cifra de CD4, que es significativamente superior en el grupo tratado con dos IP (media 173 vs 95, p=0.005).
- Las tolerancias al tratamiento han sido excelentes: sólo hubo de ser suspendido en el 6% del grupo.





# Experiencia clínica con Kaletra: eficacia

**DR. ESTEBAN RIBERA**  
Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona

Los datos expuestos por el Dr. Ribera reflejan el seguimiento realizado a 125 pacientes durante un mínimo de 3 meses. El 52% de ellos son ADVP, el 22% heterosexuales y el 19% homosexuales. Los pacientes tratados con Kaletra® han tenido un amplio historial terapéutico anterior, con una mediana de 3 TARGAs previas y de 5 mutaciones a IPs. Debido a las dificultades terapéuticas de estos pacientes, la pauta administrada ha incluido más de 3 antirretrovirales en casi la mitad de los casos.

La experiencia clínica con Kaletra® en el Hospital Vall d'Hebrón se

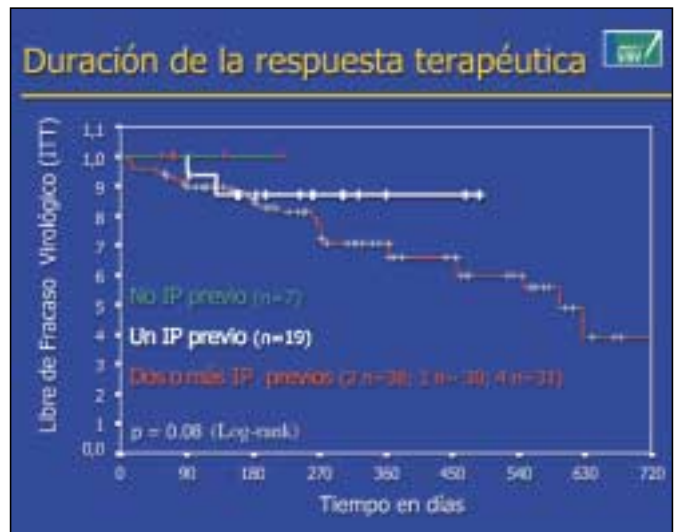
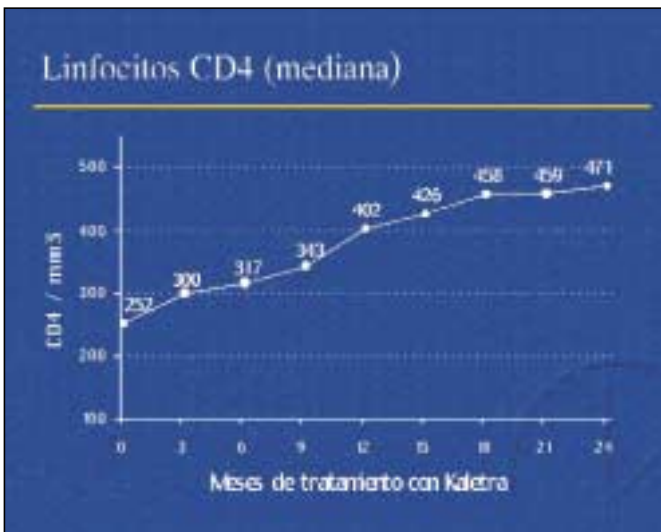
concreta en las siguientes conclusiones:

- Kaletra® es actualmente el IP más utilizado en el hospital.
- Kaletra® es un fármaco bien tolerado y sólo 6 pacientes (4,8%) debieron cambiar el tratamiento por efectos adversos.
- Kaletra® ha sido un fármaco muy eficaz, pues alrededor del 50% de los pacientes del hospital (muy intensamente pretratados) presentan una carga viral <80 copias/ml tras un periodo de tiempo prolongado (hasta 2 años), con un importante aumento de linfocitos CD4.

**Kaletra® es actualmente el inhibidor de proteasa más utilizado en el hospital**

- Son factores de buen pronóstico (respuesta terapéutica muy prolongada):

- Poca experiencia antirretroviral previa:
  - Ninguna TARGA o sólo una pauta.
  - Ningún IP o uno solo.
  - Ningún no nucleósido.
  - Menos de 6 mutaciones a IPs.
- Cociente de inhibición elevado. El IQ ha demostrado ser un buen predictor de la evolución de los pacientes.
- El descenso progresivo del uso de IPs, iniciado con la aparición de los no nucleósidos, se ha frenado e incluso ha aumentado el número de pacientes tratados con ellos el último semestre.





# LA FUERZA D



ESTAMOS CONSTRUYENDO  
EL FUTURO DE LA  
LUCHA CONTRA EL VIH

1. Ficha técnica de Kaletra®. 2. Rockstroh J, et al. Poster 43, 5th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, 2000, Glasgow. 3. Johnson M, et al. Plenary Session PL6.5, 5th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, 2000, Glasgow. 4. Feinberg J, et al. Poster 101, 5th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, 2000, Glasgow. 5. Stryker R, et al. Poster 46, 5th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, 2000, Glasgow. 6. Saez-Llorens X, et al. Poster 680, 8th CROI, 2001, Chicago.



AHORA EL ÉXITO DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL  
GIRA EN TORNO A UN **K**ONCEPTO  
TOTALMENTE INNOVADOR: LA DURABILIDAD

**kaletra**<sup>®</sup>  
(lopinavir/ritonavir)



# E LA TOLERANCIA

En terapia antirretroviral la potencia ya no es suficiente. La respuesta a los tratamientos debe ser capaz de prolongarse en el tiempo. Porque una terapia duradera es una terapia eficaz, una terapia exitosa. Por eso Abbott ha desarrollado **Kaletra**<sup>®</sup>, un potente inhibidor de la proteasa de nueva generación, específicamente diseñado para alcanzar una elevada eficacia antirretroviral y una demostrada tolerancia. **Es más activo<sup>1</sup>. Con una alta barrera a las resistencias<sup>2</sup>. Mejor tolerado<sup>2-6</sup>. Más cómodo de tomar<sup>1</sup>.** En definitiva, **Kaletra**<sup>®</sup> está específicamente diseñado para la durabilidad.

**k** Ahora ya puede planificar para el éxito.



# Experiencia clínica con Kaletra: seguridad y eficacia



**DRA. Mª JOSÉ GALINDO**  
Hospital Clínico, Valencia

La Dra. Galindo definió previamente el contexto de la experiencia clínica de su hospital con Kaletra recordando las ventajas e inconvenientes del tratamiento con IP, así como los datos clínicos de tolerancia y seguridad a la luz de los ensayos previos a la comercialización.

