



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

**DISPOSICIÓN N° 7615**

**BUENOS AIRES, 01 DIC 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-018316-10-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica;  
y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada KALETRA / RITONAVIR - LOPINAVIR, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS BLANDAS (LOPINAVIR 133,3mg - RITONAVIR 33,3mg); SOLUCION ORAL (LOPINAVIR 80mg - RITONAVIR 20mg); COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (LOPINAVIR 200mg - RITONAVIR 50mg); aprobada por Certificado N° 49.278.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

**DISPOSICIÓN N° 7615**

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 246 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada KALETRA / RITONAVIR - LOPINAVIR, aprobada por Certificado N° 49.278 y Disposición N° 6837/00, propiedad de la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 91 a 113, 114 a 136 y 137 a 159.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6837/00 los prospectos autorizados por las fojas 91 a 113, de

5  
A A



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

**DISPOSICIÓN N° 7 6 1 5**

las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 49.278 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-018316-10-8

DISPOSICION N° **7 6 1 5**

js

*Willing L*  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
 Secretaría de Políticas,  
 Regulación e Institutos  
 A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....**7615**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 49.278 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:  
 Nombre comercial / Genérico/s: KALETRA / RITONAVIR - LOPINAVIR, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS BLANDAS (LOPINAVIR 133,3mg - RITONAVIR 33,3mg); SOLUCION ORAL (LOPINAVIR 80mg - RITONAVIR 20mg); COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (LOPINAVIR 200mg - RITONAVIR 50mg).-  
 Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 6837/00.-  
 Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-008929-00-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición Nº 4068/10.-	Prospectos de fs. 91 a 113, 114 a 136 y 137 a 159, corresponde desglosar de fs. 91 a 113.-

Handwritten signature and initials.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 49.278 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días..... 01 DIC 2010, del mes de.....de 2010

Expediente N° 1-0047-0000-018316-10-8

DISPOSICIÓN N° **7 6 1 5**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

**PROYECTO DE PROSPECTO****KALETRA****LISTAS Nº: 3956 / 3959 / 6799 / 0522****LOPINAVIR/RITONAVIR****Solución Oral (Elixir) – Industria Norteamericana - Cápsulas Blandas – Industria Norteamericana -  
Comprimidos Recubiertos – Industria Alemana****Venta Bajo Receta****FORMULA CUALI-CUANTITATIVA****KALETRA Solución Oral (Elixir)**

Cada ml contiene: 80 mg de Lopinavir; 20 mg de Ritonavir; Alcohol deshidratado USP; 200 Proof; Jarabe de maíz con alto contenido de fructosa, Propilenglicol USP; Agua purificada USP; Glicerina USP; Povidona USP; Saborizante Magnasweet-110; Sabor natural y artificial de vainilla; Aceite de castor hidrogenado de polioxilo 40 NF; Sabor artificial de algodón de azúcar; Acesulfame de potasio; Sacarina sódica USP; Cloruro de sodio USP; Aceite de menta NF; Citrato de sodio dihidrato USP; Ácido cítrico anhidro USP; Mentol USP.

La solución oral de KALETRA contiene 42,4% de alcohol (v/v).

**KALETRA Cápsulas Blandas de Gelatina**

Cada cápsula blanda de gelatina contiene: 133,3 mg de Lopinavir; 33,3 mg de Ritonavir; Ácido oleico 6322 NF; Propilenglicol USP; Agua purificada USP; Aceite de castor polioxilo 35 NF; Tinta negra Opacode.

**KALETRA Comprimidos Recubiertos**

Cada comprimido recubierto de KALETRA contiene 200 mg de Lopinavir, coformulado con 50 mg de Ritonavir. Excipientes: Copovidona, Monolaurato de Sorbitán, Dióxido de Silicio Coloidal y Estearil Fumarato de Sodio. Para la cubierta del comprimido se utilizan los siguientes ingredientes: Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol 400, Hidroxipropilcelulosa, Talco, Dióxido de Silicio Coloidal, Polietilenglicol 3350, Óxido Férrico Amarillo, E172 y Polisorbato 80.

**KALETRA Comprimidos Recubiertos 100/25**

Cada comprimido recubierto contiene 100 mg de Lopinavir, coformulado con 25 mg de Ritonavir. Excipientes: Copovidona, Monolaurato de Sorbitán, Dióxido de Silicio Coloidal y Estearil Fumarato de Sodio. Para la cubierta del comprimido se utilizan los siguientes ingredientes: Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Talco, Polietilenglicol 3350 y Óxido Férrico Amarillo, E172.

**ACCION TERAPEUTICA**

KALETRA es un inhibidor de la proteasa del HIV con actividad contra el virus de la inmunodeficiencia humana.

**INDICACIONES**

KALETRA está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por HIV. Esta indicación se basa en los análisis de los niveles plasmáticos de ARN HIV y recuentos de células CD4 de un estudio controlado de 48 semanas con KALETRA y de estudios de menor tamaño no controlados de rangos posológicos con KALETRA de 144-360 semanas de duración. Aún no se han publicado los resultados de los estudios controlados que evalúan el efecto de KALETRA sobre el avance clínico del HIV.

**DESCRIPCION**

KALETRA (Lopinavir/Ritonavir) es una coformulación de Lopinavir y Ritonavir. Lopinavir es un inhibidor de las proteasas del HIV-1 y HIV-2. En esta coformulación, Ritonavir inhibe el metabolismo de Lopinavir mediado por la CYP3A y de esta forma proporciona mayores niveles plasmáticos de Lopinavir.

Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica – Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

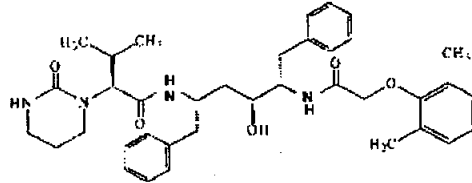
celina.marun@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Dra. Celina Marun  
Directora de Regulatory Affairs – Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

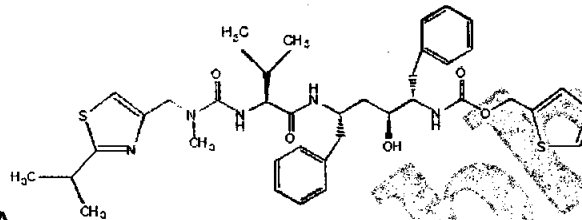
Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366



Lopinavir es químicamente designado como [1S-{1R\*,(R\*), 3R\*, 4R\*}]N-[4-[[2,6-(dimetilfenoxi) acetil]amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-(fenilmetil)pentil]tetrahydro-alfa-(1-metiletil)-2-oxo-1(2H)-pirimidineacetamida. Su fórmula molecular es  $C_{37}H_{48}N_4O_5$  y su peso molecular es de 628.80. Lopinavir posee la siguiente fórmula estructural:



Ritonavir es químicamente designado como 10-hidroxi-2-metil-5-(1-metiletil)-1-[2-(1-metiletil)-4-tiazolil]-3,6-dioxo-8,11-bis(fenilmetil)-2,4,7,12-tetraaza-tridecan-13-ico, éster 5-tiazolilmetil, [5S-(5R\*,8R\*,10R\*,11R\*)]. Su fórmula molecular es  $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$  y su peso molecular es de 720.95. Ritonavir posee la siguiente fórmula estructural:



## FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### Microbiología

**Mecanismo de acción:** El Lopinavir, inhibidor de las proteasas del HIV-1 y HIV-2, impide el clivaje de la poliproteína gag-pol, dando como resultado la producción de partículas virales inmaduras no infecciosas.

**Actividad antiviral in vitro:** Se evaluó la actividad antiviral in vitro del Lopinavir contra cepas de laboratorio y aislados clínicos del HIV en líneas celulares linfoblásticas agudamente infectadas y en linfocitos de sangre periférica, respectivamente. En ausencia de suero humano, la concentración efectiva media del 50% ( $CE_{50}$ ) de Lopinavir contra cinco diferentes cepas de laboratorio del HIV-1 osciló entre 10 y 27 nM (0,006 a 0,017 mcg/ml; 1 mcg/ml = 1,6 microM) y entre 4-11 nM (0,003 a 0,007 mcg/ml) contra distintos aislados clínicos de HIV-1 (N=6). En presencia del 50% de suero humano, la  $CE_{50}$  media de Lopinavir contra estas cinco cepas de laboratorio osciló entre 65 y 289 nM (0,04 a 0,18 mcg/ml), o sea 7 a 11 veces de atenuación. No han finalizado los estudios sobre la actividad de Lopinavir en combinación con otros inhibidores de la proteasa o inhibidores de la transcriptasa inversa.

**Resistencia:** Se seleccionaron aislados de HIV-1 in vitro con susceptibilidad reducida al Lopinavir. La presencia de Ritonavir no parece afectar la selección de virus in vitro resistentes al Lopinavir.

No se ha tipificado la selección de resistencia a KALETRA en pacientes vírgenes de tratamiento antirretroviral. En un estudio fase III en 653 pacientes vírgenes de tratamiento antirretroviral (Estudio 863), se analizaron los aislados virales plasmáticos de cada paciente en tratamiento con más de 400 copias/ml de HIV en las semanas 24, 32, 40 y/o 48. No se observó evidencia de resistencia a KALETRA en 37 pacientes evaluables tratados con KALETRA (0%). Se observó evidencia de resistencia genotípica al Nelfinavir definida como la presencia de mutaciones D3ON y/o L9OM en la proteasa de HIV en 25/76 (33%) de los pacientes evaluables tratados con Nelfinavir. La selección de la resistencia a KALETRA en pacientes pediátricos vírgenes de tratamiento antirretroviral (Estudio 940) parece coincidir con lo observado en pacientes adultos (Estudio 863).

Se ha observado resistencia a KALETRA en pacientes tratados con otros inhibidores de la proteasa antes de KALETRA. En estudios de fase II en 227 pacientes vírgenes de tratamiento antirretroviral y tratados con inhibidores de la proteasa, los aislados de 4 de 23 pacientes con ARN viral cuantificable (>400 copias/ml) después del tratamiento con KALETRA durante 12 a 100 semanas exhibieron susceptibilidad significativamente reducida al Lopinavir en comparación con los correspondientes aislados virales basales. Tres de estos pacientes habían sido tratados con un solo inhibidor de la proteasa (Nelfinavir, Indinavir o Saquinavir) y uno había sido tratado con varios inhibidores de la proteasa (Indinavir, Saquinavir y Ritonavir). Los cuatro pacientes presentaron por lo menos 4 mutaciones asociadas con resistencia a los inhibidores de la proteasa inmediatamente antes del tratamiento con KALETRA. Luego del rebote viral, todos los aislados de estos pacientes contenían más mutaciones, algunas asociadas con resistencia a los inhibidores de la pro-

Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A

celina.marun@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Dra. Celina Marún  
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina S.A

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366



teasa. Sin embargo, los datos disponibles son insuficientes para identificar patrones de mutación asociados con Lopinavir en pacientes tratados con KALETRA. La evaluación de estos patrones de mutación se encuentra actualmente en estudio.

**Resistencia cruzada - Estudios preclínicos:** Se han observado distintos grados de resistencia cruzada entre los inhibidores de la proteasa. Hay escasa información disponible sobre la resistencia cruzada de virus que desarrollaron susceptibilidad disminuida al Lopinavir durante el tratamiento con KALETRA. Se determinó la actividad in vitro de Lopinavir contra aislados clínicos obtenidos de pacientes previamente tratados con un solo inhibidor de la proteasa. Los aislados que exhibieron susceptibilidad reducida >4 veces a Nelfinavir (N=13) y Saquinavir (N=4), exhibieron susceptibilidad reducida <4 veces al Lopinavir. Los aislados con susceptibilidad reducida >4 veces a Indinavir (N=16) y Ritonavir (N=3) exhibieron una susceptibilidad reducida media al Lopinavir de 5,7 y 8,3 veces respectivamente. Los aislados de pacientes previamente tratados con dos o más inhibidores de la proteasa demostraron mayores reducciones en la susceptibilidad al Lopinavir, según se describe más adelante. (Estudios clínicos/Actividad antiviral de KALETRA en pacientes ya tratados con inhibidores de la proteasa).

**Resistencia cruzada durante el tratamiento con KALETRA:** Es escasa la información sobre la resistencia cruzada de virus seleccionados durante el tratamiento con KALETRA. Los aislados de 4 pacientes previamente tratados con uno o más inhibidores de la proteasa que exhibieron mayor resistencia fenotípica al Lopinavir durante el tratamiento con KALETRA, se mantuvieron resistentes o desarrollaron resistencia cruzada a Ritonavir, Indinavir y Nelfinavir. Todos los virus de rebote permanecieron totalmente sensibles o presentaron una susceptibilidad ligeramente reducida al Amprenavir (hasta 8.5 veces junto con 99 veces de resistencia a Lopinavir). Los aislados de rebote de los 2 sujetos sin tratamiento previo con Saquinavir permanecieron completamente sensibles al Saquinavir.

**Correlatos genotípicos de respuesta virológica reducida en pacientes con experiencia antirretroviral, iniciando un régimen combinado basado en Kaletra:** La respuesta virológica a Kaletra ha demostrado ser afectada por la presencia de tres o más de las siguientes sustituciones de aminoácidos en la proteasa basal: L10F/I/R/V, K20M/N/R, L24I, L33F, M36I, I47V, G48V, I54L/T/V, V82A/C/F/S/T e I84V. La siguiente tabla muestra la respuesta virológica a las 48 semanas (ARN del HIV <400 copias/ml) de acuerdo al número de las mutaciones de resistencia del inhibidor de la proteasa basal mencionadas, en los estudios 888 y 765, y en el estudio 957.

Número de mutaciones del inhibidor de la proteasa, basal <sup>1</sup>	Estudio 888 (Pacientes con experiencia a un solo inhibidor de la proteasa <sup>2</sup> , NNRTI- naïve) - N=130	Estudio 765 - (Experiencia a un solo IP <sup>3</sup> , NNRTI- naïve) - N= 56	Estudio 957 - (Experiencia a múltiples Ips <sup>4</sup> , NNRTI- naïve) - N= 50
0-2	76/103 (74%)	34/45 (76%)	19/20 (95%)
3-5	13/26 (50%)	8/11 (73%)	18/26 (69%)
6 ó más	0/1 (0%)	n/a	1/4 (25%)

<sup>1</sup> Las sustituciones consideradas en el análisis incluyeron L10F/I/R/V, K20M/N/R, L24I, L33F, M36I, I47V, G48V, I54L/T/V, V82A/C/F/S/T, e I84V; <sup>2</sup> 43% Indinavir, 42% Nelfinavir, 10% Ritonavir, 15% saquinavir; <sup>3</sup> 41% Indinavir, 38% Nelfinavir, 4% Ritonavir, 16% saquinavir; <sup>4</sup> 86% Indinavir, 54% Nelfinavir, 80% Ritonavir, 70% saquinavir.

La Tabla 2 muestra la respuesta virológica a las 48 semanas (ARN de HIV-1 <50 copias/ml) en el Estudio 802 de acuerdo con el número de mutaciones de resistencia asociadas con Lopinavir señaladas en la Tabla 1 presentes en la evaluación basal. No se dispone de suficientes datos para avalar la administración una vez al día de KALETRA en pacientes adultos con tres o más mutaciones asociadas con Lopinavir.

