

INHIBIDORS DE LA PROTEASA (IP)

Lopinavir/ritonavir

Kaletra® Cada càpsula tova conté 133,3 mg de lopinavir coformulat amb 33,3 mg de ritonavir com a potenciador farmacocinètic.

Cada 5 ml de Kaletra® solució oral conté 400 mg de lopinavir coformulat amb 100 mg de ritonavir com a potenciador farmacocinètic.

Posologia

Adults i adolescents: la dosi recomanada és de tres càpsules, dues vegades al dia, administrades amb els aliments. La solució oral està disponible per a aquells pacients que presenten dificultat a l'empassar, en aquest cas la dosi recomanada de Kaletra® solució és de 5 ml (400 mg/100 mg), dues vegades al dia, administrada amb aliments.

Pediatria (nens majors de 2 anys): la dosi recomanada de Kaletra® càpsules amb una àrea de superfície corporal (ASC) d'1,3 m² o més, és de 3 càpsules dues vegades al dia, administrades amb els aliments. Per als nens amb una ASC < 1,3 m² es recomana utilitzar Kaletra® solució oral, amb una dosi de 230/57,5 mg/m² dues vegades al dia, preses amb els aliments, fins a un màxim de 400/100 mg dues vegades al dia. Kaletra® no es recomana en nens menors de 2 anys ja que hi ha dades limitades de seguretat i eficàcia.

Farmacocinètica

La CE₅₀ antiviral de lopinavir *in vitro* és aproximadament 10 vegades menor que la del ritonavir, per tant, l'activitat del Kaletra® és deguda al lopinavir. No ha estat establerta la biodisponibilitat absoluta de lopinavir coformulat amb ritonavir en humans. S'ha demostrat que Kaletra® càpsules toves i líquid són bioequivalents en condicions de no dejú (aliments amb un contingut de greix moderat). En equilibri estacionari, lopinavir es lliga aproximadament en un 98-99 % a proteïnes plasmàtiques. Lopinavir s'uneix principalment a la glicoproteïna alfa-1 àcid (AAG) i amb menys afinitat a l'albumina. Lopinavir es metabolitza extensament pel sistema hepàtic del citocrom P-450. El ritonavir inhibeix el metabolisme del lopinavir i per tant augmenta els nivells plasmàtics de lopinavir.

Precaucions

Cal evitar l'administració de Kaletra® en dones embarassades i durant la lactància. Kaletra® solució oral està contraindicada en nens menors de 2 anys, en embarassades, en pacients amb deteriorament renal o hepàtic i en pacients amb una disminució de la capacitat per metabolitzar el propilenglicol a causa de les potencials reaccions adverses (convulsions, taquicàrdia, hiperosmolaritat, acidosi làctica, toxicitat renal i hemòlisi). En pacients amb deteriorament hepàtic no es pot recomanar una dosi específica, ja que s'espera un augment de les concentracions plasmàtiques.

Com que lopinavir i ritonavir es lliguen altament a les proteïnes plasmàtiques, és poc probable que s'elimini significativament per hemodiàlisi o diàlisi peritoneal. Cal tenir una precaució especial en pacients amb insuficiència hepàtica, hemofília, pancreatitis, hiperglucèmia i en pacients amb alteracions i valors inicials alts de lípids.

Efectes adversos

Les reaccions adverses més freqüents (>2 %) en els adults són: diarrea (>14 %), nàusees (6 %), vòmits (2 %), dolor abdominal (2,5 %), astènia (4 %) i cefalea (3 %). Altres menys freqüents (1-2 %) són erupcions, femtes anormals i insomni. Més rares (<1 %): anèmia, leucopènia i limfadenopatia, síndrome de Cushing o hipotiroïdisme, acidosi làctica, pèrdua de pes, hipertensió, palpitations i tromboflebitis.

En nens majors de 2 anys l'única reacció adversa d'intensitat moderada o greu >2 % fou l'erupció. En l'1 % es van comunicar reaccions al·lèrgiques, estrenyiment, sequedat de pell, febre, hepatomegàlia, alteració del gust i vòmit.

