

Rungis, le 18 août 2006

Courrier destiné aux pharmaciens (hospitaliers et de ville) et aux prescripteurs

Objet : - **AMM de KALETRA 200mg/50mg, comprimé pelliculé (nouvelle forme pharmaceutique) et substitution progressive de la forme comprimé pelliculé à la forme capsule molle**

- **Risque de confusion entre les deux formes pharmaceutiques**

Cher Confrère,

Les Laboratoires ABBOTT France, en accord avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) souhaitent vous informer de l'octroi de l'Autorisation de Mise sur le Marché de **KALETRA 200mg/50mg, comprimé pelliculé (lopinavir/ritonavir), nouvelle forme pharmaceutique** qui remplacera progressivement la forme capsule molle actuelle dosée à 133,3mg/33,3mg. Les principales différences entre les formes capsule molle et comprimé pelliculé de KALETRA sont les suivantes :

- Chez l'adulte et l'adolescent, la posologie quotidienne recommandée de la nouvelle forme pharmaceutique est de **deux comprimés, deux fois par jour** (au lieu de trois capsules molles, deux fois par jour).
- Les comprimés pelliculés de KALETRA peuvent être pris **au cours ou en dehors des repas** (alors que les capsules molles doivent être administrées au cours des repas).
- Les comprimés pelliculés de KALETRA ne nécessitent **pas de précaution particulière de conservation**, il n'est donc pas nécessaire de les conserver au réfrigérateur (alors que les capsules molles doivent être conservées au réfrigérateur).

Un tableau présentant les principales différences entre la capsule molle et le comprimé pelliculé est présenté en annexe 1.

Risque de confusion et de surdosage

Dès le mois de septembre 2006, les comprimés pelliculés de KALETRA (200mg/50mg) se substitueront progressivement aux capsules molles (133,3mg/33,3mg) avec une conversion complète de la forme capsule en la forme comprimé au plus tard fin août 2007. Pendant cette période de transition au cours de laquelle les formes capsules molles et comprimés seront simultanément disponibles, **un risque de confusion portant sur le nombre d'unités de prise est possible ce qui pourrait engendrer un surdosage.**

C'est pourquoi, les Laboratoires ABBOTT France élaborent un guide d'information qui sera mis à la disposition des professionnels de santé et destiné aux patients.

.../...

Les comprimés pelliculés et les capsules molles de KALETRA ne doivent pas être co-administrés.

KALETRA 80mg/20mg, solution buvable reste disponible en particulier pour le traitement des enfants; elle permet d'administrer le plus précisément la dose préconisée en fonction de la surface corporelle.

Recommandations pour la prescription de KALETRA 200mg/50mg, comprimé pelliculé

Toute nouvelle prescription de traitement avec KALETRA devra se faire avec la forme comprimé et ce dès le mois de septembre 2006, date de mise à disposition de cette forme.

Il est recommandé de libeller la prescription de KALETRA 200mg/50mg, comprimé pelliculé de la façon suivante :

KALETRA 200/50 mg, deux comprimés, deux fois par jour.

Pendant la période de transition, les deux formes pharmaceutiques seront simultanément disponibles.

Il est donc recommandé aux prescripteurs de mentionner clairement sur l'ordonnance KALETRA 200mg/50mg, deux comprimés deux fois par jour ou, le cas échéant KALETRA 133,3mg/33,3mg, trois capsules deux fois par jour afin d'éviter le risque d'erreur lors de la prescription et de la dispensation.

Vous trouverez les mentions légales de KALETRA 200mg/50mg, comprimé pelliculé en annexe 2.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps : www.afssaps.sante.fr ou dans les premières pages du dictionnaire Vidal).

Pour toute question ou information complémentaire, nous vous prions de bien vouloir contacter le Service d'information médicale au numéro suivant : 01 45 60 24 74.

Nous vous prions d'agréer, Cher Confrère, l'expression de nos sentiments confraternels.