Número de sustituciones en el inhibidor de la proteasa al nivel basal <sup>1</sup>	Estudio 802 (Previamente tratados <sup>2</sup> ) KALETRA una vez/día + NRTIs - n=268	Estudio 802 (Previamente tratados <sup>3</sup> ) KALETRA dos veces/día + NRTIs - n=264
0-2	167/255 (65%)	154/250 (62%)
3-5	4/13 (31%)	8/14 (57%)
6 ó más	N/A	N/A

<sup>1</sup> Las sustituciones consideradas en el análisis son: L10F/I/R/V, K20M/N/R, L24I, L33F, M36I, I47V, G48V, I54L/T/V, V82A/C/F/S/T e I84V; <sup>2</sup> 88% tratados con NNRTI, 47% tratados con Inhibidores de la Proteasa (24% Nelfinavir, 19% Indinavir, 13% Atazanavir); <sup>3</sup> 81% tratados con NNRTI, 45% tratados con Inhibidores de la Proteasa (20% Nelfinavir, 17% Indinavir, 13% Atazanavir).

## Estudios Clínicos

**Actividad antiviral de KALETRA en pacientes ya tratados con inhibidores de la proteasa.** Se evaluó la relevancia clínica de la susceptibilidad in vitro reducida al Lopinavir mediante la respuesta virológica al tratamiento con KALETRA, res-

Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

celina.marun@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Dra. Celina Marun  
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366





pecto del genotipo y fenotipo viral basal, en 56 pacientes no tratados con Inhibidores no nucleótidos de la transcriptasa reversa (INNTR) con ARN HIV >1000 copias/ml a pesar del tratamiento previo con por lo menos dos de los inhibidores de la proteasa Nelfinavir, Indinavir, Saquinavir y Ritonavir. La CE<sub>50</sub> de Lopinavir contra los 56 aislados virales basales fue de 0.5 a 96 veces superior que la CE<sub>50</sub> frente al HIV de tipo salvaje. El 55% (31/56) de estos aislados basales exhibió una susceptibilidad reducida >4 veces al Lopinavir. Estos aislados presentaron una reducción media de 27,9 veces en la susceptibilidad a Lopinavir.

Después de 48 semanas de tratamiento con KALETRA, Efavirenz e inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa, se observó ARN HIV plasmático ≤ 400 copias/ml en el 93% (25/27), 73% (11/15) y 25% (2/8) de los pacientes con menos de 10 veces, 10 a 40 veces y ≥ 40 veces la susceptibilidad reducida al Lopinavir al nivel basal, respectivamente, y ≤ 50 copias/ml en el 81% (22/27), 60% (9/15) y 25%(2/8) respectivamente.

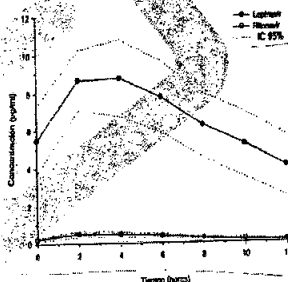
Los datos disponibles son insuficientes para identificar patrones de mutación asociados con Lopinavir en pacientes tratados con KALETRA. Es necesaria la realización de estudios para evaluar la asociación entre patrones específicos de mutación e índices de respuesta virológica.

### Farmacocinética

En la evaluación de las propiedades farmacocinéticas de Lopinavir coadministrado con Ritonavir en voluntarios adultos sanos y en pacientes con HIV no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos. El Lopinavir es fundamentalmente metabolizado por la CYP3A. El Ritonavir inhibe el metabolismo del Lopinavir y, por lo tanto, aumenta los niveles plasmáticos de Lopinavir. En los estudios clínicos, la administración de 400/100 mg de KALETRA dos veces por día produjo concentraciones plasmáticas medias de Lopinavir en estado de equilibrio 15 a 20 veces superiores a las de Ritonavir en pacientes con HIV. Las concentraciones plasmáticas de Ritonavir son inferiores al 7% de las obtenidas con dosis de 600 mg de Ritonavir dos veces por día. La CE<sub>50</sub> antiviral *in vitro* de Lopinavir es aproximadamente 10 veces menor que la de Ritonavir. Por lo tanto, la actividad antiviral de KALETRA se debe al Lopinavir.

La Figura 1 presenta las concentraciones plasmáticas medias de Lopinavir y Ritonavir en estado de equilibrio después de la administración de 400/100 mg de KALETRA dos veces al día con las comidas, durante 3-4 semanas extraídas de un estudio farmacocinético en pacientes adultos infectados con HIV (N=19).

**Figura 1 - Concentraciones plasmáticas medias en estado de equilibrio con intervalos de confianza del 95% en pacientes adultos con HIV (n = 19)**



**Absorción:** En un estudio farmacocinético en sujetos HIV-seropositivos (N=18), el tratamiento con dosis múltiples de 400/100 mg de KALETRA dos veces por día con las comidas, durante 3 semanas produjo una concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>) media de Lopinavir ± DS de 12,3 ± 5,4 mcg/ml en aproximadamente 4 horas después de la administración. La concentración mínima media en estado de equilibrio antes de la dosis de la mañana fue de 8,1 ± 5,7 mcg/ml y la concentración mínima dentro del intervalo de dosis fue de 5,6 ± 4,5 mcg/ml. El AUC de Lopinavir durante un intervalo posológico de 12 horas promedió 113,2 ± 60,5 mcg x h/ml. No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de Lopinavir coformulado con Ritonavir en los seres humanos. Luego de la administración de KALETRA sin ayuno previo (500 kcal-25% proveniente de grasas), las concentraciones de Lopinavir coformulado fueron similares con las cápsulas blandas de gelatina y la solución oral (Elixir). Cuando se administró en ayunas el AUC y la C<sub>max</sub> promedio de Lopinavir disminuyeron un 22% con la formulación líquida de KALETRA con relación a las cápsulas blandas de gelatina. Las concentraciones plasmáticas de Lopinavir y Ritonavir, después de la administración de 2 comprimidos recubiertos de

*Mari Blanc*

Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

celina.marun@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7969  
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

*Celina Marín*

Dra. Celina Marín  
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366

**Abbott**



200/50 mg de KALETRA, son similares a tres cápsulas de 133,3/33,3 mg de KALETRA tomadas después de haber ingerido alimentos, con una menor variabilidad farmacocinética.

#### Efectos de las comidas sobre la absorción oral:

**Kaletra comprimidos recubiertos:** No se observaron cambios clínicamente significativos en la  $C_{max}$  y AUC con la administración de KALETRA comprimidos recubiertos después de haber ingerido alimentos, comparativamente con lo comprobado cuando el fármaco fue administrado en ayunas. Con respecto a lo verificado en condiciones de ayuno, la administración de KALETRA comprimidos recubiertos, con una comida con moderado contenido graso (500-682 kcal, con un 23-25% de las calorías derivadas de las grasas) produjo un incremento en el AUC y en la  $C_{max}$  del Lopinavir, del 26,9% y el 17,6% respectivamente. Con respecto a lo verificado en condiciones de ayuno, la administración de KALETRA comprimidos recubiertos, con una comida de alto contenido graso (872 kcal, con un 56% de las calorías derivadas de las grasas) produjo un aumento aproximado del 18,9% en el AUC pero no en la  $C_{max}$ . Por lo tanto, KALETRA comprimidos recubiertos puede ser tomado con las comidas o alejado de las mismas.

La administración de una dosis única de 400/100 mg de KALETRA en cápsulas blandas de gelatina con una comida moderada en grasas (500-682 Kcal, 23 a 25% de calorías provenientes de las grasas) estuvo asociada con un aumento medio del 48% y 23% en el AUC y  $C_{max}$  de Lopinavir, respectivamente, en comparación con la dosis en ayunas. Las correspondientes elevaciones en el AUC y  $C_{max}$  de Lopinavir con la solución oral (Elixir) de KALETRA fueron de 80 y 54% respectivamente. En comparación con la dosis de ayunas, la administración de KALETRA con una comida rica en grasas (872 Kcal-56% proveniente de grasas) aumentó el AUC y la  $C_{max}$  de Lopinavir en 97 y 43%, respectivamente con las cápsulas blandas de gelatina y en 130% y 56% con la solución oral (Elixir), respectivamente. Para aumentar la biodisponibilidad y minimizar la variabilidad farmacocinética, KALETRA cápsulas y solución oral debe ingerirse con las comidas.

**Distribución:** En estado de equilibrio, Lopinavir se une en un 98-99% a las proteínas plasmáticas. Si bien Lopinavir se une a la glucoproteína ácida alfa-1 (GAA) y a la albúmina, posee mayor afinidad por la GAA. En estado de equilibrio, la unión de Lopinavir a las proteínas se mantiene constante sobre el rango de concentraciones observadas después de la administración de 400/100 mg de KALETRA dos veces por día y es similar entre voluntarios sanos y pacientes HIV-seropositivos.

**Metabolismo:** Los ensayos *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indican que el metabolismo de Lopinavir es principalmente oxidativo. El Lopinavir es extensamente metabolizado por el sistema hepático del citocromo P450, casi exclusivamente por la isoenzima CYP3A. El Ritonavir es un potente inhibidor de la CYP3A que inhibe el metabolismo de Lopinavir y, en consecuencia, aumenta los niveles plasmáticos de Lopinavir. Un estudio con  $^{14}C$ -Lopinavir en seres humanos demostró que el 89% de la radioactividad plasmática después de una dosis única de 400/100 mg de KALETRA se debió al compuesto madre. Se han identificado por lo menos 13 metabolitos oxidativos de Lopinavir en los seres humanos. El Ritonavir ha demostrado inducir las enzimas metabólicas, provocando la inducción de su propio metabolismo. Con dosis múltiples, las concentraciones pre-dosis de Lopinavir disminuyen con el tiempo y luego de aproximadamente 10 a 16 días se estabilizan.

**Eliminación:** Después de una dosis de 400/100 mg de  $^{14}C$ -Lopinavir/ Ritonavir, aproximadamente 10,4 ± 2,3% y 82,6 ± 2,5% de la dosis administrada de  $^{14}C$ -Lopinavir se recupera en la orina y heces, respectivamente, después de 8 días. Alrededor de 2,2% y 19,8% de la dosis administrada de Lopinavir se elimina sin cambios por vía renal y fecal, respectivamente. Después de dosis múltiples, menos del 3% de la dosis de Lopinavir se excreta en forma inalterada en la orina. El clearance oral aparente (CLF), de Lopinavir, es 5,98 ± 5,75 L/h (media ± DS, N=19).

**Dosificación de Una Toma Diaria:** La farmacocinética de KALETRA de una toma diaria se ha evaluado en pacientes infectados con HIV y vírgenes de tratamiento antirretroviral. KALETRA 800/200 mg fue administrado en combinación con Emtricitabina 200 mg y Tenofovir DF 300 mg como parte de un régimen de una toma diaria. Dosis múltiples de KALETRA 800/200 mg una vez al día durante 2 semanas independientemente de las comidas (N=16) produjeron concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) medias de 14,8 ± 3,5 mcg/ml, que se presentaron aproximadamente 6 horas después de la administración. La concentración valle media en estado de equilibrio de Lopinavir antes de la dosis matinal fue de 5,5 ± 5,4 mcg/ml y la concentración mínima entre dosis fue de 3,2 ± 3,4 mcg/ml. El AUC de Lopinavir a lo largo del intervalo de 24 horas entre dosis promedió 206,5 ± 89,7 mcg·h/ml.

**Efectos sobre el electrocardiograma:** El intervalo QTcF fue evaluado en un estudio randomizado, cruzado y controlado contra placebo y contra droga activa (Moxiflacin 400 mg una vez al día), en 39 adultos sanos, con 10 registros ECG a lo largo de 12 horas en el día 3 del estudio. Las diferencias máximas medias (IC 95%) del QTcF respecto al placebo fueron 3.6 (6.3) mseg y 13.1 (5.8) mseg para la dosis de 400/100 mg diarios y para la dosis supraterapéutica de

Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A

celina.marun@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Dra. Celina Marun  
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina S.A

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366

7615



800/200 mg diarios de Lopinavir/Ritonavir, respectivamente. Los dos regímenes resultaron en exposiciones mayores a 1.5 y 3 veces que aquellas observadas con la dosis recomendada, ya sea una o dos veces diaria de Lopinavir/Ritonavir en estado de equilibrio en el día 3. Ningún sujeto experimentó un aumento del QTcF  $\geq 60$  mseg en relación al basal o un intervalo QTcF que excediera el umbral potencialmente relevante desde el punto de vista clínico de 500 mseg. También se observó una prolongación modesta del intervalo PR en los sujetos que recibían Lopinavir/Ritonavir en el mismo estudio en el día 3. El intervalo PR máximo fue de 286 mseg y no se observó ningún bloqueo de segundo o de tercer grado (Ver Precauciones)

#### Poblaciones especiales:

**Sexo, raza y edad:** No se ha evaluado la farmacocinética de Lopinavir en pacientes geriátricos. En pacientes adultos no se observaron diferencias farmacocinéticas entre hombres y mujeres. No se identificaron diferencias farmacocinéticas debidas a la raza clínicamente significativas.

**Pacientes pediátricos:** Se evaluó la farmacocinética de KALETRA en dosis de 300/75 mg/m<sup>2</sup> y 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> administradas dos veces por día a un total de 53 pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 6 meses y 12 años. Las concentraciones plasmáticas de Lopinavir con el régimen posológico de 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> dos veces por día sin Nevirapina y con el régimen de 300/75 mg/m<sup>2</sup> dos veces por día con Nevirapina fueron similares a las obtenidas en pacientes adultos con dosis de 400/100 mg dos veces por día sin Nevirapina. KALETRA una toma diaria no se ha evaluado en pacientes pediátricos. El AUC, la C<sub>max</sub> y C<sub>min</sub> de Lopinavir en estado de equilibrio fue de 72.6  $\pm$  31.1 mcg x h/ml, 8.2  $\pm$  2.9 y 3.4  $\pm$  2.1 mcg/ml, respectivamente después de la administración de 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> de KALETRA dos veces por día sin Nevirapina (N=12) y de 85.8  $\pm$  36.9 mcg x h/ml, 10  $\pm$  3.3 y 3.6  $\pm$  3.5 mcg/ml, respectivamente luego de 300/75 mg/m<sup>2</sup> dos veces por día con Nevirapina (N=12). La Nevirapina se administró en dosis de 7 mg/kg dos veces por día en niños de 6 meses a 8 años o en dosis de 4 mg/kg dos veces por día en niños  $> 8$  años.

**Insuficiencia renal:** No se ha evaluado la farmacocinética de Lopinavir en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, debido a que el clearance renal de Lopinavir es insignificante, no es probable que el clearance corporal total disminuya en pacientes con insuficiencia renal.

**Insuficiencia hepática:** Lopinavir es principalmente metabolizado y eliminado por el hígado. Múltiples dosis de Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg dos veces al día administradas a pacientes coinfectados con HIV y HCV, con compromiso hepático leve a moderado, provocaron un aumento del 30% en el AUC de Lopinavir y un 20% de aumento en la C<sub>max</sub> comparado con pacientes infectados con HIV con una función hepática normal (N=12). Adicionalmente, la unión a las proteínas plasmáticas de Lopinavir fue menor tanto en el compromiso hepático leve como moderado, comparado con controles (99,09 vs 99,31% respectivamente). Se debe proceder con cautela al administrar KALETRA a sujetos con insuficiencia hepática. KALETRA no ha sido estudiado en pacientes con un compromiso hepático severo (ver Precauciones).