El estudio retrospectivo del H. Clínico de Valencia se centró en 90 pacientes, de los que 72 habían recibido 4 ó más tratamientos; sólo 7 eran "naïve".

Las conclusiones de esta experiencia, en cuanto a seguridad y tolerancia, han sido las siguientes:

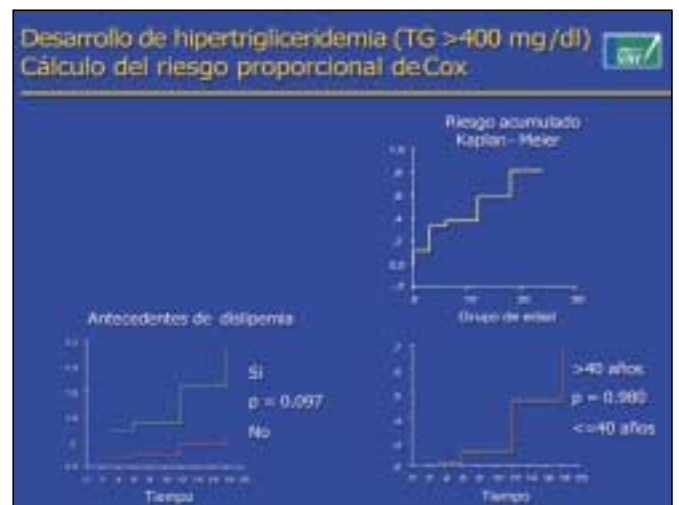
- Kaletra® es un fármaco bien tolerado y seguro.

- El número de pacientes que presentan efectos adversos y el número de pacientes que suspenden tratamiento por estos efectos adversos es bajo.
- Los efectos adversos más frecuentemente observados son los gastrointestinales.
- No se han observado elevaciones significativas de las transaminasas.
- No se han observado casos de pancreatitis.
- Las elevaciones de lípidos fueron frecuentes en los 30 pacientes cuyo seguimiento se realizó durante un año, la mayoría de los cuales tenían al menos un factor de riesgo cardiovascular, generalmente el hábito tabáquico. Pero estas elevaciones presentan un perfil temporal e intermitente; son mayores

si han aparecido relacionadas con otros inhibidores de proteasa, y no se asocian con eventos clínicos significativos ni obligan a suspender el tratamiento.

- La edad superior a 40 años es el único factor de riesgo observado en esta cohorte para el desarrollo de hipercolesterolemia.
- Los antecedentes personales de dislipemia en los pacientes favorecen más la aparición de hipertrigliceridemia.
- La efectividad de los hipolipemiantes es variable.
- Es importante realizar una valoración del riesgo cardiovascular previa a inicio de cualquier tratamiento.

**Kaletra® es un fármaco bien tolerado y seguro. Las elevaciones de lípidos presentan un perfil temporal e intermitente y no obligan a suspender el tratamiento**







# Nuevas combinaciones con Kaletra®.

## Estudio NEKA

**DRA. EUGENIA NEGREDO**

Hospital Germans Trías i Pujol. Badalona

La Dra. Negrodo, al exponer la experiencia de su hospital con Kaletra®, señaló que actualmente tienen 190 pacientes con Kaletra®, de los cuales un 44% permanece en situación de CV indetectable, cifra más que buena si se tiene en consideración que la mayoría de estos pacientes iniciaron Kaletra® tras fracasos múltiples. Después de exponer las condiciones necesarias para una buena adherencia y las causas y mecanismos de la toxicidad mitocondrial, recordó que la combinación antirretroviral ideal es la menos compleja, menos tóxica y que al menos ofrezca la misma potencia antiviral que la más eficaz de las utilizadas previamente.

La Dra. Negrodo se refirió asimismo a las nuevas estrategias ensayadas en la clínica, concretamente las que se orientan a simplificar pautas (IP + ITNN, dosis una vez al día, descartar ITIAN), las terapias alternantes (alternancia de combinaciones distintas, alternancia de terapia/descanso) o las interrupciones del tratamiento.

El estudio NEKA (Nevirapina + Kaletra®) es un ensayo piloto aleatorizado que prescinde de análogos de nucleósidos (ITIAN). Su objetivo es buscar la simplificación

mediante un régimen doble consistente en combinar dos familias de alta potencia antiviral con limitada resistencia cruzada, evitar la toxicidad mitocondrial de los ITIAN y mejorar la dislipemia asociada a los IPs al combinar IP + NVP. En el estudio, con 48 semanas de seguimiento, han participado 31 pacientes distribuidos de forma aleatorizada en dos grupos. El A ( $p=16$ ) recibió NVP (200 mg) BID + LPV/r (400/100 mg) BID. El B (grupo control,  $p=15$ ) cambió a Kaletra® continuando con los mismos ITIAN.

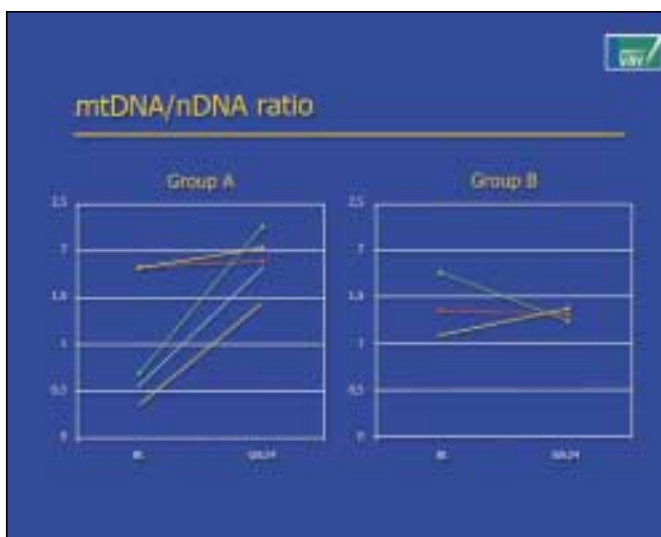
Junto al objetivo de la simplificación, se trataba de investigar la

**Un régimen de Kaletra® + Nevirapina, sin análogos de nucleósidos, fue seguro y eficaz en pacientes pretratados**

eficacia virológica e inmunológica de LPV/r + NVP. Como objetivos secundarios se plantearon: averiguar si el régimen ahorrador de ITIAN revierte los efectos de la toxicidad mitocondrial, investigar el impacto de NVP sobre las alteraciones lipídicas inducidas por Kaletra®, valorar el impacto de Kaletra® + NVP sobre el síndrome de la lipodistrofia, investigar la evolución del perfil hepático e investigar las interacciones farmacocinéticas con las dosis estándar de Kaletra® y NVP.