Gérard GOLDFARB
Directeur Médical

Paul-Louis GAYREL
Pharmacien Responsable

ANNEXE 1

Principales différences entre les capsules molles et les nouveaux comprimés pelliculés de KALETRA

	KALETRA 133,3mg/33,3mg capsule molle	KALETRA 200mg/50mg, comprimé pelliculé
Indication thérapeutique	Traitement des adultes et des enfants âgés de plus de deux ans infectés par le VIH-1 en association avec d'autres antirétroviraux.* *Se référer aux mentions légales en annexe 2.	
Posologie recommandée chez l'adulte et l'adolescent	Trois capsules, deux fois par jour.	Deux comprimés, deux fois par jour.
Effet de l'alimentation	A prendre au cours des repas.	Peut être pris indépendamment des repas.
Administration conjointe à l'éfavirenz, la névirapine, l'amprénavir ou le nelfinavir	<p><u>Efavirenz, Névirapine</u> : une augmentation de la posologie à quatre capsules, deux fois par jour doit être envisagée avec l'éfavirenz et peut l'être avec la névirapine.</p> <p><u>Amprénavir et nelfinavir</u> : une augmentation de la dose peut être nécessaire et nécessite une étroite surveillance.</p>	L'administration conjointe de ces médicaments avec KALETRA 200mg/50mg comprimé pelliculé (deux comprimés, deux fois par jour) n'est pas recommandée. Si ces associations sont indiquées au plan clinique, une augmentation de la posologie à trois comprimés, deux fois par jour peut être envisagée avec une étroite surveillance de la tolérance.
Précautions particulières de conservation	Les capsules molles doivent être conservées entre + 2°C et + 8°C (au réfrigérateur). Si elles sont placées en dehors du réfrigérateur, elles peuvent être conservées pendant 42 jours à une température ne dépassant pas 25°C. Les capsules molles ou la solution buvable conservées au réfrigérateur restent stables jusqu'à la date de péremption imprimée sur l'étiquette de l'étui extérieur et du flacon.	Pas de précaution particulière de conservation. Il n'est pas nécessaire de conserver les comprimés au réfrigérateur.
Illustration	 <p>Couleur : orange. Marquage : "logo Abbott" et PK.</p>	 <p>Couleur : jaune. Marquage : "logo Abbott" et KA.</p>

ANNEXE 2

Mentions légales Kaletra® 200 mg/50 mg, comprimé pelliculé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Kaletra 200 mg/50 mg, comprimé pelliculé.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé de Kaletra contient 200 mg de lopinavir associés à 50 mg de ritonavir qui agit en potentialisant la pharmacocinétique du lopinavir.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique Liste des excipients.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé jaune avec un embossage du [logo ABBOTT] et de « KA ».

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Kaletra est indiqué pour le traitement des adultes et des enfants âgés de plus de deux ans infectés par le VIH-1 en association avec d'autres antirétroviraux.

L'expérience clinique de Kaletra est issue principalement de son utilisation chez les patients naïfs de traitement antirétroviral. Les données disponibles chez les patients multi-traités par des inhibiteurs de protéase sont limitées. Il existe peu de données sur le traitement de sauvetage chez les patients qui ont présenté un échec au traitement par Kaletra.

Chez les patients infectés par le VIH-1 et déjà traités par des inhibiteurs de protéase, le recours au Kaletra devrait être basé sur les résultats des tests individuels de résistance virale et sur l'historique du traitement des patients (voir rubriques 4.4 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Kaletra doit être prescrit par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Chez l'adulte et l'adolescent : la posologie recommandée de Kaletra comprimé est de deux comprimés dosés à 200/50 mg, deux fois par jour, administrés au cours ou en dehors d'un repas. Kaletra comprimé doit être avalé en entier sans être ni mâché, ni coupé, ni broyé. La solution buvable est disponible pour les patients présentant des difficultés à avaler. Coût du traitement journalier : 17,13 € (4 comprimés pelliculés).