**Interacciones droga-droga:** Ver también Contraindicaciones e Interacciones medicamentosas en Precauciones. KALETRA es un inhibidor *in vitro* de la isoforma CYP3A del citocromo P450. La coadministración de KALETRA con otros agentes principalmente metabolizados por la CYP3A puede provocar una elevación de las concentraciones plasmáticas de esos agentes que podrían aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y adversos (ver Contraindicaciones). KALETRA no inhibe a las isoformas CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 o CYP1A2 en concentraciones clínicamente significativas. KALETRA ha demostrado inducir *in vivo* su propio metabolismo y elevar la biotransformación de algunas drogas metabolizadas por las enzimas del citocromo P450 y por glucuronización.

KALETRA es metabolizado por la CYP3A. Es de esperar que los agentes inductores de la actividad de la CYP3A aumenten el clearance de Lopinavir y por lo tanto reduzcan su concentración plasmática. La administración concomitante de KALETRA y otros agentes inhibidores de la CYP3A puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Lopinavir, si bien este efecto no se ha observado con la coadministración de Ketoconazol.

Se llevaron a cabo estudios de interacciones farmacológicas entre KALETRA y otros agentes probablemente a ser coadministrados y algunos agentes comúnmente empleados como controles para estudiar las interacciones farmacocinéticas. La Tabla 3 resume los efectos de la coadministración de otros agentes sobre el AUC, C<sub>max</sub> y C<sub>min</sub> de Lopinavir coformulado en KALETRA y la Tabla 4 los efectos de KALETRA sobre otros agentes. Los efectos de otros agentes sobre Ritonavir no están ilustrados, salvo por las notas al pie de la tabla, ya que generalmente se correlacionan con los observados con Lopinavir (si las concentraciones de Lopinavir disminuyen, también disminuyen las concentraciones de Ritonavir). Para información sobre recomendaciones clínicas, ver Precauciones.

Dra. Maria Alejandra Blanc  
Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Celina Marun  
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina S.A.



**Tabla 3 - Interacciones medicamentosas: Parámetros farmacocinéticos de Lopinavir en presencia del agente coadministrado (Ver Tabla 13 para ajustes recomendados en la dosis o régimen)**

Agente co-administrado	Dosis del agente coadministrado (mg)	Dosis de KALETRA (mg)	n	Relación (con/sin agente coadministrado) de parámetros farmacocinéticos de Lopinavir (IC 90%); Sin efecto = 1.00		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
Amprenavir	750 dos veces/d, 10 d	400/100 dos veces al día, 21 d	12	0.72 (0.65, 0.79)	0.62 (0.56, 0.70)	0.43 (0.34, 0.56)
Atorvastatina	20 diarios, 4 d	400/100 dos veces al día, 14 d	12	0.90 (0.78, 1.06)	0.90 (0.79, 1.02)	0.92 (0.78, 1.10)
Efavirenz <sup>1</sup>	600 c/noche, 9 d	400/100 dos veces al día, 9 d	11, 7*	0.97 (0.78, 1.22)	0.81 (0.64, 1.03)	0.61 (0.38, 0.97)
	600 c/noche, 9 d	500/125, 10 d	19	1.12 (1.02-1.23)	1.06 (0.96-1.17)	0.90 (0.78-1.04)
	600 c/noche; 9 d	600/150 comprimidos recubiertos, 2 veces al día con Efavirenz 600 mg comparado con 400/100 2 veces al día	23	1.36 (1.28, 1.44)	1.36 (1.28, 1.44)	1.32 (1.21, 1.44)
Ketoconazol	200 única dosis	400/100 dos veces al día, 16 d	12	0.89 (0.80, 0.99)	0.87 (0.75, 1.00)	0.75 (0.55, 1.00)
Nelfinavir	1000 dos veces/d, 10 d	400/100 dos veces/d, 21 d	13	0.79 (0.70, 0.89)	0.73 (0.63, 0.85)	0.62 (0.49, 0.78)
Nevirapina	200 dos veces/d, estado de equilibrio (>1 año) <sup>2</sup>	400/100 2 veces/d, est. equilibrio (>1 año)	22.19*	0.81 (0.62, 1.05)	0.73 (0.53, 0.98)	0.49 (0.28, 0.74)
	7 mg/kg ó 4 mg/kg/d, dos semanas; 2 veces/d, 1 semana	300/75 mg/m <sup>2</sup> dos veces/d, 3 semanas	12.15*	0.86 (0.64, 1.16)	0.78 (0.56, 1.09)	0.45 (0.25, 0.81)
Omeprazol	40 mg una vez por día, durante 5 días	Comprimidos 400/100 2 veces al día durante 10 días	12	1.08 (0.99, 1.17)	1.07 (0.99, 1.15)	1.03 (0.90, 1.18)
		Comprimidos 800/200 una vez por día durante 10 días	12	0.94 (0.88, 1.00)	0.92 (0.86, 0.99)	0.71 (0.57, 0.89)
Pravastatina	20 diarios, 4 d	400/100 dos veces al día, 14 d	12	0.88 (0.89, 1.08)	0.95 (0.85, 1.05)	0.88 (0.77, 1.02)
Ranitidina	150 única dosis	Comprimidos 400/100 2 veces al día durante 10 días	12	0.98 (0.95, 1.02)	0.98 (0.94, 1.01)	0.93 (0.89, 0.98)
		Comprimidos 800/200 una vez por día durante 10 días	11	0.98 (0.95, 1.01)	0.96 (0.90, 1.02)	0.85 (0.67, 1.08)
Rifabutina	150 diarios, 10 d	400/100 dos veces al día, 20 d	14	1.08 (0.97, 1.19)	1.17 (1.04, 1.31)	1.20 (0.96, 1.65)
Rifampicina	600 por día, 10 d	400/100 dos veces/d, 20 d	22	0.45 (0.40, 0.51)	0.25 (0.21, 0.29)	0.01 (0.01, 0.02)
	600 por día, 14 d	800/200 dos veces/d, 9 d <sup>3</sup>	10	1.02 (0.85, 1.23)	0.84 (0.64, 1.10)	0.43 (0.19, 0.96)
	600 por día, 14 d	400/400 dos veces/d, 9 d <sup>3</sup>	9	0.93 (0.81, 1.07)	0.98 (0.81, 1.17)	1.03 (0.68, 1.56)
No se recomienda la coadministración de dosis estándar de KALETRA y Rifampicina (ver Precauciones)						
Ritonavir <sup>2</sup>	100 dos veces por día, 3-4 semanas	400/100 dos veces/día, 3-4 sem	8, 21*	1.28 (0.94, 1.76)	1.46 (1.04, 2.06)	2.16 (1.29, 3.62)

Todos los estudios de interacción se llevaron a cabo en sujetos sanos, HIV-seronegativos, salvo indicación en contrario; 1. La farmacocinética de Ritonavir no se ve alterada por la administración concomitante de Efavirenz; 2. Datos extraídos del prospecto de fosamprenavir; 3. Estudio conducido en sujetos adultos HIV positivos; 4. Estudio en niños HIV-seropositivos entre 6 meses y 12 años de edad; 5. Titulado a 800/200 dos veces/d como 533/133 dos veces/d durante 1 día, 667/167 dos veces/d por 1 día, y 800/200 dos veces/d durante 7 días comparado con 400/100 dos veces/d durante 10 días solamente; 6. Titulado a 400/400 dos veces/d como 400/200 dos veces/d durante 1 día, 400/300 dos veces/d por 1 día y 400/400 dos veces/d durante 7 días, comparado con 400/100 dos veces/d durante 10 días solamente; 7. Datos extraídos del prospecto de tenofovir; \* Diseño de grupos paralelos; n = KALETRA + agente coadministrado, n = solo KALETRA; SC± = sin cambios

**Tabla 4 - Interacciones medicamentosas: Parámetros farmacocinéticos del agente coadministrado en presencia de KALETRA (Ver Tabla 13 para ajustes recomendados en la dosis o régimen)**

Agente co-administrado	Dosis del agente coadministrado (mg)	Dosis de KALETRA (mg)	n	Relación (con/sin KALETRA) de parámetros farmacocinéticos del agente coadministrado (IC 90%); Sin efecto = 1.00		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
Amprenavir <sup>1</sup>	750 dos veces/d, 10 d combinado vs 1200 dos veces/d, 14 días solo	400/100 dos veces/d, 21 d	11	1.12 (0.91, 1.39)	1.72 (1.41, 2.09)	4.57 (3.51, 5.95)
Atorvastatina	20 diarios, 4 d	400/100 dos veces al día, 14 d	12	4.67 (3.35, 6.51)	5.88 (4.69, 7.37)	2.28 (1.91, 2.71)
Desipramina <sup>2</sup>	100 única dosis	400/100 dos veces al día, 10 d	15	0.91 (0.84, 0.97)	1.05 (0.96, 1.16)	ND
Efavirenz	600 c/noche, 9 d	400/100 dos veces al día, 9 d	11, 12*	0.91 (0.72, 1.15)	0.84 (0.62, 1.15)	0.84 (0.58, 1.20)
Ethinilestradiol	35 mcg diarios, 21 días (Ortho)	400/100 dos veces al	12	0.59	0.58	0.42

*Mari Blanc*

Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A

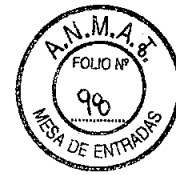
*Celina Marín*

Dra. Celina Marín  
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina S.A

celina.marun@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel. 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366





Agente co-administrado	Dosis del agente coadministrado (mg)	Dosis de KALETRA (mg)	n	Relación (con/sin KALETRA) de parámetros farmacocinéticos del agente coadministrado (IC 90%); Sin efecto = 1.00		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
	Novum <sup>®</sup>	día, 14 d		(0.52, 0.66)	(0.54, 0.62)	(0.36, 0.49)
Indinavir <sup>1</sup>	600 dos veces/d, 10 d combinado sin ayuno vs 800 tres veces/d, 5 días solo en ayunas	400/100 dos veces/d, 15 días	13	0.71 (0.63, 0.81)	0.91 (0.75, 1.10)	3.47 (2.60, 4.64)
Ketoconazol	200 única dosis	400/100 dos veces al día, 16 d	12	1.13 (0.91, 1.40)	3.04 (2.44, 3.79)	ND
Metadona	5 dosis únicas	400/100 dos veces al día, 10 d	11	0.55 (0.48, 0.64)	0.47 (0.42, 0.53)	ND
Nelfinavir <sup>1</sup>	1000 dos veces/d, 10 días combinado vs 1250 2 veces/d, 14 días solo	400/100 dos veces/d, 21 d	13	0.93 (0.82, 1.05)	1.07 (0.95, 1.19)	1.86 (1.57, 2.22)
Metabolito M8				2.36 (1.91, 2.91)	3.46 (2.78, 4.31)	7.49 (5.85, 9.58)
Nevirapina	200 diarios, 14 días; 2 veces al día, 6 días	400/100 dos veces al día, 20 d	5, 6*	1.05 (0.72, 1.52)	1.08 (0.72, 1.64)	1.15 (0.71, 1.86)
Noretindrona	1 diario, 21 d (OrthoNovum <sup>®</sup> )	400/100 dos veces al día, 14 d	12	0.84 (0.75, 0.94)	0.83 (0.73, 0.94)	0.68 (0.54, 0.85)
Pravastatina	20 diarios, 4 d	400/100 dos veces al día, 14 d	12	1.26 (0.87, 1.83)	1.33 (0.91, 1.94)	ND
Rifabutina	150 diarios, 10 d combinado vs 300 diarios, 10 d, solo	400/100 dos veces al día, 10 d	12	2.12 (1.89, 2.38)	3.03 (2.79, 3.30)	4.90 (3.18, 5.76)
25-O-desacetil rifabutina				23.6 (13.7, 25.3)	47.5 (29.3, 51.8)	94.9 (74, 122)
Rifabutina + 25-O-desacetil rifabutina <sup>3</sup>				3.46 (3.07, 3.91)	5.73 (5.08, 6.46)	9.53 (7.56, 12.01)
Saquinavir <sup>1</sup>	800 dos veces/d, 10 d combinado vs 1200 tres veces/d, 5 d solo	400/100 dos veces/d, 15 d	14	6.34 (5.32, 7.55)	9.62 (8.05, 11.49)	16.74 (13.73, 20.42)
	1200 dos veces/d, 5 días combinado vs 1200 tres veces/d, 5 d solo	400/100 dos veces/d, 20 d	10	6.44 (5.59, 7.41)	9.91 (8.28, 11.86)	16.54 (10.91, 25.08)
Tenofovir <sup>5</sup>	300 mg 1 vez/d, 14 días	400/100 2 veces/d, 14 días	24	SC†	1.32 (1.26-1.38)	1.51 (1.32-1.66)

Todos los estudios de interacción se llevaron a cabo en sujetos sanos, HIV-seronegativos, salvo indicación en contrario; 1 La relación de parámetros para Amprenavir, Indinavir, Nelfinavir y Saquinavir no están normalizados para la dosis; 2 La desipramina es un sustrato probado para evaluar los efectos sobre el metabolismo mediado por la CYP2D6; 3 Datos extraídos del prospecto de fosamprenavir; 4-Efecto sobre la suma de la dosis normalizada de rifabutina madre y su metabolito activo 25-O-desacetil- rifabutina; 5 Datos extraídos del prospecto de tenofovir; \* Diseño de grupos paralelos; n = KALETRA + agente coadministrado, n = solo agente coadministrado ND = no disponible / †SC = Sin cambios

## POSOLOGÍA - FORMA DE ADMINISTRACION

KALETRA comprimidos recubiertos puede ser tomado con las comidas o alejado de las mismas.

KALETRA comprimidos recubiertos deben ser tragados enteros y no deben ser masticados, partidos ni triturados. KALETRA Cápsulas y Solución Oral debe ser ingerido con las comidas.

La dosis oral recomendada de KALETRA es la siguiente:

### Adultos

- ⊗ Kaletra comprimidos recubiertos 400/100 mg (2 comprimidos recubiertos de 200/50 mg) 2 veces por día, con las comidas o alejados de las mismas.
- ⊗ Kaletra 400/100 mg (3 cápsulas ó 5 ml) 2 veces por día tomados con las comidas.
- ⊗ Kaletra comprimidos recubiertos 800/200 mg (4 comprimidos recubiertos de 200/50 mg) 1 vez por día, con las comidas o alejados de las mismas **en pacientes con menos de tres mutaciones asociadas con Lopinavir. No hay suficientes datos para avalar el empleo de la administración una vez al día de Kaletra en pacientes adultos con tres o más mutaciones asociadas con Lopinavir.**
- ⊗ Kaletra 800/200 mg (6 cápsulas ó 10 ml) 1 vez por día tomados con las comidas **en pacientes con menos de tres mutaciones asociadas con Lopinavir. No hay suficientes datos para avalar el empleo de la administración una vez al día de Kaletra en pacientes adultos con tres o más mutaciones asociadas con Lopinavir.**

Kaletra no debe administrarse una vez al día en combinación con Carbamazepina, Fenobarbital o Fenitoína (ver Interacciones Medicamentosas).