Las conclusiones básicas obtenidas del estudio NEKA fueron las siguientes:

- El cambio a un régimen doble "ahorrador de ITIAN", Kaletra® (3 cápsulas) + NPV (1 cápsula) BID, fue seguro y eficaz a las 24 semanas en pacientes con experiencia previa a fármacos ARV.
- El régimen con NVP se relacionó con un mejor perfil lipídico.
- El incremento rápido de la relación mDNA/nDNA tras la discontinuación de ITIANs sugiere una posible reversibilidad de la toxicidad mitocondrial. Un seguimiento más prolongado ayudará a conocer si esta mejoría tiene repercusión clínica, principalmente sobre la lipodistrofia.



# Experiencia con Kaletra en pacientes "naïve".

## Estudio REAL life Madrid

**DR. JOSÉ RAMÓN ARRIBAS**  
Hospital La Paz, Madrid



El Dr. Arribas hizo en primer lugar un repaso al estudio clínico 863 (comparativo entre Kaletra® y Nelfinavir en pacientes "naïve" a fármacos antirretrovirales). Seguidamente abordó el análisis de resultados preliminares (a las 8 semanas) del denominado Estudio REAL life Madrid (Real life Effectiveness of Antirretroviral therapy based on Lopinavir/ritonavir in Madrid), en el que participan los hospitales La Paz, Móstoles, 12 de Octubre, Ramón y Cajal, Gregorio Marañón y Príncipe de Asturias.

El estudio REAL life Madrid es una estrategia de TARGA basada en Kaletra® que comenzó en septiembre de 2001 con el reclutamiento de pacientes. Se permitió participar a los pacientes del estudio 863 que continuaron recibiendo Kaletra®. El objetivo primario es determinar la efectividad y durabilidad en la vida real de la TARGA basada en Kaletra® en pacientes "naïve". Como objetivos secundarios se busca estimar la incidencia de resistencia a Kaletra® cuando se inicia terapia en pacientes "naïve", y estimar la incidencia de hiperlipidemia en estos pacientes. Hay incluidos 93 pacientes, y en esta reunión se presentaron los datos del perfil lipídico

de 56 pacientes que habían cumplido 8 semanas de seguimiento.

Conclusiones del Estudio REAL life Madrid (8 semanas):

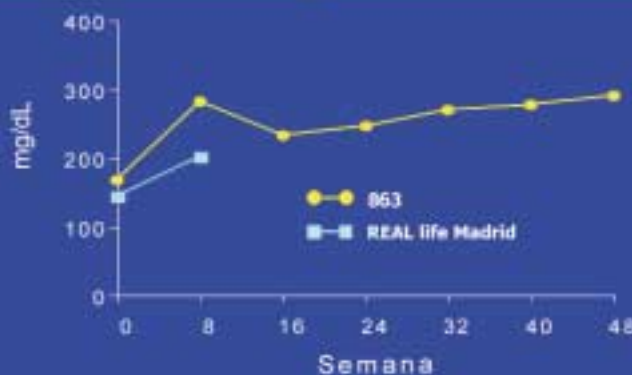
- El incremento precoz de colesterol tras tratamiento con Kaletra® fue similar en esta cohorte al comunicado en ensayos clínicos.
- El incremento precoz de triglicéridos tras tratamiento con Kaletra® es aproximadamente la mitad del comunicado en ensayos clínicos. Hay que tener en cuenta que la cifra de triglicéridos varía significativamente

en función de que el paciente se someta a los análisis en ayunas o no.

**"En nuestro estudio el incremento precoz de triglicéridos con Kaletra® es la mitad del comunicado en ensayos clínicos"**

- El riesgo de hipercolesterolemia ( $\geq 240$  mg/dl) a las 8 semanas de tratamiento con Kaletra® está incrementado en pacientes con colesterol total basal  $> 200$  mg/dl.
- Comparado con Nelfinavir, el riesgo de hipercolesterolemia ( $\geq 240$  mg/dl) o hipertrigliceridemia ( $\geq 400$  mg/dl) a las 8 semanas de tratamiento no está significativamente aumentado en pacientes tratados con Kaletra®.
- Es imprescindible llevar a cabo un seguimiento más prolongado.

### Triglicéridos en pacientes tratados con Lopinavir /ritonavir



**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO.** Kaletra® cápsulas blandas. Kaletra® solución oral. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada cápsula blanda de Kaletra® contiene 133,3 mg lopinavir co-formulado con 33,3 mg de ritonavir como potenciador farmacocinético. Cada 5 ml de Kaletra® solución oral contiene 400 mg lopinavir co-formulado con 100 mg de ritonavir como potenciador farmacocinético. Lista de excipientes en 6.1.3. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsulas blandas y solución oral. Las cápsulas son de color naranja con una impresión en tinta negra de (logo de Abbott) y "PK". La solución oral es amarillo pálido o dorado 4. **DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Kaletra® está indicado para el tratamiento de adultos y niños mayores de 2 años infectados por el VIH-1, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales. La mayor experiencia con Kaletra® se deriva de la utilización del producto en pacientes no tratados previamente con terapia antirretroviral. Los datos en pacientes previamente tratados fuertemente con inhibidores de proteasa son limitados. Existen datos limitados en el tratamiento de rescate de pacientes que han fallado a la terapia con Kaletra®. La elección de Kaletra®, para tratar pacientes infectados por el VIH-1, previamente tratados con inhibidores de proteasa, debería basarse en pruebas de resistencia viral e historia del tratamiento del paciente (ver secciones 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y 5.1 Propiedades farmacodinámicas). **4.2 Posología y forma de administración.** Kaletra® debería prescribirse por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH. **Uso en adultos y adolescentes:** la dosis recomendada de Kaletra® es de 3 cápsulas, dos veces al día, administrado con alimentos. La solución oral está disponible para aquellos pacientes que tengan dificultad al tragar, en cuyo caso la dosis recomendada de Kaletra® solución oral es de 5 ml (400/100 mg), dos veces al día, administrado con alimentos. **Uso en pediatría (niños mayores de 2 años):** la dosis recomendada de Kaletra® cápsulas para niños con un Área de Superficie Corporal de 1,3 m<sup>2</sup> o mayor, es de 3 cápsulas, dos veces al día, tomadas con alimentos. Para niños con un Área de Superficie Corporal menor de 1,3 m<sup>2</sup>, se recomienda utilizar Kaletra® solución oral. La dosis recomendada de Kaletra® solución oral es 230/57,5 mg/ml, dos veces al día, tomado con alimentos, hasta un máximo de 400/100 mg dos veces al día. La dosis de 230/57,5 mg/ml podría ser insuficiente en algunos niños a los que se les administra con nevirapina o efavirenz. En estos pacientes debería considerarse un aumento de la dosis de Kaletra® a 300/75 mg/ml. La dosis debería administrarse utilizando una jeringa oral calibrada.