Interaccions

No administrar conjuntament amb:

- Medicaments l'aclariment dels quals depèn en gran mesura del CYP3A i per als quals les concentracions altes en plasma estan associades amb esdeveniments greus i/o que suposen una amenaça greu per a la vida: astemizol, terfenadina, midazolam, triazolam, cisaprida, pimozida i alcaloides ergotamítics.
- Flecaïnida i propafenona, també a causa de la inhibició *in vitro* CYPD6.

- Inhibidors HMG-CoA reductasa: no està recomanat l'ús concomitant de Kaletra® amb lovastatina o simvastatina pel risc de miopatia inclosa rabdomiòlisi. Cal tenir precaució i considerar una disminució de la dosi amb atorvastatina.
- Rifampicina no s'ha d'utilitzar amb Kaletra® ja que pot produir una gran disminució de les concentracions de lopinavir.
- *Hypericum perforatum* (herba de Sant Joan) ja que pot produir una pèrdua de l'efecte terapèutic i el desenvolupament de resistències al disminuir la concentració de Kaletra®.
- Ciclosporina i tacròlimus: en poden augmentar les concentracions a l'administrar amb Kaletra®; es recomana un control més freqüent de les concentracions.
- Ketoconazol i itraconazol: Kaletra® en pot augmentar les concentracions.
- Claritromicina: cal tenir precaució en pacients amb deteriorament renal o hepàtic.
- Metadona: s'ha demostrat que Kaletra® en pot disminuir les concentracions.

Cal tenir una precaució especial a l'administrar Kaletra® amb:

- Sildenafil, ja que pot augmentar les reaccions adverses del sildenafil incloent hipotensió, síncope, canvis visuals i erecció prolongada.
- Medicaments que indueixen prolongació de l'interval QT com: clorfenamina, quinidina, eritromicina, claritromicina.
- Rifabutina: es recomana una reducció del 75 % de la dosi de rifabutina, per un augment en la seva concentració.
- Anticonceptius orals: en el cas d'administrar amb Kaletra® pot produir-se una disminució dels nivells d'etinilestradiol, per tant, si fos necessari, s'haurien d'utilitzar mitjans anticonceptius addicionals.
- Antiarrítmics (beperidil, lidocaïna sistèmica i quinidina): les concentracions poden augmentar a l'administrar amb Kaletra®.
- Anticoagulants: es recomana el control de la relació normalitzada internacional (INR), ja que les concentracions poden estar afectades.
- Anticonvulsius (fenobarbital, fenitoïna, carbamazepina) indueixen el CYP3A4 i poden disminuir les concentracions de lopinavir.
- Bloquejants dihidropiridínic dels canals del Ca²⁺ (felodipina, nifedipina, nicardipina): Kaletra® en pot augmentar les concentracions.

Conservació

Cal emmagatzemar el fàrmac en l'envàs original ben tancat. S'han de conservar les càpsules toves i la solució oral entre 2-8 °C (nevera). El període de validesa és 18 mesos. Cal protegir de la calor excessiva. Si es manté fora de la nevera, cal no conservar-lo a més de 25 °C i no utilitzar-lo després de 42 dies (6 setmanes). Es recomana escriure la data en què l'envàs s'ha tret de la nevera.

Nuri Quer Margall

Servei de Farmàcia

Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta

Bibliografia

- ¹ Abbott Laboratoires. Kaletra (lopinavir-ritonavir) package insert. North Chicago, IL; 2000.
- ² Fitxa tècnica Kaletra®. Lab. Abbot.
- ³ Drugdex® System. Drug Evaluations. Micromedex® Healthcare Series Vol. 115 (expires 03/2003).
- ⁴ Salas A., Puigventós F., Boronat A. Lopinavir/ritonavir. Informe para la comisión de Infecciones del Hospital Universitario Son Dureta (Palma de Mallorca) 7/03/2002.
- ⁵ Base de datos del medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (<http://www.portalfarma.com/home.nsf>) (consulta: 19/12/02).