*Maria Blanc*

Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A

celina.marun@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Veigara 7989  
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

*Celina Marun*

Dra. Celina Marun  
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina S.A

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366

Abbott



**Tratamiento concomitante**

**Omeprazol y Ranitidina:** Kaletra Cápsulas Blandas, Solución Oral y Comprimidos Recubiertos pueden utilizarse en combinación con agentes reductores de la acidez gástrica (Omeprazol y Ranitidina) sin ajuste de la dosis.

**Efavirenz, Nevirapina, Amprenavir o Nelfinavir:** Comprimidos: Deberá considerarse un aumento de la dosis de Kaletra a 500/125 mg dos veces al día (por ejemplo dos comprimidos de 200/50 mg y un comprimido de 100/25) cuando se lo utilice en combinación con Efavirenz, Nevirapina, Amprenavir o Nelfinavir en el tratamiento de pacientes con experiencia previa en quienes se sospeche clínicamente una susceptibilidad reducida al Lopinavir (ya sea por la historia de tratamiento o por evidencia de laboratorio) (Ver Interacciones Medicamentosas) - Cápsulas y solución oral: Se recomienda aumentar la dosis de KALETRA a 533/133 mg (4 cápsulas blandas de gelatina ó 6,5 ml) dos veces por día administrada con las comidas cuando se coadministre con Efavirenz, Nevirapina, Amprenavir o Nelfinavir en pacientes habitualmente tratados en los que clínicamente se sospeche susceptibilidad reducida al Lopinavir (por antecedentes terapéuticos o evidencia de laboratorio) (ver Interacciones Medicamentosas). KALETRA no deberá administrarse como régimen de una vez al día en combinación con Efavirenz, Nevirapina, Amprenavir o Nelfinavir.

**Pacientes Pediátricos (Comprimidos)**

Los comprimidos y la solución oral de KALETRA no han sido evaluados en pacientes pediátricos; administrado una vez al día. La dosis de Kaletra comprimidos para adultos (400/100 mg dos veces al día) sin Efavirenz, Nevirapina, Nelfinavir o Amprenavir, puede ser utilizada en niños de 35 kg o más, o con una superficie corporal de 1.4 m<sup>2</sup> o mayor. Para niños con un peso menor de 35 Kg o con una superficie corporal entre 0.6 a 1.4 m<sup>2</sup> y que sean capaces de tragar los comprimidos, referirse a las tablas siguientes. La solución de Kaletra está disponible para niños con una superficie corporal menor de 0.6 m<sup>2</sup> o para quienes no puedan tragar los comprimidos.

Área de superficie corporal (m <sup>2</sup> )	Cantidad recomendada de comprimidos de 100/25 mg, dos veces al día
≥ 0.6 a < 0.9	2 comprimidos (200/50 mg)
≥ 0.9 a < 1.4	3 comprimidos (300/75 mg)
≥ 1.4	4 comprimidos (400/100 mg)

\* ASC: área de superficie corporal - El área de superficie corporal puede ser calculada mediante la siguiente ecuación:  $ASC (m^2) = \sqrt{Altura(cm) \times Peso(Kg) / 3600}$

Área de superficie corporal* (m <sup>2</sup> )	Cantidad recomendada de comprimidos de 100/25 mg dos veces al día
≥ 0.6 a < 0.8	2 comprimidos (200/50 mg)
≥ 0.8 a < 1.2	3 comprimidos (300/75 mg)
≥ 1.2 a < 1.7	4 comprimidos (400/100 mg)
≥ 1.7	5 comprimidos (500/125 mg)

\*ASC: área de superficie corporal

La siguiente tabla contiene las guías de dosificación para los comprimidos de Kaletra 100/25 mg basadas en el peso corporal:

Peso (Kg)	Cantidad de comprimidos de 100/25 mg dos veces al día
7 a < 15 Kg	No se recomiendan los comprimidos. Utilizar la solución oral
15 a 25 Kg	2
> 25 a 35 Kg	3
> 35 Kg	4#

# Alternativamente, pueden utilizarse dos comprimidos de 200/50 mg para esta dosificación en aquellos pacientes que pueden tragar los comprimidos más grandes.

La siguiente tabla contiene las guías de dosificación para Kaletra comprimidos de 100/25 mg basadas en el peso corporal cuando se utiliza en combinación con Efavirenz, Nevirapina, Nelfinavir o Amprenavir en niños.

Peso (Kg)	Cantidad de comprimidos de 100/25 mg dos veces al día
7 a < 15 Kg	Los comprimidos no están recomendados. Utilizar la solución oral
15 a 20 Kg	2
> 20 a 30 Kg	3
> 30 Kg a 45 Kg	4#
> 45 Kg	5

# Alternativamente, pueden ser utilizados dos comprimidos de 200/50 mg para esta dosificación, en aquellos pacientes que puedan tragar los comprimidos más grandes

*Maria Blanc*

Dra. Maria Alejandra Blanc  
Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A

celina.marun@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

*Celina Marun*

Dra. Celina Marun  
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina S.A

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366





7615

**Pacientes pediátricos - Solución oral:** Uso pediátrico (seis meses de edad o mayores): la dosis recomendada de Kaletra solución oral es de 12/3 mg/Kg para aquellos con un peso de 7 a menos de 15 Kg y de 10/2.5 mg/Kg para aquellos que pesen entre 15 y 40 Kg (aproximadamente equivalente a 230/57.5 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día tomados con las comidas, hasta una dosis máxima de 400/100 mg en niños de más de 40 Kg ( 5 mL o (3) tres cápsulas blandas) dos veces al día. Kaletra una vez al día no ha sido evaluado en pacientes pediátricos. Es preferible que el médico prescriptor calcule la dosis aproximada en mg para cada niño de 12 años o menos de edad, y determinar el volumen correspondiente de la solución o el número de cápsulas blandas. Sin embargo, como una alternativa, la siguiente tabla contiene las guías de dosificación para Kaletra solución oral, basadas en el peso corporal.

Peso(Kg)	Dosis(mg/Kg)*	Volumen de la solución oral dos veces al día (80 mg de Lopinavir/20 mg de Ritonavir por ml)
7 a menos de 15 Kg	12 mg/Kg dos veces al día	
7 a 10 Kg		1.25 ml
Más de 10 a menos de 15 Kg		1.75 ml
15 a 40 Kg	10 mg/Kg dos veces al día	
15 a 20 Kg		2.25 ml
Más de 20 a 25 Kg		2.75 ml
Más de 25 a 30 Kg		3.50 ml
Más de 30 a 35 Kg		4.00 ml
Más de 35 a 40 Kg		4.75 ml
Más de 40 Kg	Dosis para adultos	5.0 ml (o tres(3) cápsulas blandas de gelatina)

\*Dosificación basada en el componente Lopinavir de la solución Lopinavir/Ritonavir (80 mg/20 mg por ml) -Nota: Utilizar la dosificación recomendada para adultos para niños mayores de 12 años de edad

**Terapia concomitante con Efavirenz, Nevirapina, Amprenavir o Nelfinavir:** Se deberá considerar un incremento de Kaletra solución oral a 13/3.25 mg/Kg para aquellos pacientes de 7 a menos de 15 Kg y 11/2.75 mg/Kg para aquellos de entre 15 a 45 Kg (aproximadamente equivalente a 300/75 mg/m<sup>2</sup>) dos veces al día junto con las comidas, hasta una dosis máxima de 533/133 mg en niños de más de 45 Kg de peso dos veces al día, cuando se lo utilice en combinación con Efavirenz, Nevirapina, Amprenavir, o Nelfinavir en niños con experiencia previa de entre seis meses a 12 años de edad en los cuales se sospeche clínicamente una susceptibilidad disminuida al Lopinavir (por la historia de tratamiento o evidencia de laboratorio). La siguiente tabla contiene las guías de dosificación para Kaletra solución oral basadas en el peso corporal, cuando se lo utilice en combinación con Efavirenz, Nevirapina, Amprenavir, o Nelfinavir en niños (ver Farmacología Clínica: Interacciones medicamentosas)

Peso (Kg)	Dosis (mg/Kg)*	Volumen de solución oral dos veces al día (80 mg de Lopinavir/20 mg de Ritonavir por ml)
7 a menos de 15 Kg	13 mg/Kg dos veces al día	
7 a 10 Kg		1.5 ml
Más de 10 a menos de 15 Kg		2 ml
15 a 45 Kg	11 mg/Kg dos veces al día	
15 a 20 Kg		2.5 ml
Más de 20 a 25 Kg		3.25 ml
Más de 25 a 30 Kg		4 ml
Más de 30 a 35 Kg		4.5 ml
Más de 35 a 40 Kg		5 ml (o tres(3) cápsulas blandas)
Más de 40 a 45 Kg		5.75 ml
Más de 45 Kg	Dosis de adultos	6.5 ml (o cuatro(4) cápsulas blandas)

\*Dosificación basada en el componente Lopinavir de la solución Lopinavir/Ritonavir (80 mg/20 mg por ml) Nota: Utilizar las recomendaciones de dosificación para adultos en niños mayores de 12 años

**Guías de dosificación basadas en el área de superficie corporal (ASC) (m<sup>2</sup>)**

La dosis recomendada de Kaletra es de 230/57.5 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día junto con las comidas, hasta una dosis máxima de 400/100 mg dos veces al día. La dosificación de 230/57.5 mg/m<sup>2</sup> puede ser insuficiente en algunos niños cuando se coadministra con Nevirapina, Nelfinavir, Amprenavir o Efavirenz. Deberá considerarse un aumento de la dosis de Kaletra a 300/75 mg/m<sup>2</sup> en estos pacientes. La dosis deberá ser administrada utilizando una jeringa calibrada para dosificación oral.

Área de superficie corporal(m <sup>2</sup> )*	Dosis dos veces al día(230/57.5 mg/m <sup>2</sup> )
0.25	0.7 mL(57.5/14.4 mg)

*Maria Blanc*

Dra. María Alejandra Blanc  
 Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
 Abbott Laboratories Argentina S.A

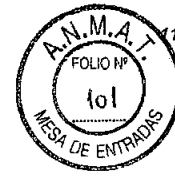
celina.marun@abbott.com  
 Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
 B1891EJE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

*Celina Marun*

Dra. Celina Marun  
 Directora de Regulatory Affairs - Apoderada  
 Abbott Laboratories Argentina S.A

Tel.: 54 11 4229 4245  
 Fax: 54 11 4229 4366





0.50	1.4 mL (115/28.8 mg)
0.75	2.2 mL (72.5/43.1 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)

\* ASC: área de superficie corporal -El área de superficie corporal puede ser calculada mediante la siguiente ecuación:  $ASC(m^2) = \sqrt{Altura(cm) \times Peso(Kg) / 3600}$

### CONTRAINDICACIONES

KALETRA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a Lopinavir, Ritonavir o a alguno de sus excipientes. La coadministración de KALETRA está contraindicada con agentes cuyo clearance depende fundamentalmente de la CYP3A y cuyas concentraciones plasmáticas elevadas se encuentran asociadas con episodios serios y/o potencialmente mortales. La coadministración de KALETRA está contraindicada con los inductores potentes de la CYP3A, donde las concentraciones significativamente disminuidas de Lopinavir pueden estar asociadas con la pérdida potencial de la respuesta virológica y con una posible resistencia así como también una resistencia cruzada. Estas drogas se detallan en la siguiente tabla:

Tabla 12-Drogas que no deben ser coadministradas con Kaletra	
Clase a la que pertenece la droga	Droga dentro de la clase, que no debe ser coadministrada
Antihistamínicos	Astemizol, Terfenadina
Antiinfecciosos	Rifampicina
Benzodiazepinas	Midazolam, Triazolam
Derivados ergotamínicos	Ergotamina, Dihydroergotamina, Ergonovina, Metilergonovina
Agentes que actúan sobre la motilidad GI	Cisaprida
Fitoterápicos	Hypericum perforatum (Hierba de San Juan)
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Lovastatina, Simvastatina
Neurolépticos	Pimozida
Inhibidores de la PDE 5	Sildenafil*, sólo cuando se lo utilice para tratamiento de hipertensión pulmonar

\* Ver Precauciones y Advertencias e Interacciones medicamentosas para la coadministración de sildenafil en pacientes con disfunción eréctil

### ADVERTENCIAS

**ALERTA:** Consulte sobre las drogas que no deben administrarse con KALETRA.

La Solución Oral de KALETRA contiene 35,63% PV de Alcohol etílico.

**Interacciones medicamentosas:** KALETRA es un inhibidor de la isoforma CYP3A del citocromo P450. La coadministración de KALETRA con otros agentes principalmente metabolizados por la CYP3A puede elevar las concentraciones plasmáticas de esos agentes que podrían aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y adversos (ver Farmacocinética: Interacciones droga-droga, Contraindicaciones, Precauciones, Tabla 13 Interacciones farmacológicas establecidas y otras interacciones potencialmente significativas). Los agentes extensamente metabolizados por la CYP3A y con elevado metabolismo de primer paso, parecen ser los más susceptibles a sufrir un gran aumento en su AUC (>3 veces) cuando se coadministran con KALETRA. Para agentes específicamente contraindicados debido al grado de interacción esperada y al potencial de episodios adversos serios, remitirse a la Tabla 13. KALETRA es metabolizado por la CYP3A. La coadministración de KALETRA con agentes inductores de la CYP3A puede disminuir las concentraciones plasmáticas de Lopinavir y reducir su efecto terapéutico (ver Precauciones). La coadministración de KALETRA con otros agentes inhibidores de la CYP3A puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Lopinavir, si bien no se ha observado este efecto con Ketoconazol.

**Antimicrobianos:** Las dosis estándar de KALETRA no debe coadministrarse con Rifampicina debido a que la elevada disminución de las concentraciones de Lopinavir reduciría significativamente su efecto terapéutico. (Ver Interacciones Medicamentosas)

**Corticosteroides:** El uso concomitante de KALETRA y Propionato de Fluticasona puede incrementar significativamente las concentraciones plasmáticas del Propionato de Fluticasona y reducir las concentraciones del cortisol plasmático. Cuando se administró Ritonavir con Propionato de Fluticasona por vía inhalatoria o intranasal se informaron efectos sistémicos de los corticoides incluyendo Síndrome de Cushing y supresión suprarrenal. En consecuencia no se recomienda el tratamiento concomitante con Propionato de Fluticasona y Kaletra, a menos que el beneficio potencial para el paciente supere el riesgo de efectos secundarios sistémicos causados por corticoesteroides (ver Precauciones: Interacciones)

Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A

celina.marun@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Dra. Celina Marun  
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina S.A

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366





ciones medicamentosas). No se pueden excluir efectos similares cuando se administre Kaletra con otros corticoides inhalatorios metabolizados en forma similar que Fluticasona, como por ejemplo, Budesonida.

**Agentes para la disfunción eréctil (Inhibidores de la PDE5):** Se deberá tener precaución cuando se indique Sildenafil, Tadalafil o Vardenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciben KALETRA. La coadministración de KALETRA con dichas drogas incrementa sustancialmente sus concentraciones y puede resultar en aumento de los eventos adversos asociados tales como hipotensión, síncope, alteraciones visuales y erección prolongada. El uso concomitante de sildenafil con Kaletra está contraindicado en pacientes con hipertensión pulmonar (HTP). (ver Contraindicaciones e Interacciones Medicamentosas)

**Agentes fitoterapéuticos:** Los pacientes que reciben Kaletra no deben utilizar productos que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) debido a que dicha coadministración podría disminuir las concentraciones de los inhibidores de la proteasa y, por lo tanto, podría producir pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia a Lopinavir o a la clase inhibidores de la proteasa (ver Contraindicaciones).