Kaletra® no se recomienda para niños menores de 2 años debido a que existen datos limitados de seguridad y eficacia. Los pacientes pediátricos deberían cambiar de Kaletra® solución oral a cápsulas blandas en el momento que puedan tragar las cápsulas (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Deterioro hepático:** Kaletra® se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática media a moderada. Kaletra® no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3 Contraindicaciones y 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Deterioro renal:** No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con deterioro renal. Se recomienda administrar con precaución en pacientes con deterioro renal grave (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). **4.3 Contraindicaciones.** Pacientes con hipersensibilidad conocida a lopinavir, ritonavir o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con insuficiencia hepática grave. Kaletra® contiene lopinavir y ritonavir, inhibidores ambos de la isoforma CYP3A del P450. Kaletra® no se debe administrar conjuntamente con medicamentos cuyo aclaramiento depende en gran medida del CYP3A y para los que las concentraciones altas en plasma están asociadas con eventos graves y/o que supongan una amenaza para la vida. Estos medicamentos incluyen astemizol, terfenadina, midazolam, triazolam, cisaprida, pimozida, amiodarona y alcaloides ergotámicos (ej: ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina). Kaletra® también inhibe la CYP2D6 *in vitro* pero en menor proporción que la CYP3A. La relevancia clínica de esta inhibición no ha sido investigada. Ya que se está pendiente de información adicional, Kaletra® no se debe administrar conjuntamente con medicamentos cuyo aclaramiento depende en gran medida del CYP2D6 y para los que las concentraciones altas en plasma están asociadas con eventos graves y/o que supongan una amenaza para la vida. Estos medicamentos incluyen flecaidina y propafenona (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Los pacientes tratados con Kaletra® no deben tomar productos que contengan hipérico (*Hypericum perforatum*) ya que la administración concomitante podría causar una reducción de las concentraciones plasmáticas de Kaletra®. Esto podría ocasionar una pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencias (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Kaletra® solución oral está contraindicada en niños menores de 2 años, en embarazadas, en pacientes con fallo renal o hepático y en pacientes tratados con disulfiram y metronidazol debido al riesgo potencial de toxicidad del excipiente propilenglicol (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). La rifampicina no debería utilizarse en combinación con Kaletra® debido a que se puede producir una gran disminución de las concentraciones de lopinavir pudiendo disminuir significativamente el efecto terapéutico de lopinavir (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. Pacientes con patologías coexistentes.** Lopinavir y ritonavir se metabolizan y eliminan principalmente por el hígado, por lo que se espera un aumento de las concentraciones plasmáticas en pacientes con deterioro de la función hepática. Al no existir datos disponibles en estos pacientes, no se puede recomendar una dosis específica (ver sección 4.3 Contraindicaciones). Ya que el aclaramiento renal de lopinavir y ritonavir es insignificante, no se espera un aumento de las concentraciones plasmáticas en pacientes con deterioro de la función renal. Debido a que lopinavir y ritonavir se ligan altamente a proteínas plasmáticas, es poco probable que se eliminen significativamente por hemodilisis o diálisis peritoneal. Puede haber un mayor riesgo de aumento de las transaminasas en pacientes con hepatitis B o C, por lo que Kaletra® se debe administrar con precaución. Hay informes de aumento de hemorragias, incluyendo hematomas espontáneos de piel y hematomas en pacientes con hemofilia tipo A y B tratados con inhibidores de proteasa. En algunos pacientes adicionalmente se ha administrado Factor VIII. En más de la mitad de los casos comunes, se continuó el tratamiento con inhibidores de proteasa, o se volvió a introducir si el tratamiento se había interrumpido. Se ha observado una relación causal, aunque no se ha elucidado el mecanismo. Por tanto, los pacientes hemofílicos deben ser conscientes de la posibilidad del aumento de hemorragias. **Aumento de lípidos.** El tratamiento con Kaletra® ha producido aumentos, algunas veces altos, en la concentración de colesterol total y triglicéridos. Hay que realizar controles de triglicéridos y colesterol antes del inicio del tratamiento con Kaletra® y a intervalos periódicos durante el mismo. Se debe administrar con especial precaución a pacientes con valores iniciales altos y con historia de alteraciones en los lípidos. Las alteraciones en los lípidos deben tratarse clínicamente de forma apropiada (ver sección 4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción para mayor información de las interacciones potenciales con inhibidores de HMG-CoA reductasa). **Pancreatitis.** Se han descrito casos de pancreatitis en pacientes que estaban recibiendo Kaletra®, incluyendo los que desarrollaron hipertriglicéridemia. En la mayoría de estos casos los pacientes tienen una historia previa de pancreatitis y/o tratamiento concomitante con otros medicamentos asociados con la pancreatitis. El aumento elevado 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. Debería considerarse la posibilidad de pancreatitis si aparecen síntomas clínicos (náusea, vómito, dolor abdominal) y alteraciones en los valores de laboratorio (tales como aumento de los valores de lipasa y amilasa sérica) sugieren que podría existir pancreatitis. Debe evaluarse a estos pacientes y suspender el tratamiento con Kaletra® si se ha diagnosticado una pancreatitis (ver sección 4.4 Reacciones adversas). **Hiperlipcemia.** Se ha descrito la aparición de nuevos episodios de diabetes mellitus, hiperlipcemia u exacerbaciones de diabetes mellitus ya existentes en pacientes tratados con inhibidores de proteasa. En algunos de ellos la hiperlipcemia fue grave y en algunos casos estuvo también asociada con cetoadicosis. Muchos pacientes tuvieron condiciones médicas confusas, algunas de las cuales requirieron tratamiento con medicamentos que han sido asociados con el desarrollo de diabetes mellitus o hiperlipcemia. **Redistribución de la grasa y alteraciones metabólicas.