Chez l'enfant (âgé de 2 ans et plus) : la posologie adulte de Kaletra comprimé (400/100 mg, deux fois par jour) peut être utilisée chez les enfants pesant 40 kg ou plus ou ayant une surface corporelle (SC)* de plus de 1,3 m². Pour les enfants de moins de 40 kg ou de surface corporelle de moins de 1,3 m², veuillez vous reporter au RCP de Kaletra solution buvable.

* La surface corporelle peut être calculée grâce à l'équation suivante :

$$SC (m^2) = \sqrt{[taille (cm) \times poids (kg) / 3600]}$$

Enfants de moins de 2 ans : l'usage de Kaletra n'est pas recommandé chez les enfants de moins de deux ans en raison des données limitées de sécurité et d'efficacité (voir rubrique 5.1).

Insuffisance hépatique : chez les patients infectés par le VIH présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, une augmentation de 30 % de l'exposition au lopinavir a été observée, cependant un retentissement clinique n'est pas attendu (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Kaletra ne doit pas être administré à ces patients (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale : aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux. La prudence est recommandée lorsque Kaletra est utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.

Patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Kaletra contient du lopinavir et du ritonavir qui sont tous deux des inhibiteurs de l'isoforme CYP3A du cytochrome P450. Kaletra ne doit pas être associé aux médicaments dont le métabolisme est fortement dépendant de l'isoforme CYP3A et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des effets indésirables graves ou engageant le pronostic vital. Ces médicaments sont notamment l'astémizole, la terféndine, le midazolam, le triazolam, le cisapride, le pimozide, l'amiodarone, les alcaloïdes de l'ergot de seigle (par ex : l'ergotamine, la dihydroergotamine, l'ergonovine et la méthylergonovine).

Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) ne doivent pas être utilisées en association avec le lopinavir et le ritonavir en raison du risque de diminution des concentrations plasmatiques et de réduction de l'activité clinique du lopinavir et du ritonavir (voir rubrique 4.5).

La rifampicine ne doit pas être associée à Kaletra car cette co-administration peut entraîner des diminutions importantes des concentrations de lopinavir qui peuvent diminuer significativement l'efficacité du lopinavir (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Patients présentant des pathologies associées

Maladie hépatique :

La tolérance et l'efficacité de Kaletra n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique. Kaletra est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des événements indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces médicaments.

Les patients ayant des troubles pré-existants de la fonction hépatique, y compris une hépatite chronique active ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.

Maladie rénale :

La clairance rénale du ritonavir et du lopinavir étant négligeable, des augmentations des concentrations plasmatiques ne sont pas susceptibles d'être observées chez les patients insuffisants rénaux. Le lopinavir et le ritonavir étant fortement liés aux protéines plasmatiques, il est improbable que ces médicaments soient éliminés par hémodialyse ou dialyse péritonéale.

Hémophilie :

Des cas d'augmentation de saignements comprenant des hématomes cutanés spontanés et des hémarthroses ont été signalés chez des patients hémophiles de type A et B traités avec des inhibiteurs de protéase. Une quantité supplémentaire de facteur VIII a été administrée à certains patients. Dans plus de la moitié des cas rapportés, il a été possible de poursuivre le traitement avec les inhibiteurs de protéase ou de le ré-initier s'il avait été interrompu. Une relation causale a été évoquée, bien que le mécanisme d'action n'ait pas été élucidé. Les patients hémophiles doivent par conséquent être informés de la possibilité d'augmentation des saignements.

Augmentation de la lipidémie

Le traitement par Kaletra a entraîné des augmentations, parfois importantes, de la concentration du cholestérol total et des triglycérides. Les dosages des triglycérides et du cholestérol doivent être réalisés avant l'initiation d'un traitement par Kaletra et à des intervalles réguliers pendant le traitement. Une attention particulière doit être portée aux patients dont les valeurs basales sont élevées et présentant des antécédents de troubles du métabolisme lipidique. Des troubles du métabolisme lipidique doivent être traités si nécessaire (voir rubrique 4.5 pour des informations complémentaires sur les interactions potentielles avec les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase).