**Inhibidores de la HMG-CoA reductasa:** El uso concomitante de Kaletra con Lovastatina o Simvastatina está contraindicado (ver Contraindicaciones). Se deberá tener precaución cuando se coadministran inhibidores de la proteasa del HIV, entre ellos KALETRA, con Rosuvastatina o con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa que son metabolizados a través de la CYP3A4 (por ejemplo, Atorvastatina) debido a que podría aumentar el riesgo de reacciones adversas tales como miopatías, incluyendo rhabdomiólisis (ver Precauciones: Interacciones medicamentosas). La Atorvastatina es menos dependiente de CYP3A para su metabolismo. Cuando la Atorvastatina fue administrada junto con Lopinavir/Ritonavir, se observó un aumento promedio de 4.7 veces y 5.9 veces en la  $C_{max}$  y AUC de la Atorvastatina, respectivamente. Cuando se utilice con Kaletra, se deberán administrar las dosis más pequeñas posibles de Atorvastatina. Los resultados de un estudio de interacción medicamentosa con Lopinavir/Ritonavir y Pravastatina no revelaron una interacción significativa entre ambas drogas.

**Tipranavir:** En un estudio clínico que examinó el tratamiento combinado con un inhibidor de la proteasa doblemente potenciado en pacientes adultos HIV-seropositivos con antecedentes de tratamientos múltiples, Tipranavir (500 mg 2 veces al día) con Ritonavir (200 mg 2 veces al día), coadministrado con Lopinavir / Ritonavir (400/100 mg 2 veces al día), provocaron una reducción del 47% y 70%, respectivamente, en AUC y  $C_{min}$  del Lopinavir. Por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante de Kaletra y Tipranavir con dosis bajas de Ritonavir.

**Antidepresivos - Bupropion:** La administración concomitante de esta droga con Kaletra disminuye los niveles plasmáticos tanto del Bupropion como de su metabolito activo (Hidroxi-bupropion).

**Fertilidad - Embarazo Reproducción:** No se observaron malformaciones relacionadas con el tratamiento cuando se administró Lopinavir en combinación con Ritonavir a ratas o conejas preñadas. En las ratas se desarrollaron anomalías en el desarrollo embrionario y fetal (resorción temprana, viabilidad fetal disminuida, peso fetal disminuido, mayor incidencia de variaciones esqueléticas y retardos en la osificación esquelética) a una dosis maternalmente tóxica (100/50 mg/kg/día). Basada en mediciones del AUC la exposición a la droga en ratas a dosis de 100/50 mg/kg/día fueron aproximadamente 0,7 veces para Lopinavir y 1,8 veces para Ritonavir en machos y hembras respecto de las exposiciones en seres humanos a la dosis terapéutica recomendada (400/100 mg dos veces al día). En un estudio peri y postnatal en ratas se observó una anomalía del desarrollo (disminución de la sobrevivencia de las crías entre el nacimiento y el día 21 postnatal) a dosis 40/20 mg/kg/día y mayores. No se observó toxicidad sobre el desarrollo embrionario y fetal en conejos a una dosis maternalmente tóxica (80/40 mg/kg/día). Basados en mediciones del AUC, la exposición de la droga en conejas a dosis de 80/40 mg/kg/día fueron aproximadamente 0,6 veces para Lopinavir y una vez para Ritonavir respecto de las exposiciones en seres humanos a la dosis terapéutica recomendada (400/100 mg/2 veces al día). No se han llevado a cabo estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en los seres humanos, KALETRA deberá emplearse durante el embarazo únicamente si los beneficios potenciales justifican ampliamente los riesgos potenciales para el feto.

**Uso durante la lactancia:** Debido al riesgo de transmisión del HIV y de reacciones adversas serias en los lactantes, se deberá aconsejar a las madres no amamantar a sus hijos mientras estén recibiendo KALETRA. Los estudios en animales han demostrado que el Lopinavir pasa a la leche materna. No se sabe si en los seres humanos el Lopinavir se excreta en la leche materna.

**Diabetes mellitus/ Hiperglucemia:** Durante la vigilancia post comercialización se han informado casos de diabetes de nuevo comienzo, exacerbación de la diabetes preexistente e hiperglucemia, en pacientes infectados con VIH recibiendo terapéutica con inhibidores de la proteasa. Algunos pacientes requirieron iniciación o ajuste de la dosis de insulina o

Dra. Maria Alejandra Blanc  
Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A

celina.marun@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Dra. Celina Marun  
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina S.A

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366



agentes orales hipoglucemiantes para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos ocurrió cetoacidosis diabética. En aquellos pacientes que discontinuaron el tratamiento con el inhibidor de la proteasa, la hiperglucemia persistió en algunos casos. Debido a que estos eventos han sido reportados en forma voluntaria durante la práctica clínica, la frecuencia no puede ser estimada y no ha sido establecida una relación causal.

**Pancreatitis:** Se han informado casos de pancreatitis en pacientes tratados con KALETRA, incluyendo aquellos que registraron marcadas elevaciones de los triglicéridos. En algunos casos, se ha informado de muertes. Aunque no se ha establecido una relación causal con KALETRA, una marcada elevación de los triglicéridos es un factor de riesgo para el desarrollo de pancreatitis (ver Precauciones / Elevaciones de Lípidos). Los pacientes con enfermedad avanzada por HIV pueden presentar un mayor riesgo de triglicéridos elevados y pancreatitis, y los pacientes con antecedentes de pancreatitis pueden presentar un mayor riesgo de recurrencia durante el tratamiento con KALETRA. Se deberá considerar el diagnóstico de pancreatitis si se manifestasen síntomas clínicos (náuseas, vómitos, dolor abdominal) o valores anormales de laboratorio (tales como elevaciones de los valores de amilasa o lipasa sérica) indicadores de esta patología. Se deberá evaluar a los pacientes que manifiesten estos signos o síntomas y suspender el tratamiento con KALETRA y/u otro tratamiento antirretroviral según corresponda desde el punto de vista clínico.

### PRECAUCIONES

**Disfunción hepática:** Debido a que KALETRA se metaboliza principalmente en el hígado, deberán extremarse las precauciones cuando se administre este agente a pacientes con disfunción hepática, porque las concentraciones de KALETRA pueden elevarse. KALETRA no ha sido estudiado en pacientes con compromiso hepático severo. Los datos farmacocinéticos sugieren aumento en las concentraciones plasmáticas de Lopinavir de aproximadamente 30% así como disminuciones en la unión a las proteínas plasmáticas en pacientes coinfectados con HIV y HCV con compromiso hepático leve a moderado (ver Farmacología clínica: Farmacocinética). Los pacientes con hepatitis B o C subyacente o con elevaciones marcadas de las transaminasas antes del tratamiento, pueden tener el riesgo de desarrollar posteriores elevaciones de las transaminasas o descompensación hepática. Hubo informes post-marketing de disfunción hepática, incluyendo algunos casos fatales. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedad avanzada por HIV que recibían varias medicaciones concomitantes en presencia de hepatitis crónica subyacente o cirrosis. No se ha establecido una relación causal con el tratamiento con KALETRA. Se deberá controlar las elevaciones de la TGO/TGP en estos pacientes, especialmente durante los primeros meses de tratamiento con KALETRA.

**Resistencia/resistencia cruzada:** Se han observado distintos grados de resistencia cruzada entre los inhibidores de la proteasa. Se está actualmente investigando el efecto del tratamiento con KALETRA sobre la eficacia de los inhibidores de la proteasa administrados posteriormente (ver Microbiología).

**Hemofilia:** Se ha informado aumento de sangrado, presencia de hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis en pacientes con hemofilia A y B tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes se administró factor VIII adicional. En más de la mitad de los casos informados, se continuó o reanudó el tratamiento con los inhibidores de la proteasa. No se ha establecido una relación causal entre estos episodios y el tratamiento con inhibidores de la proteasa.

**Prolongación del intervalo PR:** En algunos pacientes, Kaletra ha provocado una prolongación modesta y asintomática del intervalo PR. Se han informado raros casos de bloqueo aurículoventricular de segundo o de tercer grado en pacientes que recibían Kaletra y que además presentaban cardiopatía subyacente y anomalías preexistentes del sistema de conducción o en pacientes quienes recibían drogas con conocida posibilidad de prolongar el intervalo PR (tales como el Verapamilo o Atazanavir). Kaletra deberá ser utilizado con precaución en tales pacientes. (Ver Farmacología Clínica)

**Redistribución de la grasa corporal:** En pacientes tratados con antirretrovirales se observó una redistribución/acumulación de la grasa corporal que incluyó obesidad central, aumento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), consunción periférica, emaciación facial, hipertrofia mamaria y "aspecto cushingoide". Se desconoce hasta el momento el mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos episodios. No se ha establecido una relación causal/efecto.

**Elevación de lípidos:** El tratamiento con KALETRA aumenta considerablemente los niveles de los triglicéridos y del colesterol total (ver Reacciones Adversas, Tablas 14 y 15 e Interacciones Medicamentosas Tabla 13). Se recomienda realizar un análisis de triglicéridos y colesterol antes de iniciar el tratamiento con KALETRA y determinaciones periódicas durante el mismo. Las alteraciones en los lípidos deberán ser clínicamente tratadas según cada caso. Ver Advertencias: Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa e Interacciones Medicamentosas para información adicional sobre interacciones potenciales entre KALETRA e inhibidores de la HMG CoA reductasa.

Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A

Dra. Celina Marín  
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina S.A

celina.marun@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366



7615

**Síndrome de Reconstitución Inmune:** El Síndrome de Reconstitución inmune ha sido reportado en pacientes infectados con HIV tratados con tratamiento antirretroviral combinado, incluyendo KALETRA. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado y cuando el sistema inmune responde, los pacientes pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales (tales como infección por *Mycobacterium Avium*, Citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jiroveci* o tuberculosis), las cuales pueden necesitar posterior evaluación y tratamiento.

**Carcinogénesis – Mutagénesis:** No se han completado aún los estudios carcinogénicos a largo plazo con KALETRA en sistemas de animales. Sobre la base de las mediciones del AUC, la exposición a altas dosis para los machos fue aproximadamente 4 veces superior a la de los seres humanos a las dosis terapéuticas recomendadas (400/100 mg de KALETRA dos veces por día). No se observaron efectos carcinogénicos en hembras con las dosis estudiadas. La exposición a dosis elevadas para las hembras fue aproximadamente 9 veces superior a la de los seres humanos. Sin embargo, KALETRA no demostró ser mutagénico ni clastogénico en una batería de ensayos *in vitro* e *in vivo* tales como ensayo de mutación bacteriana inversa de Ames con cepas de *S. typhimurium* y *E. coli*, ensayo en linfomas murinos, ensayo en micronúcleos de ratones y estudio de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos.

**Uso en geriatría:** Los estudios clínicos con KALETRA no incluyeron un suficiente número de sujetos de 65 años o más como para determinar si existen diferencias en la respuesta con los sujetos más jóvenes. En general, se recomienda precaución en la administración de KALETRA y monitoreo en pacientes de edad avanzada por su mayor frecuencia de disfunción hepática, renal o cardíaca y enfermedades u otros tratamientos concomitantes.

**Uso en pediatría:** No se ha establecido el perfil farmacocinético y de seguridad de KALETRA en pacientes pediátricos de menos de 6 meses de vida. En pacientes de 6 meses a 12 años de edad infectados con HIV, el perfil de episodios adversos observado durante un estudio clínico fue similar al de los pacientes adultos. Se encuentran en curso estudios clínicos que evalúan la actividad antiviral de KALETRA en pacientes pediátricos. KALETRA una vez al día no se ha evaluado en pacientes pediátricos.

### Interacciones Medicamentosas

KALETRA es un inhibidor de la CYP3A (citocromo P4503A) tanto *in vitro* como *in vivo*. La coadministración de KALETRA con otros agentes principalmente metabolizados por la CYP3A (por ejemplo, bloqueadores de los canales del calcio dihidropiridínicos, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, inmuno-supresores e inhibidores de la fosfodiesterasas (PDE5) puede elevar las concentraciones plasmáticas de esos agentes que podrían aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y adversos. Los agentes que son extensamente metabolizados por la CYP3A y tienen un alto metabolismo de primer paso parecen ser los más susceptibles de presentar grandes incrementos del AUC (más de 3 veces) cuando se coadministran con KALETRA. Las drogas que están contraindicadas específicamente debido a la magnitud de la interacción esperada y al potencial de eventos adversos serios se enumeran en la tabla en la sección Contraindicaciones. KALETRA es metabolizado por la CYP3A. La coadministración de Kaletra y drogas que inducen CYP3A pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de Lopinavir y reducir su efecto terapéutico. Aunque no se ha observado con Ketoconazol, la coadministración de Kaletra y otras drogas que inhiben CYP3A pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Lopinavir.