** La terapia antirretroviral combinada, incluyendo los regímenes con inhibidores de la proteasa, se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal, en algunos pacientes. Los inhibidores de proteasa también están asociados con alteraciones metabólicas como hipertriglicéridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina e hiperlipcemia. El examen clínico debería incluir evaluación de los signos físicos y de la redistribución de la grasa. Se debería considerar el control de los lípidos séricos y de la glucosa en sangre. Actualmente se desconoce el mecanismo de estos acontecimientos y las consecuencias a largo plazo, como el aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (ver sección 4.4 Reacciones adversas). **Interacciones con otros medicamentos.** Kaletra® contiene lopinavir y ritonavir, inhibidores ambos de la isoforma CYP3A del P450 y en menor proporción de la CYP2D6. Es probable que Kaletra® produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que se metabolizan fundamentalmente por la CYP3A y puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que se metabolizan fundamentalmente por la CYP2D6. Estos aumentos de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos administrados conjuntamente pueden aumentar o prolongar su efecto terapéutico y acontecimientos adversos (ver sección 4.3 Contraindicaciones y 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Se debe tener precaución cuando se receta sildenafil a pacientes que están tomando Kaletra®. Es de esperar que la administración conjunta de Kaletra® con sildenafil produzca un aumento sustancial de las concentraciones de sildenafil pudiendo dar lugar a un aumento de las reacciones adversas de sildenafil, incluyendo hipotensión, síncope, cambios visuales y erección prolongada (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa simvastatina y lovastatina son altamente dependientes del CYP3A4 para su metabolismo, por tanto no está recomendado el uso concomitante de Kaletra® con lovastatina o simvastatina debido al aumento del riesgo de miopatía incluyendo rabdomiolisis. Se debe tener precaución y considerar una reducción de la dosis cuando se utiliza Kaletra® con atorvastatina o cerivastatina, que se metabolizan en menor medida por el CYP3A4. 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 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Se debe tener especial precaución cuando se prescribe Kaletra® y medicamentos que inducen prolongación del intervalo QT como: dofetilamina, quinidina, eritromicina y claritromicina. Es más, Kaletra® podría aumentar las concentraciones de los medicamentos administrados conjuntamente, lo que podría resultar en un aumento de sus reacciones adversas cardiovasculares asociadas. En los estudios preclínicos con Kaletra® se han comunicado eventos cardíacos; por tanto, no se puede descartar los potenciales efectos cardíacos de Kaletra® (ver sección 4.4 Reacciones adversas y 5.3 Datos preclínicos de seguridad). No se debe utilizar rifampicina con Kaletra® ya que se puede producir una gran disminución en las concentraciones de lopinavir que pueden dar lugar a un descenso significativo del efecto terapéutico (ver sección 4.3 Contraindicaciones y 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **Anticonceptivos orales:** como se puede producir una disminución de los niveles de etinilestradiol, se deben utilizar métodos anticonceptivos adicionales o alternativos cuando se administra conjuntamente con anticonceptivos orales estrogénicos (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **Otros.** Kaletra® no está recomendado en niños menores de 2 años debido a que existen datos limitados de seguridad y eficacia. Kaletra® no es una cura para la infección por VIH o SIDA. No reduce el riesgo de transmisión del VIH por contacto sexual o contaminación de la sangre. Se deben tomar precauciones apropiadas. Las personas que están tomando Kaletra® pueden desarrollar infecciones u otras patologías asociadas con la enfermedad por VIH y SIDA. Hay datos limitados del tratamiento de rescate en pacientes que han fallado al tratamiento con Kaletra®. Hay estudios en marcha para establecer la utilidad de los potenciales regímenes de tratamiento de rescate (ej: aprnavir o saquinavir). Actualmente los datos de la utilización de Kaletra® en pacientes pretratados con inhibidores de proteasa son limitados. Kaletra® cápsulas blandas contiene amilano crepúsculo (E110) como excipiente, que podría producir reacciones alérgicas. La alergia es más común en aquellas personas alérgicas a la aspirina. Los pacientes que están recibiendo solución oral, particularmente aquellos con deterioro 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, alérgicas, letargo, taquicardia, hiperosmolaridad, acidosis láctica, toxicidad renal y hemolisis). Ver sección 4.3 Contraindicaciones. Además del propilenglicol como se describe anteriormente, Kaletra® solución oral contiene etanol (42 % p/p) 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 glicol 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 40 hidrogenado 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. **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 un aumento o prolongación de su efecto terapéutico y de las reacciones adversas. Kaletra® inhibe la CYP2D6 *in vitro* aunque en menor grado que la CYP3A. La relevancia clínica de esta inhibición no ha sido investigada. Kaletra®, a concentraciones clínicas relevantes, no inhibe CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 o CYP1A2 (ver sección 4.3 Contraindicaciones). 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 y por glucuronización. Esto podría producir una disminución de las concentraciones plasmáticas y un descenso potencial de la eficacia de medicamentos que se administran conjuntamente. Los medicamentos que están contraindicados específicamente debido a la magnitud esperada de la interacción y el potencial de reacciones adversas graves están recogidos en el apartado 4.3 Contraindicaciones. **Medicamentos antirretrovirales. Análogos de Nucleótidos Inhibidores de la Transcriptasa Inversa (NITTI). Estavudina y Lamivudina.** En los estudios clínicos no se observaron cambios en la farmacocinética de lopinavir cuando Kaletra® se administró solo o en combinación con estavudina y lamivudina. **Didanosina:** se recomienda que didanosina se administre con el estómago vacío; por tanto, administrar didanosina una hora antes o dos horas después que Kaletra® (administrado con alimentos). La formulación gastroresistente de didanosina se debe administrar como mínimo dos horas después de la comida. **Zidovudina y Abacavir:** Kaletra® induce la glucuronización, por tanto Kaletra® tiene el potencial de reducir las concentraciones plasmáticas de zidovudina y abacavir. La significación clínica de esta interacción potencial es desconocida. **No Nucleótido Inhibidor de la Transcriptasa Inversa (NITTI). Nevirapina:** no han aparecido cambios en la farmacocinética de lopinavir en voluntarios sanos durante la administración conjunta de nevirapina y Kaletra®. Los resultados de un estudio en pacientes pediátricos positivos al VIH revelaron un descenso en las concentraciones de lopinavir durante la administración conjunta con nevirapina. Se espera que el efecto de nevirapina en pacientes adultos positivos al VIH sea similar al de los pacientes pediátricos y que puedan disminuir las concentraciones de lopinavir. El significado clínico de la interacción farmacocinética es desconocido. No se puede establecer una recomendación del ajuste de dosis cuando se utiliza Kaletra® en combinación con nevirapina. Sin embargo, según la experiencia clínica, se puede considerar un aumento de la dosis de Kaletra® a 533/133 mg dos veces al día (4 cápsulas) cuando se administra con nevirapina, particularmente para pacientes en los que es probable una pérdida de sensibilidad a lopinavir. **Efavirenz:** cuando se utiliza en combinación con efavirenz y dos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa en pacientes expuestos a múltiples inhibidores de proteasa, un aumento del 33,3% de la dosis de Kaletra® de 400/100 mg (3 cápsulas), dos veces al día, a 533/133 mg (4 cápsulas), dos veces al día, produjo unas concentraciones plasmáticas similares de lopinavir a las de los datos históricos de Kaletra® 400/100 mg (3 cápsulas), dos veces al día. Se debería considerar un aumento de la dosis de Kaletra® de 400/100 mg (3 cápsulas), dos veces al día, a 533/133 mg (4 cápsulas), dos veces al día, cuando se administra con efavirenz. Se debería seguir la administración con precaución ya que en algunos pacientes este ajuste de dosis puede ser insuficiente. **Inhibidores de proteasa:** Se espera que Kaletra® aumente las concentraciones de los inhibidores de proteasa del VIH indinavir, nelfinavir y saquinavir. Se compararon los datos históricos en los pacientes infectados por VIH con la farmacocinética de una dosis única de indinavir y saquinavir, en voluntarios sanos, después de la administración de Kaletra® 400/100 mg, dos veces al día, durante 10 días como mínimo. Debido a las limitaciones en el diseño del estudio, no es posible recomendar unas dosis definitivas. Sin embargo, teniendo como base estas comparaciones, indinavir 600 mg dos veces al día y saquinavir 800 mg dos veces al día, administrados con Kaletra® 400/100 mg, dos veces al día, pueden producir una AUC similar y una C<sub>min</sub> mayor cuando se comparan con sus respectivos regímenes de dosificación clínica establecidos. Administrado con 100 mg adicionales de ritonavir, dos veces al día, la AUC de lopinavir aumentó un 64 %, comparado con Kaletra® 400/100 mg (3 cápsulas) dos veces al día. No se han establecido las dosis apropiadas de los inhibidores de proteasa del VIH en combinación con Kaletra® con respecto a la seguridad y eficacia. **Otros medicamentos: Antiarrítmicos** (bepridil, lidocaina sistémica y quinidina); las concentraciones pueden incrementarse cuando se administra con Kaletra®. Se debe administrar con precaución y se recomienda un control de las concentraciones cuando sea posible. **Anticoagulantes:** las concentraciones de warfarina pueden verse afectadas cuando se administra con Kaletra®. Se recomienda el control de la RNI (relación normalizada internacional). **Anticonvulsivos** (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina); inducen el CYP3A4 y pueden disminuir las concentraciones de lopinavir. **Bloqueantes hidropiridínicos de los canales del calcio** (ej: felodipino, nifedipino, nifedipino); Kaletra® puede aumentar sus concentraciones plasmáticas. **Inhibidores de la HMG-CoA reductasa:** se espera que las concentraciones de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa como lovastatina y simvastatina aumenten sustancialmente su concentración plasmática cuando se administran con Kaletra®. Ya que el aumento de las concentraciones de los inhibidores de la HMG-CoA puede producir miopatía, incluyendo rabdomiolisis, no está recomendado la combinación de estos productos con Kaletra®. Atorvastatina y cerivastatina son menos dependientes del CYP3A para su biotransformación. Cuando se administra atorvastatina con Kaletra®, se observó un aumento medio de 4,7 veces y 5,9 veces en la C<sub>max</sub> y AUC de atorvastatina, respectivamente. Cuando se utilizan con Kaletra® se deben administrar las dosis más bajas posibles de atorvastatina y cerivastatina. Los resultados de un estudio de interacción de Kaletra® con pravastatina revelaron que no existe una interacción clínicamente significativa. El metabolismo de pravastatina y fluvastatina no depende del CYP3A por lo que no se esperan interacciones con Kaletra®. Se recomienda utilizar pravastatina o fluvastatina si está indicado un tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. **Dexametasona:** puede inducir el CYP3A4 y puede disminuir las concentraciones de lopinavir. **Sildenafil:** la administración de una dosis única de 100 mg de sildenafil con 500 mg de ritonavir, dos veces al día, produjo un aumento del 100% de la AUC plasmática, en equilibrio estacionario, de sildenafil. Teniendo en cuenta estos datos, no se recomienda el uso de sildenafil con Kaletra® y en ningún caso la dosis de inicio de sildenafil debería sobrepasar los 25 mg en 48 horas (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Ciclosporina y tacrolimus:** pueden aumentar las concentraciones cuando se administra con Kaletra®. Se recomienda un control más frecuente de las concentraciones terapéuticas, hasta que se hayan estabilizado las concentraciones en sangre de estos productos. **Ketozonazol e itraconazol:** Kaletra® puede aumentar sus concentraciones séricas. No se recomienda dosis altas de ketozonazol e itraconazol (>200 mg/día). **Claritromicina:** cuando se administra con Kaletra® se espera que se produzcan aumentos moderados de la AUC de claritromicina. Para pacientes con deterioro renal o hepático debería considerarse una reducción de la dosis de claritromicina (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Metadona:** se ha demostrado que Kaletra® disminuye las concentraciones plasmáticas de metadona. Se recomienda el control de las concentraciones plasmáticas