**Tabla 13- Interacciones farmacológicas establecidas y otras interacciones potencialmente significativas: Modificación recomendada de la dosis o del régimen en base a los estudios de interacciones farmacológicas o interacciones previstas. (Ver Farmacología Clínica para grados de interacción, Tablas 3 y 4)**

Clase farmacológica concomitante: Nombre de la droga	Efecto sobre la concentración de Lopinavir o droga concomitante	Comentario clínico
<b>Drogas Anti-HIV</b>		
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa: Stavudina y Lamivudina.		No se observaron cambios en la farmacocinética de Lopinavir cuando Kaletra se administró solo o en combinación con Stavudina y Lamivudina.
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa: Zidovudina y Abacavir		Kaletra induce la glucuronización, por lo tanto el mismo posee el potencial de reducir las concentraciones plasmáticas de Zidovudina y Abacavir. Se desconoce el significado clínico de esta interacción potencial.
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa: Efavirenz* Nevirapina*	↓Lopinavir	<b>Nevirapina:</b> No hubo cambios aparentes en la farmacocinética de Kaletra en sujetos adultos sanos, durante la coadministración de Nevirapina y Kaletra. Los resultados de un estudio en pacientes pediátricos VIH- positivo revelaron una disminución de las concentraciones de Lopinavir durante la coadministración de Nevirapina. Se espera que el efecto de la Nevirapina en pacientes adultos VIH-positivo sea similar al de los pacientes pediátricos y que las concentraciones de Lopinavir puedan disminuir. Se desconoce el significado clínico de esta interacción farmacocinética. <b>Efavirenz:</b> Aumentando la dosis de Kaletra comprimidos a 500/125 mg dos veces al día, se obtuvieron concentraciones plasmáticas similares comparadas con Kaletra comprimidos 400/100 mg dos veces al día sin Efavirenz (ver Posología – Forma de Administración). Aumentando la dosis de Kaletra comprimidos a 600/150 (tres comprimidos) dos veces

Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica – Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A

celina.marun@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Dra. Celina Marun  
Directora de Regulatory Affairs – Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina S.A

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366

7615



Clase farmacológica concomitante: Nombre de la droga	Efecto sobre la concentración de Lopinavir o droga concomitante	Comentario clínico
		al día coadministrados con Efavirenz, las concentraciones plasmáticas de Lopinavir aumentaron en aproximadamente un 36% y las concentraciones de Ritonavir en aproximadamente 56% a 92% comparado con Kaletra comprimidos 400/100 mg dos veces al día sin Efavirenz. KALETRA una vez al día no debe administrarse en combinación con Nevirapina o Efavirenz (ver Posología y Administración). Nota: Efavirenz y Nevirapina inducen la actividad de CYP3A por lo que tienen el potencial de disminuir las concentraciones plasmáticas de otros inhibidores de la proteasa cuando son utilizados con Kaletra.
Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa: Delavirdina	↑Lopinavir	No se han establecido las dosis adecuadas de la combinación, respecto de la seguridad y eficacia.
Inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa: Didanosina		KALETRA comprimidos recubiertos puede ser administrado simultáneamente con Didanosina sin haber ingerido alimentos. Para KALETRA Solución Oral y Cápsulas, es aconsejable que la Didanosina sea administrada con el estómago vacío; por lo tanto, la Didanosina deberá tomarse 1 hora antes ó 2 horas después de KALETRA Solución Oral o Cápsulas (administrado con las comidas).
Inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa: Tenofovir	↑Tenofovir	Un estudio ha demostrado que KALETRA aumenta las concentraciones de Tenofovir. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Los pacientes que reciben KALETRA y Tenofovir deben ser controlados por eventos adversos asociados al Tenofovir.
Inhibidores de la proteasa del HIV: Amprenavir*	↑Amprenavir (Amprenavir 750 mg bid más KALETRA produce ↑AUC, similar Cmax, ↑Cmin, con relación a Amprenavir 1200 mg bid. ↓Lopinavir	KALETRA no debe ser administrado una vez por día, en combinación con Amprenavir (ver Posología y Administración).
Inhibidores de la proteasa del HIV: Fosamprenavir/Ritonavir	↓Amprenavir ↓Lopinavir	No se han establecido las dosis apropiadas de la combinación de Fosamprenavir y KALETRA respecto de su seguridad y eficacia. Se ha observado un aumento en la incidencia de efectos adversos con la coadministración de estos medicamentos.
Inhibidores de la proteasa del HIV: Indinavir*	↑Indinavir (Indinavir 600 mg bid + KALETRA produce AUC similar, ↓Cmax, ↑Cmin con relación a Indinavir 800 mg tid.	Reducir la dosis de Indinavir a 600 mg dos veces al día, cuando se administre en combinación con KALETRA 400/100 mg 2 veces al día (ver Farmacología Clínica - Tabla 3). No ha sido evaluado el uso de KALETRA una vez por día, en combinación con Indinavir
Inhibidores de la proteasa del HIV: Nelfinavir*	↑Nelfinavir (Nelfinavir 1000 mg bid + KALETRA produce similar AUC, similar Cmax, ↑Cmin con relación a Nelfinavir 1200 mg bid) ↑Metabolito M8 de Nelfinavir ↓Lopinavir	KALETRA una vez al día no deberá administrarse en combinación con Nelfinavir (ver Posología y Administración).
Inhibidores de la proteasa del HIV: Ritonavir*	↑Lopinavir	Ritonavir: Cuando Kaletra se coadministró con 100 mg adicionales de Ritonavir dos veces al día, el AUC de Lopinavir aumentó un 33% y la Cmin aumentó un 64 % comparado con Kaletra 400/100 mg (3 cápsulas de gelatina blanda) dos veces al día. No se han establecido las dosis apropiadas de Ritonavir adicional o en combinación con KALETRA, con relación a la inocuidad y eficacia.
Inhibidores de la proteasa del HIV: Saquinavir*	↑Saquinavir (Saquinavir 800 mg dos veces al día junto con Kaletra producen AUC aumentada, Cmax aumentada, Cmin aumentada, comparado con Saquinavir 1200 mg tres veces al día)	La dosis de Saquinavir será de 1000 mg dos veces al día cuando deba coadministrarse con KALETRA 400/100 mg bid. Aún no se ha evaluado el uso de KALETRA una vez al día en combinación con Saquinavir.

Otras Drogas		
Antiarrítmicos: Amiodarona, Bepridil, Lidocaina (sistémica) y Quinidina	↑Antiarrítmicos	Se recomienda precaución y monitoreo de las concentraciones terapéuticas de estos agentes al ser coadministrados con KALETRA, cuando sea posible.
Antiarrítmicos: Digoxina	↑Digoxina	Un artículo publicado ha demostrado que la coadministración de Ritonavir (300 mg c/12 horas) y Digoxina provocó un aumento significativo de los niveles de Digoxina. Se deberá tener precaución cuando se coadministre KALETRA con Digoxina, debiéndose controlar adecuadamente los niveles séricos de Digoxina.
Agentes antineoplásicos (E): Vincristina, Vinblastina, Dasatinib, Nilotinib)	Puede aumentar sus propias concentraciones séricas cuando se coadministran con Lopinavir/Ritonavir, resultando en un aumento de los eventos adversos potenciales usualmente asociados con estos agentes antineoplásicos. Para Nilotinib y Dasatinib, remitirse a los respectivos prospectos para instrucciones de administración.	
Anticoagulante: Warfarina		Las concentraciones de Warfarina pueden verse afectadas cuando se coadministre con KALETRA. Se recomienda monitoreo de la RNI (relación normalizada internacional).
Anticonvulsivantes: Carbamazepina, Fenitoína y Fenobarbital	↓Lopinavir - Adicionalmente, la coadministración de Fenitoína y Lopinavir/Ritonavir, provoca disminuciones moderadas de las concentraciones de Fenitoína en estado estable.	Usar con precaución. KALETRA puede ser menos efectivo debido a la disminución de las concentraciones plasmáticas de Lopinavir en pacientes que reciben ambos agentes concomitantemente. KALETRA una vez al día no debe administrarse en combinación con Fenobarbital, Fenitoína o Carbamazepina. Se deberá monitorear las concentraciones plasmáticas de la Fenitoína, cuando se coadministre con Lopinavir/Ritonavir.
Antibiótico: Clarithromicina	↑Clarithromicina	Se deberá considerar el siguiente ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal: -Para pacientes con CL <sub>CR</sub> de 30 a 60 ml/min, se deberá reducir la dosis de Claritromicina a la mitad. -Para pacientes con CL <sub>CR</sub> <30 ml/min, se deberá reducir la dosis de Claritromicina en un 75%.

*Mari Blanc*

Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A

celina.marun@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Alan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

*Celina Marun*

Dra. Celina Marun  
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina S.A

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366





Clase farmacológica concomitante: Nombre de la droga	Efecto sobre la concentración de Lopinavir o droga concomitante	Comentario clínico
		No será necesario ajustar la dosis en pacientes con función renal normal.
Antidepresivos: Trazodona:	↑Trazodona	El uso concomitante de KALETRA y Trazodona puede aumentar las concentraciones de la Trazodona. Se han observado eventos adversos tales como náuseas, mareos, hipotensión y síncope después de la coadministración de Trazodona y Ritonavir. Si la Trazodona se utiliza con un inhibidor de la CYP3A4 – como el Ritonavir – la combinación deberá ser utilizada con precaución y se debe considerar una disminución de la dosis de Trazodona.
Antidepresivos: Bupropion	Bupropion: La administración concomitante de esta droga junto con Kaletra disminuye los niveles plasmáticos tanto del Bupropion como de su metabolito activo (hidroxibupropion).	
Antimicóticos: Ketoconazol* Itraconazol Voriconazol	↑Ketoconazol ↑Itraconazol Se desconoce el efecto del Voriconazol	Un estudio demostró que la coadministración de 100 mg de Ritonavir cada 12 horas, junto con Voriconazol, redujo el estado de equilibrio del AUC de Voriconazol en un 39% como promedio; por lo tanto, la coadministración de Lopinavir/Ritonavir y Voriconazol debe evitarse, a menos que el riesgo/beneficio para el paciente justifique su utilización. No se recomiendan dosis mayores a 200 mg/día de ketoconazol e Itraconazol.
Antimicobacterianos: Rifabutin*	↑Rifabutin y metabolito de la Rifabutin	Se recomienda reducir la dosis de Rifabutin al menos en un 75% de la dosis habitual de 300 mg/día (por ejemplo, una dosis máxima de 150 mg/día por medio o tres veces por semana). Se recomienda un mayor control de las posibles reacciones adversas en pacientes que reciben esta combinación. Podrá ser necesario reducir aún más la dosis de la Rifabutin.
Antimicobacteriano: Rifampicina	↓Lopinavir	Puede provocar una pérdida de respuesta virológica y una posible resistencia a KALETRA, o a la clase de inhibidores de la proteasa, o a otros agentes antirretrovirales coadministrados. (Ver Magnitud de la Interacción – Tabla 3, en Farmacología Clínica) Debido a la gran disminución de las concentraciones de Lopinavir, la Rifampicina no deberá ser utilizada en combinación con dosis estándar de Kaletra (ver Advertencias: Interacciones medicamentosas). El uso de Rifampicina con dosis estándar de Kaletra, puede llevar a la pérdida de la respuesta virológica y a posible resistencia a Kaletra o a la clase de inhibidores de la proteasa u otros agentes antirretrovirales coadministrados. La coadministración de Rifampicina con 800/200 mg de Lopinavir/Ritonavir dos veces al día, provocó disminuciones del Lopinavir de hasta un 57% y con Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg dos veces al día, disminuciones de hasta 7% cuando se comparó con dosis de 400/100 mg dos veces al día de Lopinavir/Ritonavir, en ausencia de Rifampicina. Se observaron elevaciones de la TGP y de la TGO en estudios con mayores dosis de Lopinavir/Ritonavir coadministradas con Rifampicina, y pueden ser dependientes de la secuencia y de la dosis de la administración. Si se considerara la coadministración, se deberá iniciar Kaletra a dosis estándar durante aproximadamente diez días, antes de la incorporación de Rifampicina. La dosis de Kaletra deberá entonces ser titulada en forma creciente. Se indica un estrecho monitoreo de la función hepática.
Antiparasitario: Atovaquona	↓Atovaquona	Se desconoce su significación clínica; de todos modos, podrá ser necesario aumentar la dosis de Atovaquona.
Bloqueadores de los canales del calcio, Dihidropiridina: Ejemplo Felodipina, Nifedipina, Nicardipina	↑Bloqueadores de los Canales del Calcio Dihidropiridínicos	Se recomienda precaución y control clínico en pacientes que reciban esta combinación.
Corticoides: Dexametasona	↓Lopinavir	Emplear con precaución. KALETRA puede resultar menos eficaz debido a la disminución de las concentraciones plasmáticas de Lopinavir en pacientes que reciben ambos agentes concomitantemente.
Esteroides Inhalados: Propionato de Fluticasona	↑Fluticasona	El uso concomitante de KALETRA y Propionato de Fluticasona puede aumentar las concentraciones de este último con la consiguiente reducción significativa de las concentraciones séricas del cortisol. No se recomienda la coadministración de Propionato de Fluticasona y KALETRA a menos que el beneficio potencial para el paciente supere el riesgo de los efectos secundarios sistémicos de los corticoesteroides (ver Advertencias).
Disulfiram/ Metronidazol		La solución oral de KALETRA contiene alcohol, lo que puede producir reacciones del tipo del Disulfiram cuando se coadministra con Disulfiram u otras drogas que producen esta reacción (por ejemplo, Metronidazol)
Inhibidores de las FDE: Sildenafil, Taladafil, Vardenafil	↑Sildenafil ↑Taladafil ↑Vardenafil	Usar Sildenafil con precaución en dosis reducidas de 25 mg cada 48 horas con un mayor control por posibles reacciones adversas. El uso concomitante de sildenafil con Kaletra está contraindicado en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HTP) (Ver Contraindicaciones) Usar Tadalafil con precaución en dosis reducidas de no más de 10 mg cada 72 horas con un aumento del monitoreo de eventos adversos. Utilizar Vardenafil con precaución en dosis reducidas no mayores de 2,5 mg cada 72 horas con aumento del monitoreo por eventos adversos
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: Atorvastatina*	↑Atorvastatina	Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, los cuales son altamente dependientes de la CYP3A4 para su metabolismo, tales como Lovastatina y Simvastatina, se supone que pueden presentar aumentos marcados de las concentraciones plasmáticas cuando se coadministran con Kaletra. Dado que las concentraciones elevadas de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden causar miopatía, incluyendo rabdomiólisis, la combinación de estas drogas con Kaletra está contraindicada (ver Contraindicaciones). La Atorvastatina es menos dependiente de la CYP3A para su metabolismo. Cuando la Atorvastatina fue administrada concomitantemente con Kaletra, se observó un aumento promedio de 4,7 y 5,9 veces de la C <sub>max</sub> y de AUC de la Atorvastatina respectivamente. Cuando se la utilice con Kaletra, deberá administrarse la dosis más

*M. Blanc*

Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica – Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A

celina.marun@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

*C. Marun*

Dra. Celina Marun  
Directora de Regulatory Affairs – Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina S.A

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366





Clase farmacológica concomitante: Nombre de la droga	Efecto sobre la concentración de Lopinavir o droga concomitante	Comentario clínico
		baja posible. Los resultados de un estudio de interacción con Kaletra y Pravastatina no revelaron una interacción clínicamente significativa. El metabolismo de la Pravastatina y de la Fluvastatina no depende de la CYP3A4, por lo que no se esperan interacciones con Kaletra. Si debiera indicarse un tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se recomienda utilizar Pravastatina o Fluvastatina.
Inmunosupresores: Ciclosporina, Tacrolimus, Sirolimus (Rapamicina)	↑Inmunosupresores	Se recomienda control de las concentraciones terapéuticas de los agentes inmunosupresores cuando se coadministren con KALETRA.
Analgésicos Narcóticos: Metadona*	↓Metadona	Podrá haber necesidad de aumentar la dosis de la Metadona durante el tratamiento concomitante con KALETRA.
Anticonceptivos Orales o parches anticonceptivos: Ethinilestradiol*	↓Ethinilestradiol	Se recomienda emplear medidas anticonceptivas alternativas o adicionales cuando se coadministre KALETRA con anticonceptivos orales o parches anticonceptivos a base de estrógenos.
Productos fitoterapéuticos: Hierba de San Juan	↓Lopinavir / Ritonavir	Los pacientes que reciben Kaletra no deben utilizar concomitantemente productos que contengan la Hierba de San Juan, dado que con esta combinación puede provocar reducción de las concentraciones plasmáticas de Kaletra. Este efecto puede deberse a una inducción de la CYP3A4 y puede resultar en una pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia (Ver Contraindicaciones)

\* Ver Farmacología Clínica por el grado de interacción - Tablas 3 y 4.

**Otras Drogas:**-Los estudios de interacción farmacológica no revelaron interacciones clínicamente significativas entre la Desipramina (prueba de la CYP2D6), el Omeprazol o la Ranitidina.

**Analgésicos: Fentanilo:** Kaletra inhibe la CYP3A4 y, en consecuencia, es probable que aumente las concentraciones plasmáticas de Fentanilo. Se recomienda estrecho monitoreo de los efectos terapéuticos y adversos (Incluyendo depresión respiratoria) cuando se administre Fentanilo concomitantemente con Kaletra.