de metadona. **Anticonceptivos orales:** ya que pueden disminuir los niveles de etinilestradiol, se deben utilizar medidas anticonceptivas alternativas o adicionales cuando se administra con anticonceptivos orales estrogénicos. **Rifabutina:** cuando se administró rifabutina con Kaletra® durante 10 días, la C<sub>max</sub> y la AUC de rifabutina (el fármaco padre y el metabolito activo 25-O-desacetil) aumentaron 3,5 y 7,5 veces, respectivamente. Teniendo en cuenta estos datos, se recomienda una reducción del 75 % de la dosis de rifabutina (ej: 150 mg en días alternos o 3 veces por semana) cuando se administra con Kaletra®. Puede ser necesaria una reducción adicional. **Rifampicina:** debido al alto descenso de las concentraciones de lopinavir, no se debe administrar rifampicina con Kaletra® (ver sección 4.3 Contraindicaciones y 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Hierba de San Juan:** los pacientes tratados con Kaletra® no deben utilizar productos que contengan la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), ya que puede esperarse una reducción de las concentraciones plasmáticas de Kaletra®. Este efecto puede ser debido a una inducción del CYP3A4 y se puede producir una pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencias (ver sección 4.3 Contraindicaciones). Basándose en los perfiles metabólicos conocidos, no se espera que se produzcan interacciones clínicamente significativas entre Kaletra® y fluvastatina, dapsone, trimetoprim/sulfametoxazol, azitromicina o fluoroquinolón. **4.6 Embarazo y lactancia.** No existen datos del uso de Kaletra® en embarazadas. En los estudios en animales se ha observado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3 Datos preclínicos de seguridad). El potencial riesgo en humanos es desconocido. Kaletra® no se debe utilizar en el embarazo al menos que sea claramente necesario. Los estudios en ratas han revelado que Kaletra® se elimina por la leche. No se sabe si este medicamento se excreta en la leche humana. Las mujeres infectadas por VIH no deben alimentar a sus hijos con la leche materna, bajo ninguna circunstancia, para evitar la transmisión del VIH. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Kaletra® solución oral contiene un 42 % p/p de alcohol. **4.8 Reacciones adversas.** La seguridad de Kaletra® se ha investigado en 612 pacientes en los ensayos clínicos de Fase III, de los cuales 442 han recibido una dosis de 400/100 mg (3 cápsulas), dos veces al día. En algunos estudios, Kaletra® se administró con efavirenz o nevirapina. La reacción adversa más común asociada con la terapia con Kaletra® fue diarrea que ocurrió en el 14% de los pacientes aproximadamente y que generalmente fue de severidad media a moderada. La interrupción debida a reacciones adversas fue del 2,5 % (pacientes no tratados previamente) y 8 % (pacientes pretratados) en un periodo de 24 semanas. Es importante tener en cuenta que se han comunicado casos de pancreatitis en pacientes que estaban recibiendo Kaletra®, incluyendo aquellos que desarrollaron hipertriglicéridemia. Además se han reportado aumentos raros en el intervalo PR durante el tratamiento con Kaletra® (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo: secciones pancreatitis y lípidos). **PACIENTES ADULTOS.** Reacciones adversas (≥ 2 % de los pacientes): Se han comunicado las siguientes reacciones adversas de intensidad moderada a grave con relación posible o probable con Kaletra® en ≥ 2 % de los pacientes: diarrea 14 %, náusea 6 %, vómito 2 %, dolor abdominal 2,5 %, astenia 4 % y cefalea 3 %. Alteraciones de los parámetros de laboratorio. Las alteraciones importantes de los parámetros de laboratorio (Grado 3 o 4) notificadas en ≥ 2 % de los pacientes incluyen: aumento de la glucosa (2,5 %), aumento de SGOT/AST (2 %), aumento de SGPT/ALT (2 %), aumento de GGT (9 %), aumento del colesterol total (8,5 %) y aumento de triglicéridos (8 %) (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo: secciones pancreatitis y lípidos). Se considera como el aumento de cada uno de los lípidos. Reacciones adversas (1 – 2 % de los pacientes): Se consideraron comunes la aparición de erupiones, heces anormales e insomnio (Frecuencia 1 – 2 %). Reacciones adversas (< 1 % de los pacientes) se relacionan por sistema corporal: **Sangre y sistema linfático:** anemia, leucopenia y linfopenia/leucocitosis. **Sistema endocrino:** síndrome de Cushing e hipotiroidismo. **Alteraciones metabólicas y nutricionales:** avitaminosis, deshidratación, edema, disminución de la tolerancia a la glucosa, acidosis láctica, obesidad, edema periférico y pérdida de peso. **Sistema nervioso:** sueños anormales, agitación, ansiedad, alergia, insomnio, depresión, vértigo, disinesia, fragilidad emocional, encefalopatía, hipertensión, insomnio, disminución de la libido, nerviosismo, neuropatía, parestesia, neuritis periférica, somnolencia, pensamientos anormales y temblores. **Sentidos:** visión anormal, alteraciones en los ojos, oídos, media alteración del gusto y tinnitus. **Sistema cardiovascular:** hipertensión, palpitaciones, tromboflebitis y vasculitis. **Sistema respiratorio:** bronquitis, disnea, edema pulmonar y sinusitis. **Sistema digestivo:** heces anormales, anorexia, colestasis, estreñimiento, sequedad de boca, dispepsia, distasia, eructos, espasmo, incontinencia fecal, flatulencia, alteraciones gastrointestinales, gastritis, gastroenteritis, colitis hemorrágica, aumento del apetito, pancreatitis, (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo: secciones pancreatitis y lípidos), sialadenitis, estomatitis y estomatitis ulcerosa. **Apéndice:** piel: acné, alopecia, sequedad de piel, dermatitis exfoliativa, furunculosis, erupción maculopapular, alteraciones de las uñas, prurito, neoplasma benigno de piel, decoloración de la piel y sordera. **Sistema músculo-esquelético:** artralgia, artrosis y mialgia. **Sistema urinario:** eyaculación anormal, ginecomastia, hipogonadismo masculino, cálculos renales y anomalías urinarias. **Otros:** dolor de espalda, dolor de pecho, dolor de pecho subesternal, escalofríos, quistes, edema facial, fiebre, síndrome gripal y malestar. **PACIENTES PEDIÁTRICOS.** En niños de 2 años y mayores, la naturaleza del perfil de seguridad es similar al observado en adultos. La erupción (2 %) fue la única reacción adversa de intensidad moderada o grave en ≥ 2 % de los pacientes pediátricos tratados con terapia de combinación que incluía Kaletra® hasta 24 semanas. En el 1 % de los pacientes pediátricos se comunicaron reacciones alérgicas, estreñimiento, sequedad de piel, fiebre, hepatomegalia, alteración del gusto y vómito. Las alteraciones importantes de los parámetros de laboratorio (Grado 3 o 4) notificadas en ≥ 2 % de los pacientes pediátricos incluyen: bilirrubina alta (3 %), SGPT/ALT alta (4 %), SGOT/AST alta (7 %), colesterol total alto (2 %), amilasa alta (4 %), sodio bajo (3 %), plaquetas bajas (4 %) y neutrófilos bajos (2 %). Cada una de estas reacciones se consideraron comunes. Aumento de C<sub>pk</sub>, mialgia, miosis y rasos veces rabdomiolisis, se han notificado con los inhibidores de proteasa, particularmente en combinación con inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa. La terapia antirretroviral combinada, incluyendo los regímenes que contienen un inhibidor de proteasa, se asocia en algunos pacientes con una redistribución de la grasa corporal. Los inhibidores de proteasa también se asocian con anomalías metabólicas tales como hipertriglicéridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina e hiperlipcemia. El examen clínico debería incluir una evaluación de los signos físicos de redistribución de la grasa. Debería considerarse un control de los lípidos séricos y de la glucosa en sangre. Actualmente se desconocen los mecanismos de estos eventos y las consecuencias a largo plazo, como el aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). **4.9 Sobredosificación.** Hasta la fecha, la experiencia de sobredosificación aguda con Kaletra® es limitada. Los signos clínicos adversos observados en perros incluyen salivación, emesis y diarreas heces anormales. Los signos de toxicidad observados en ratones, ratas y perros incluyen disminución de la actividad, ataxia, adelgazamiento, deshidratación y temblores. No existe un antidoto específico para la sobredosis de Kaletra®. El tratamiento de la sobredosis de Kaletra® consistirá en medidas de soporte 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 sustancia activa no absorbida se puede hacer por emesis o lavado gástrico. La administración de carbón activo puede utilizarse para ayudar a eliminar la sustancia activa no absorbida. Como Kaletra® se liga en una proporción alta a proteínas, es poco probable que la diálisis sea eficaz en la eliminación significativa de la sustancia activa. **5. DATOS FARMACÉUTICOS. 5.1 Relación de excipientes.** Contenido de las cápsulas: ácido oléico, propilenglicol, aceite de ricino polioxil 35, agua purificada, componente de la capsula vacía: gelatina, sorbitol líquido hidrogenado (mezcla de sorbitol, anhídrido de sorbitol y manitol), glicerol, dióxido de titanio (E171), amarillo crepúsculo (E110), triglicéridos de cadena media, lecitina. Componentes de la tinta negra: propilenglicol, óxido de hierro negro (E172), halato de acetato de polivinilo, polietilenglicol 400, hidróxido amoniacal. La solución oral contiene: Alcohol (42 % p/p), jarabe de maíz con alto contenido de fructosa, propilenglicol, agua purificada, glicerol, povidona, saborizante Magnasweet-110 (mezcla de glicirato monoamónico y glicérol), sabor vanilla (contiene ácido p-hidroxibenzoico, p-hidroxibenzaldehído, ácido vanilínico, vainillina, heliotropo, etil vainillina), aceite de ricino polioxil 40 hidrogenado, saborizante caramelo de algodón (contiene etil malto, etil vainillina, acetona, hidrocinnamona, propilenglicol), mezcla emulsionante potásico, sacarina sódica, cloruro sódico, aceite de menta, citrato sódico, ácido cítrico, mentol. **5.2 Incompatibilidades.** No aplicable. **5.3 Período de validez.** 24 meses. **5.4 Precauciones especiales de conservación.** Conservar Kaletra® cápsulas blandas y Kaletra® solución oral entre 2°C - 8°C (en nevera). Conservación durante su uso: si se mantiene fuera de la nevera, no conservar a más de 25°C y desecher el producto no utilizado después de 42 días (6 semanas). Se recomienda escribir la fecha en la que el envase se ha sacado de la nevera. Proteger del calor excesivo. **5.5 Naturaleza y contenido del recipiente.** Kaletra® cápsulas blandas: Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapón de polipropileno. Cada frasco contiene 90 cápsulas. Cada envase contiene 2 frascos (180 cápsulas). Blisters de PVC/aluminio de flupolimerio. Cada estuche contiene 6 blisters de aluminio con 6 cápsulas cada uno (36 cápsulas). Cada envase contiene 5 estuches (180 cápsulas). Kaletra® solución oral: Frasco de polietileno tereftalato (PET) de 60 ml. Cada envase contiene 5 frascos de 60 ml (300 ml). El envase también contiene 5 jeringas de 5 ml con graduaciones de 0,1 ml desde 0 hasta 5 ml (400/100 mg). **5.6 Instrucciones de uso, manipulación y eliminación.** No requiere condiciones especiales. **6. NOMBRE O RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO O SEDE SOCIAL DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Abbott Laboratories Ltd, Queenborough, Kent ME11 5EL, Reino Unido. **7. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Kaletra® cápsulas blandas, 2 frascos de 90 cápsulas (180 cápsulas); EU/1/01/172/001. Kaletra® cápsulas blandas, 30 blister de 6 cápsulas (180 cápsulas); EU/1/01/172/002. Kaletra® solución oral, 5 frascos de 60 ml (300 ml); EU/1/01/172/003. **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN O DE LA RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 20- MARZO- 2001. **9. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN, REEMBOLSO Y FRECIO.** Con receta médica. **10. HOSPITALIDAD.** Kaletra® cápsulas blandas PVL IVA: 402,83 €. Kaletra® solución oral PVL IVA: 402,83 €. **10. COMERCIALIZADOR EN ESPAÑA.** Abbott Laboratories, S.A. Josefa Valtierra, 48 - 28027 Madrid. **11. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Septiembre 2002. **CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR.**

| Guías de dosificación pediátrica |   |
|----------------------------------|---|
| Área de superficie corporal *    | Dosis dos veces al día (230/57,5 mg/ml) |
| 0,25                             | 0,7 ml (57,5/14,4 mg)                   |
| 0,50                             | 1,4 ml (115/28,8 mg)                    |
| 0,75                             | 2,2 ml (172,5/43,1 mg)                  |
| 1,00                             | 2,9 ml (230/57,5 mg)                    |
| 1,25                             | 3,6 ml (287,5/71,9 mg)                  |
| 1,50                             | 4,3 ml (345/86,3 mg)                    |
| 1,75                             | 5 ml (402,5/100,6 mg)                   |

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





ABBOTT  
PRESENTA UN  
KONCEPTO  
REVOLUCIONARIO  
EN TERAPIA VIH