En base a sus perfiles metabólicos conocidos, no se prevén interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre KALETRA y Fluvastatina, Dapsona, Trimetoprima/Sulfametoxazol, Azitromicina, Eritromicina o Fluconazol, en pacientes con función renal o hepática normal.

El uso combinado de este producto con Blonanserina (Antipsicótico) y con Salmeterol (Beta-bloqueante de acción prolongada) no es recomendado.

**REACCIONES ADVERSAS**

**Adultos:** Efectos Adversos Asociados con el Tratamiento: KALETRA ha sido evaluado en 2154 pacientes infectados con HIV-1 como tratamiento combinado en estudios clínicos de Fase I/II y III. El episodio adverso más comúnmente asociado con la terapéutica con KALETRA fue diarrea, generalmente de severidad leve a moderada. En el Estudio 863, el índice de interrupción del tratamiento randomizado por episodios adversos, incluso muerte, fue de 5,8% en los pacientes tratados con KALETRA y de 4,9% en los tratados con Nelfinavir. En el estudio 418 la incidencia de diarrea fue mayor para KALETRA cápsulas una vez al día comparado con KALETRA cápsulas dos veces al día. Las Tablas 14 (pacientes adultos vírgenes de tratamiento antirretroviral) y 15 (pacientes adultos con experiencia de tratamientos anteriores con antirretrovirales) presentan los episodios clínicos adversos emergentes del tratamiento de severidad moderada a severa informados en ≥2% de los pacientes tratados con la terapéutica combinada con KALETRA durante un período de hasta 48 semanas (Fase III) (Estudios 863, 418 y 730) y un período de hasta 360 semanas (Estudio 720). Para mayor información respecto de eventos adversos potencialmente serios, remitirse a Advertencias y Precauciones.

**Tabla 14 - Porcentaje de pacientes con eventos adversos seleccionados emergentes del tratamiento<sup>1</sup> de intensidad moderada o severa informados en ≥ 2% de pacientes adultos vírgenes de tratamiento antirretroviral**

	Estudio 863 (48 semanas)		Estudio 418 (48 semanas)		Estudio 720 (360 semanas)	Estudio 730 (48 semanas)	
	KALETRA 400/100 mg dos veces/d + d4T + 3TC (N=326)	Nelfinavir 750 mg tres veces/d + d4T + 3TC (N=327)	KALETRA 800/200 mg cápsulas una vez/d + TDF + FTC (N=115)	KALETRA 400/100 mg cápsulas dos veces/d + TDF + FTC (N=75)	KALETRA Dos veces/d + d4T + 3TC (N=100)	KALETRA comprimidos 800/200 mg QD + TDF + FTC (N=333)	KALETRA comprimidos 400/100 mg BID + TDF + FTC (N=331)
Trastornos gastrointestinales							
Distensión Abdominal	0.3%	0.6%	0.9%	0.0%	4.0%	0.3%	0.3%
Dolor Abdominal	4%	3.1%	2.8%	2.7%	11%	0.8%	0.9%
Heces anormales	0.0%	0.3%	0.0%	0.0%	8.0%	0.0%	0.0%
Diarrea	15.6%	17.1%	15.7%	5.3%	28.0%	16.5%	15.1%

*Maplane*

Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A

celina.marun@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

*Marun*

Dra. Celiya Marun  
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina S.A

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366



7615



	Estudio 863 (48 semanas)		Estudio 418 (48 semanas)		Estudio 720 (360 semanas)	Estudio 730 (48 semanas)	
	KALETRA 400/100 mg dos veces/d + d4T + 3TC (N=326)	Nelfinavir 750 mg tres veces/d + d4T + 3TC (N=327)	KALETRA 800/200 mg cápsulas una vez/d + TDF + FTC (N=115)	KALETRA 400/100 mg cápsulas dos veces/d + TDF + FTC (N=75)	KALETRA Dos veces/d + d4T + 3TC (N=100)	KALETRA comprimidos 800/200 mg QD + TDF + FTC (N=333)	KALETRA comprimidos 400/100 mg BID + TDF + FTC (N=331)
Dispepsia	2.1%	0.3%	0.0%	1.3%	6.0%	0.0%	0.0%
Flatulencia	1.5%	1.2%	1.7%	1.3%	4.0%	0.9%	0.6%
Náusea	6.7%	4.6%	8.7%	8.0%	16.0%	7.2%	5.4%
Vómitos	2.5%	2.4%	3.5%	4.0%	6.0%	3.3%	3.9%
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b>							
Astenia	4.0%	3.4%	0.0%	0.0%	9.0%	0.3%	0.3%
Dolor	0.6%	0.0%	0.0%	0.0%	3.0%	0.0%	0.0%
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>							
Cefalea	2.5%	1.8%	2.6%	2.7%	6.0%	1.5%	0.6%
Parestesia	0.9%	0.9%	0.0%	0.0%	2.0%	0.0%	0.0%
<b>Trastornos psiquiátricos</b>							
Insomnio	1.5%	1.2%	0.0%	0.0%	3.0%	1.2%	0.0%
Disminución de la libido	0.3%	0.3%	0.0%	1.3%	2.0%	0.0%	0.3%
Depresión	0.6%	1.5%	1.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
<b>Trastornos vasculares</b>							
Vasodilatación	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	3.0%	0.0%	0.0%
<b>Trastornos de piel y tejido subcutáneo</b>							
Lipodistrofia adquirida	0.6%	0.6%	0.0%	0.0%	12.0%	0.0%	0.0%
Erupción	0.6%	1.5%	0.9%	0.0%	5.0%	0.3%	0.6%
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>							
Mialgia	0.6%	0.9%	0.0%	0.0%	2.0%	0.0%	0.0%
<b>Infecciones e infestaciones</b>							
Bronquitis	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	2.0%	0.0%	0.3%
<b>Trastornos endocrinos</b>							
Hipogonadismo masculino	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	2.1%	0.0%	0.0%
<b>Trastornos metabólico nutricionales</b>							
Anorexia	0.9%	0.3%	0.9%	1.3%	2.0%	0.3%	0.9%
<b>Investigaciones</b>							
Pérdida de peso	0.6%	0.3%	0.0%	0.0%	2.0%	0.0%	0.3%
<b>Trastornos mamarios y del sistema reproductivo</b>							
Amenorrea	0.0%	0.0%	4.5%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%

<sup>1</sup> Incluye los efectos adversos de relación posible o probable con la droga del estudio.

<sup>2</sup> Incluye los datos correspondientes a los efectos adversos referidos en el grupo I (200/100 mg 2 veces/d (N=16) y 400/100 mg 2 veces/d (N=16) y en el grupo II (400/100 mg 2 veces/d (N=35) y 400/200 mg 2 veces/d (N=33). Dentro de estos grupos, la náusea moderada a severa se registró con una relación probable/posible con KALETRA, con una frecuencia mayor, en el grupo tratado con la dosis de 400/200 mg, comparativamente con los verificados en los pacientes tratados con la dosis 400/100 mg en el grupo II

Definiciones: Kaletra = Lopinavir/Ritonavir; d4T = Stavudina; 3TC = Lamivudina; TDF = Tenofovir; FTC = Emtricitabina

**Tabla 15 - Porcentaje de pacientes con eventos adversos seleccionados emergentes del tratamiento<sup>1</sup> de intensidad moderada o severa informados en ≥ 2% de pacientes adultos con experiencia de tratamientos anteriores con antirretrovirales**

	Estudio 888 (48 semanas)		Estudio 957 <sup>2</sup> y Estudio 765 <sup>2</sup> (84-144 semanas)	Estudio 802 (48 semanas)	
	KALETRA 400/100 mg dos veces/d + NVP + NRTI (N=148)	Inhibidor(es) de la Proteasa seleccionado(s) por el investigador + NVP + NRTI (N=140)	KALETRA dos veces/d + NNRTI + NRTI (N=127)	KALETRA 800/200 Una vez/día + NRTIs (N=300)	KALETRA 400/100 Dos veces/día + NRTIs (N=289)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>					
Dolor abdominal	2%	2.1%	3.9%	2.0%	0.3%
Dolor Abdominal Alto	NA	NA	NA	0.7%	2.0%
Heces anormales	0.0%	0.0%	2.4%	0.0%	0.0%
Diarrea	7.4%	9.3%	22.8%	14.0%	11.0%
Disfagia	2.0%	0.7%	0.0%	0.0%	0.0%
Flatulencia	0.7%	2.1%	1.6%	1.0%	1.0%
Náusea	6.8%	16.4%	4.7%	2.7%	7.4%
Vómitos	4.1%	12.1%	1.6%	2.0%	2.7%
<b>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración</b>					
Astenia	2.7%	6.4%	9.4%	0.3%	0.3%
Escalofríos	2.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Fiebre	2.0%	1.4%	1.6%	0.0%	0.3%
Dolor	0.0%	0.0%	3.9%	0.0%	0.0%
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>					
Cefalea	2.0%	2.9%	2.4%	0.3%	0.0%
Parestesia	0.0%	1.4%	2.4%	0.0%	0.0%
<b>Trastornos vasculares</b>					

*Mapiane*

Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A

celina.marun@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentin Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

*Quaracci*

Dra. Celina Marún  
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina S.A

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366





	Estudio 888 (48 semanas)		Estudio 957 <sup>2</sup> y Estudio 765 <sup>2</sup> (84-144 semanas)	Estudio 802 (48 semanas)	
Hipertensión	0.0%	0.0%	2.4%	0.0%	0.0%
<b>Trastornos metabólico nutricionales</b>					
Anorexia	0.7%	2.9%	0.0%	0.0%	0.7%
<b>Investigaciones</b>					
Pérdida de peso	0.0%	1.4%	3.1%	0.3%	0.3%
<b>Trastornos de piel y tejido subcutáneo</b>					
Lipodistrofia adquirida	0.7%	1.4%	6.3%	0.7%	1.0%
Erupción	2.0%	1.4%	6.3%	0.0%	0.0%
<b>Trastornos psiquiátricos</b>					
Insomnio	0.0%	2.1%	2.4%	0%	0.3%
Depresión	0.7%	2.1%	3.1%	0.3%	0%

<sup>1</sup> Incluye los efectos adversos de relación posible o probable con la droga del estudio.

<sup>2</sup> Incluye los datos correspondientes a los efectos adversos experimentados por los pacientes que recibieron 400/100 mg dos veces/d (N=29) o 533/133 mg dos veces/d (N=28), durante 84 semanas. Los pacientes recibieron KALETRA en combinación con NRTI y Efavirenz.

<sup>3</sup> Incluye los datos correspondientes a los efectos adversos experimentados por los pacientes que recibieron 400/100 mg dos veces/d (N=36) o 400/200 mg dos veces/d (N=34), durante 144 semanas. Los pacientes recibieron KALETRA en combinación con NRTI y Nevirapina

Definiciones: Kaletra = Lopinavir/Ritonavir; NVP = Nevirapina; NRTI = Inhibidor Nucleosido de la Transcriptasa Reversa; NNRTI = Inhibidor No Nucleosido de la Transcriptasa Reversa

A continuación se describen por sistema orgánico los episodios adversos emergentes del tratamiento informados en menos del 2% de los pacientes adultos tratados con KALETRA en todos los estudios clínicos de Fase II/III, considerados por lo menos posiblemente relacionados o de relación desconocida con el tratamiento y por lo menos de severidad moderada.

**Infecciones e infestaciones:** Bronconeumonía, celulitis, foliculitis, furunculosis, gastroenteritis, Síndrome Gripal, infección bacteriana, otitis media, absceso perineal, faringitis, rinitis, sialoadenitis, sinusitis e infección viral.

**Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos):** Neoplasias y neoplasia benigna de piel.

**Trastornos del sistema hemolinfático:** Anemia, leucopenia, linfadenopatía, neutropenia y esplenomegalia.

**Trastornos del sistema inmunitario:** Hipersensibilidad al medicamento, hipersensibilidad y síndrome de reconstitución inmune.

**Trastornos endocrinos:** Síndrome de Cushing e hipotiroidismo

**Trastornos metabólicos y nutricionales:** Disminución del apetito, deshidratación, diabetes mellitus, hiperamilasemia, hiperlipasemia, hipovitaminosis, aumento del apetito, acidosis láctica, lipomatosis y obesidad.

**Trastornos psiquiátricos:** Sueños anormales, agitación, ansiedad, apatía, estado confusional, labilidad afectiva, desorientación, cambios de estado de ánimo, nerviosismo y pensamiento anormal.

**Trastornos del sistema nervioso:** Amnesia, trastornos del equilibrio, ataxia, infarto cerebral, convulsión, mareos, discinesia, encefalopatía, trastorno extrapiramidal, parálisis facial, hipertonia, migraña, neuropatía, neuropatía periférica, somnolencia, ageusia, disgeusia, y temblor

**Trastornos oculares:** Trastornos visuales y oculares.

**Trastornos del oído y laberinto:** Hiperacusia, tinnitus y vértigo.

**Trastornos cardíacos:** Angina de pecho, fibrilación auricular, bloqueo auriculo-ventricular, infarto de miocardio, palpitaciones e insuficiencia de la válvula tricúspide.

**Trastornos vasculares:** Trombosis venosa profunda, hipotensión ortostática, tromboflebitis, vena varicosa, y vasculitis.

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:** Asma, tos, disnea y edema pulmonar.

**Trastornos gastrointestinales:** Malestar abdominal, dolor abdominal bajo, constipación, sequedad bucal, duodenitis, enteritis, enterocolitis, enterocolitis hemorrágica, eructación, esofagitis, incontinencia fecal, gastritis, úlcera gástrica, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorroides, ulceración bucal, pancreatitis, periodontitis, hemorragia rectal y esomatitis.

**Trastornos hepatobiliares:** Colangitis, colecistitis, esteatosis hepática, hepatitis, hepatomegalia, ictericia, e hipersensibilidad hepática.

*Mari Blanc*

Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A

celina.marun@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

*Celina Marun*

Dra. Celina Marun  
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina S.A

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366







Trastornos de piel y tejido subcutáneo: Acné, alopecia, dermatitis alérgica, sequedad de piel, eczema, capilaritis idiopática, hiperhidrosis, dermatitis exfoliativa, erupción maculopapular, trastorno ungueal, prurito, seborrea, decoloración cutánea, hipertrofia cutánea, estrías cutáneas, úlceras cutáneas e inflamación facial.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Artralgia, osteoartritis, dolor de espalda, necrosis ósea, artropatías, debilidad muscular y dolor en las extremidades.

Trastornos renales y urinarios: Hematuria, nefrolitiasis, nefritis, anomalía urinaria y olor anormal de la orina.

Trastornos del sistema reproductivo y mamario: trastornos de la eyaculación, agrandamiento mamario, ginecomastia, menorragia y disfunción eréctil.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Dolor de pecho, quiste, interacción medicamentosa, edema, edema facial, hipertrofia, malestar y edema periférico.

Investigaciones: Nivel plasmático de la droga aumentado, disminución de la tolerancia a la glucosa y aumento de peso.

### Anormalidades de Laboratorio

Las Tablas 16 y 17 presentan el porcentaje de pacientes adultos tratados con la terapéutica de combinación que incluyó a KALETRA, y que registraron anomalías de laboratorio de Grado 3-4.

**Tabla 16 - Anormalidades de laboratorio de Grado 3-4 registradas en ≥2% de los pacientes adultos vírgenes de tratamiento antirretroviral**

Variable	Limite <sup>1</sup>	Estudio 863 (48 semanas)		Estudio 418 (48 semanas)		Estudio 720 (360 semanas)	Estudio 730 (48 semanas)	
		KALETRA 400/100 mg dos veces/d + d4T + 3TC (N=326)	Nelfinavir 750 mg tres veces/d + d4T + 3TC (N=327)	KALETRA 800/200 mg una vez/d + TDF+FTC (N=115)	KALETRA 400/100 mg 2 veces/d + TDF+FTC (N=75)	KALETRA 2 veces/d + d4T + 3TC (N=100)	KALETRA-QD + TDF + FTC (N=333)	KALETRA BID + TDF + FTC (N=331)
Química	Alto							
Glucosa	>250 mg/dl	2%	2%	3%	1%	4%	0%	<1%
Acido úrico	>12 mg/dl	2%	2%	0%	3%	5%	<1%	1%
TGO <sup>2</sup>	>180 U/l	2%	4%	5%	3%	10%	1%	2%
TGP <sup>2</sup>	>215 U/l	4%	4%	4%	3%	11%	1%	1%
GGT	>300 U/l	N/A	N/A	N/A	N/A	10%	N/A	N/A
Colesterol total	>300 mg/dl	9%	5%	3%	3%	27%	4%	3%
Triglicéridos	>750 mg/dl	9%	1%	5%	4%	29%	3%	6%
Amilasa	>2xLSN	3%	2%	7%	5%	4%	N/A	N/A
Lipasa	>2xLSN	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	3%	5%
Química	Bajo							
Clearance de Creatinina Calculado	<50 ml/min	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2%	2%
Hematología	Bajo							
Neutrófilos	0.75 x 10 <sup>9</sup> /l	1%	3%	5%	1%	5%	2%	1%

<sup>1</sup> LSN= límite superior del rango normal; N/A = No Aplicable.

<sup>2</sup> El criterio utilizado en el Estudio 730 fue >5xLSN (TGO/TGP).

**Tabla 17- Anormalidades de laboratorio de Grado 3-4 registradas en ≥2% de los pacientes adultos con experiencia de tratamientos anteriores con inhibidores de la proteasa**

Variable	Limite <sup>1</sup>	Estudio 888 (48 semanas)		Estudio 957 <sup>2</sup> y Estudio 765 <sup>2</sup> (84-144 semanas)	Estudio 802 (48 semanas)	
		KALETRA 400/100 mg dos veces/d + NVP + NRTIs (N=148)	Inhibidor(es) de la proteasa seleccionado(s) por investigador + NVP + NRTIs (N=140)	KALETRA dos veces/d + NNRTI + NRTIs (N=127)	KALETRA 800/200 una vez/día + NRTIs (N=300)	KALETRA 400/100 2 veces/día + NRTIs (N=299)
Química	Alto					
Glucosa	>250 mg/dl	1%	2%	5%	2%	2%
Bilirubina total	>3.48 mg/dl	1%	3%	1%	1%	1%
TGO <sup>4</sup>	>180 U/l	5%	11%	8%	3%	2%
TGP <sup>4</sup>	>215 U/l	6%	13%	10%	2%	2%
GGT	>300 U/l	N/A	N/A	29%	N/A	N/A
Colesterol total	>300	20%	21%	39%	6%	7%

*Maplane*

Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A

celina.marun@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

*Quercini*

Dra. Celina Marun  
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina S.A

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366

**Abbott**



Variable	Limite <sup>1</sup>	Estudio 888 (48 semanas)		Estudio 957 <sup>2</sup> y Estudio 765 <sup>3</sup> (84-144 semanas)	Estudio 802 (48 semanas)	
		KALETRA 400/100 mg dos veces/d + NVP + NRTIs (N=148)	Inhibidor(es) de la proteasa seleccionado(s) por investigador + NVP + NRTIs (N=140)	KALETRA dos veces/d + NNRTI + NRTIs (N=127)	KALETRA 800/200 una vez/día + NRTIs (N=300)	KALETRA 400/100 2 veces/día + NRTIs (N=299)
Triglicéridos	mg/dl >750 mg/dl	25%	21%	36%	5%	6%
Amilasa	>2xLSN	4%	8%	8%	4%	4%
Lipasa	>2xLSN	N/A	N/A	N/A	4%	1%
CPK	>4xLSN	N/A	N/A	N/A	4%	5%
Química	Bajo					
Clearance de Creatinina Calculado	<50 ml/min	N/A	N/A	N/A	3%	3%
Fósforo inorgánico	<1.5 mg/dl	1%	0%	2%	1%	<1%
Hematología	Bajo					
Neutrófilos	0.75 x 10 <sup>9</sup> /l	1%	2%	4%	3%	4%
Hemoglobina	<80 g/l	1%	1%	1%	1%	2%

<sup>1</sup> LSN= límite superior del rango normal; N/A = No Aplicable. <sup>2</sup> Incluye datos de eventos adversos de pacientes que recibieron 400/100 mg dos veces/d (N=29) ó 533/133 mg dos veces/d (N=28) durante 84 semanas. Los pacientes recibieron KALETRA en combinación con NRTIs y Efavirenz. <sup>3</sup> Incluye datos de eventos adversos de pacientes que recibieron 400/100 mg dos veces/d (N=36) ó 400/200 mg dos veces/d (N=34) durante 144 semanas. Los pacientes recibieron KALETRA en combinación con NRTIs y Nevirapina. <sup>4</sup> El criterio utilizado en el Estudio 802 fue >5xLSN (TGO/TGP).

**Pacientes Pediátricos: Episodios adversos emergentes durante el tratamiento.** KALETRA ha sido estudiado en 100 pacientes pediátricos de 6 meses a 12 años de edad. El perfil de episodios adversos observado durante un estudio clínico fue similar al de los pacientes adultos. Durante el estudio clínico 940 en pacientes pediátricos tratados con un régimen combinado que incluyó KALETRA durante un período de hasta 48 semanas, los episodios adversos más comúnmente informados relacionados con la droga, de distintos grados de intensidad, fueron disgeusia, vómitos y diarrea. Un total de 8 niños presentó episodios adversos de intensidad moderada o severa, al menos posiblemente relacionados con KALETRA. El único episodio adverso clínico relacionado con la droga de intensidad moderada a severa observado en ≥2% de los niños incluidos en el estudio fue erupción (informada en un 3%). La Tabla 18 presenta el porcentaje de pacientes pediátricos tratados con la terapéutica combinada con KALETRA que registraron anomalías de laboratorio de Grado 3-4.

**Tabla 18- Anormalidades de laboratorio de Grado 3-4 registradas en > 2% de pacientes pediátricos**

Variable	Limite	KALETRA dos veces por día +RTIs (N=100)
<b>Química</b>	<b>Alto</b>	
Sodio	>149 mEq/l	3%
Bilirrubina total	>2,9 veces LSN	3%
TGO/AST	>180 U/l	8%
TGP/ALT	>215 U/l	7%
Colesterol Total	>300 mg/dl	3%
Amilasa	>2,5 veces LSN	7% <sup>2</sup>
<b>Química</b>	<b>Bajo</b>	
Sodio	<130 mEq/l	3%
<b>Hematología</b>	<b>Bajo</b>	
Recuento Plaquetario	<50 x 10 <sup>9</sup> /l	4%
Neutrófilos	<0,40 x 10 <sup>9</sup> /l	2%

<sup>1</sup> LSN = límite superior del rango normal. <sup>2</sup> Pacientes con amilasa grado 3 a 4 confirmada por elevaciones de la amilasa pancreática.

**Experiencia post marketing:** Se ha reportado hepatitis, Síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme y bradiarritmia en pacientes bajo tratamiento con KALETRA.

**SOBREDOSIS**

La experiencia de toxicidad aguda con KALETRA en seres humanos es limitada. El tratamiento de la sobredosis con KALETRA deberá consistir en medidas generales de apoyo, incluyendo monitoreo de los signos vitales y observación del estado clínico del paciente. No existe ningún antídoto específico para la sobredosis con KALETRA. Si estuviera indicado, se deberá proceder a la eliminación de la droga no absorbida mediante emesis o lavado gástrico. Para ayudar a eliminar la droga no absorbida también podrá administrarse carbón activado. Debido a que KALETRA se une extensamente a las proteínas, es improbable que la diálisis resulte beneficiosa para extraer cantidades significativas de la droga.

*Mapleane*

Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A

*Celina Marín*

Dra. Celina Marín  
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina S.A

celina.marun@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366





La solución oral (Elixir) de KALETRA contiene 42,4% de alcohol (v/v). La ingestión accidental del producto por un niño de corta edad podría provocar intoxicación significativa asociada con el alcohol.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse las 24 horas del día en Argentina con los Centros de Toxicología:

- ▶ Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Ciudad de Buenos Aires Teléfono: (011) 4962-6666/2247
- ▶ Hospital A. Posadas – Ciudad de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4654-6648 / 4658-7777
- ▶ Hospital de Niños Pedro Elizalde – Ciudad de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4300-2115
- ▶ Hospital de Niños Sor María Ludovica – La Plata – Teléfono: (0221) 451-5555
- ▶ Sanatorio de Niños – Rosario – Teléfono: (0341)-448-0202
- ▶ Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.
- ▶ Uruguay: En caso de sobredosis accidental, consultar en Uruguay al Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT) Hospital de Clínicas- Av Italia –Tel \* 1722- Montevideo

### INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Se deberá informar a los pacientes que las disminuciones plasmáticas sostenidas del ARN HIV han sido asociadas con un menor riesgo de progresión del SIDA y muerte. Deberá mantenerse a los pacientes bajo estrecha vigilancia médica durante el tratamiento con KALETRA. Los pacientes deberán tomar KALETRA y demás antirretrovirales concomitantes todos los días según la indicación del médico. KALETRA debe ser siempre empleado en combinación con otros agentes antirretrovirales. Los pacientes no deberán modificar la dosis ni suspender el tratamiento sin consultar antes con el médico. En caso de que el paciente omitiera tomar una dosis, deberá tomarla tan pronto como le sea posible y luego seguir con el esquema normal de administración. Sin embargo, cuando se saltee una dosis, el paciente no deberá duplicar la siguiente.

Se deberá informar a los pacientes que KALETRA no es una cura para la infección por HIV y que pueden continuar adquiriendo infecciones oportunistas y otras complicaciones asociadas con la infección por HIV. Aún no se conocen los efectos a largo plazo de KALETRA. Se deberá informar a los pacientes que hasta el momento no existen datos que demuestren que el tratamiento con KALETRA reduzca el riesgo de transmisión del HIV a otros a través del contacto sexual.

KALETRA puede interactuar con algunas drogas; por lo tanto, los pacientes deberán informar al médico si están tomando otros medicamentos recetados, de venta libre o derivados de hierbas, especialmente hierba de San Juan.

KALETRA comprimidos recubiertos puede ser tomado simultáneamente con Didanosina sin haber ingerido alimentos. Aquellos pacientes que estén tomando Didanosina deberán tomarla 1 hora antes ó 2 horas después de KALETRA Solución Oral y Cápsulas.

Se deberá informar a los pacientes tratados con Sildenafil, Tadalafil o Vardenafil que pueden presentar mayor riesgo de manifestar efectos adversos asociados con el Sildenafil, tales como hipotensión, alteraciones visuales y erección sostenida y, por lo tanto, ante cualquier síntoma deberán comunicarse inmediatamente con el médico.

Deberá recomendarse a las pacientes que estén tomando anticonceptivos hormonales a base de estrógenos que adopten métodos anticonceptivos adicionales o alternativos durante el tratamiento con KALETRA. KALETRA comprimidos recubiertos puede ser tomado con las comidas o alejado de las mismas. KALETRA Solución Oral y Cápsulas deberá tomarse junto con las comidas para aumentar su absorción. Se deberá advertir a los pacientes que puede producirse una redistribución o acumulación de la grasa corporal en pacientes tratados con antirretrovirales, y que hasta el presente no se conoce la causa ni los efectos a largo plazo de estas alteraciones sobre la salud.

### PRESENTACION

**KALETRA Comprimidos recubiertos:** KALETRA comprimidos recubiertos se presenta como comprimidos recubiertos de color amarillo, ovalados, que llevan impreso el logotipo de la compañía, conteniendo 200 mg de Lopinavir y 50 mg de Ritonavir. Cada envase contiene 120 comprimidos recubiertos. KALETRA Comprimidos recubiertos 100/25 se presenta como comprimidos recubiertos de color amarillo pálido, ovalados, que llevan impreso el logotipo de la compañía, conteniendo 100 mg de Lopinavir y 25 mg de Ritonavir. Cada envase contiene 60 comprimidos recubiertos.

Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica – Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A

celina.marun@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Dra. Celina Marún  
Directora de Regulatory Affairs – Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina S.A

Tel: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366



**KALETRA Solución Oral (Elixir):** KALETRA solución oral (Elixir) es un líquido de color amarillo claro a anaranjado. KALETRA se presenta en frascos de dosis múltiples conteniendo 160 ml, junto con un vasito dosificador graduado.

**KALETRA Cápsulas blandas de gelatina:** Las cápsulas blandas de gelatina de KALETRA son de color anaranjado. KALETRA cápsulas blandas de gelatina se presenta en frascos conteniendo 180 cápsulas blandas de gelatina.

**CONSERVACION**

Conservar KALETRA comprimidos recubiertos a 20-25°C, con desvíos permitidos hasta un rango de 15-30°C. Se recomienda evitar la exposición de este producto en condiciones de humedad elevada, fuera del envase original, durante más de 2 semanas.

Conservar KALETRA Solución Oral y Cápsulas a 2°C a 8°C hasta su expendio. Evitar el calor excesivo. Conservar en lugar seco, evitar temperaturas extremas y la exposición a la luz.

Recomendaciones para el paciente: Las cápsulas blandas de gelatina y la solución oral de KALETRA conservadas en la heladera se mantienen estables hasta la fecha de vencimiento impresa en la etiqueta. Si se conserva a temperatura ambiente hasta 25°C, las cápsulas blandas de gelatina y la solución oral deberán consumirse dentro de los 2 meses.

**MANTENER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 49278.

Cápsulas blandas de gelatina fabricadas por Catalent Pharma Solutions, 27-25 Scherer Drive, St Petesburg, FL 33716, USA para Abbott Laboratories, North Chicago, IL 60064, USA - Comprimidos recubiertos elaborados por Abbott Laboratories GmbH KG., Knollstraße 50, 67061 Ludwigshafen - República Federal de Alemania. Acondicionado en Abbott Laboratories Ltd., UK - Solución oral fabricada y acondicionada por Abbott Laboratories North Chicago, Illinois, USA.

Importado y distribuido por Abbott Laboratories Argentina S.A. Ing. E. Butty 240, Piso 13 (C1001AFB), Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Planta Industrial: Avda. Valentín Vergara 7989 (B1891EUE) Ingeniero Allan, Partido de Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires - Director Técnico: Mónica E. Yoshida- Farmacéutica

Fecha de última revisión: Setiembre 2010

Dra. María Alejandra Blanc  
Farmacéutica - Co-Directora Técnica  
Abbott Laboratories Argentina S.A

celina.marun@abbott.com  
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989  
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Dra. Celina Marun  
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada  
Abbott Laboratories Argentina S.A

Tel.: 54 11 4229 4245  
Fax: 54 11 4229 4366