Pancréatites

Des cas de pancréatite ont été rapportés chez des patients recevant Kaletra, dont certains présentaient une hypertriglycéridémie. Dans la plupart des cas les patients avaient des antécédents de pancréatites et/ou recevaient un autre traitement contenant des médicaments connus pour développer des pancréatites. Une augmentation importante des triglycérides est un facteur de risque pour le développement d'une pancréatite. Les patients à un stade avancé de l'infection par le VIH sont susceptibles de développer une élévation des triglycérides et une pancréatite.

La pancréatite doit être envisagée si des symptômes cliniques (nausées, vomissements, douleurs abdominales) ou des anomalies biologiques (telles qu'une augmentation de l'amylase ou de la lipase sérique) évocateurs d'une pancréatite surviennent. Les patients qui manifestent ces signes ou symptômes doivent être surveillés et le traitement par Kaletra doit être arrêté si le diagnostic de pancréatite est posé (voir rubrique 4.8).

Hyperglycémie

Des cas de survenue de diabète sucré, d'hyperglycémie et de décompensation de diabète sucré ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de protéase. Chez certains de ces patients, les hyperglycémies ont été sévères et associées dans certains cas à une acido-cétose. De nombreux patients présentaient des pathologies associées, dont certaines nécessitaient un traitement par des médicaments susceptibles de provoquer un diabète sucré ou une hyperglycémie.

Redistribution de la masse grasse corporelle et troubles métaboliques

Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés, chez les patients infectés par le VIH, à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie). Les conséquences à long terme de ces événements ne sont actuellement pas connues. Le mécanisme à l'origine de ces anomalies n'est pas complètement élucidé. L'hypothèse d'une relation entre la lipomatose viscérale et les inhibiteurs de protéase (IP) d'une part, et lipoatrophie et inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) d'autre part, a été émise. Le risque de lipodystrophie est majoré par des facteurs individuels tels qu'un âge avancé et par des facteurs liés au traitement, tels qu'une plus longue durée du traitement antirétroviral avec les anomalies métaboliques qui lui sont associées. L'examen clinique doit comporter une évaluation des signes physiques de redistribution des graisses. Une attention particulière devra être portée aux dosages effectués à jeun des lipides plasmatiques et de la glycémie. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en clinique de manière appropriée (voir rubrique 4.8).

Syndrôme de Restauration Immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux.

Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis carinii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire.

Interactions médicamenteuses

Kaletra contient du lopinavir et du ritonavir, qui sont tous deux des inhibiteurs de l'isoforme CYP3A du cytochrome P450. Kaletra est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments principalement métabolisés par l'isoforme CYP3A. Ces augmentations des concentrations plasmatiques des médicaments associés peuvent accroître ou prolonger leurs effets thérapeutiques ou indésirables (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Une surveillance particulière doit être mise en œuvre lors de la prescription de sildénafil chez les patients traités par Kaletra. L'administration concomitante de Kaletra et de sildénafil peut entraîner une augmentation substantielle des concentrations plasmatiques de sildénafil avec une augmentation des effets secondaires associés au sildénafil tels qu'une hypotension, une syncope, des troubles de la vision et une érection prolongée (voir rubrique 4.5).

Comme les métabolismes de la simvastatine et de la lovastatine, inhibiteurs de la HMG CoA réductase sont fortement dépendants de l'isoforme CYP3A, l'administration concomitante de Kaletra et de simvastatine ou de lovastatine n'est pas recommandée en raison du risque accru de myopathie voire de rhabdomyolyse. Lorsque Kaletra est administré avec l'atorvastatine, métabolisé à degré moindre par l'isoforme CYP3A4, la prudence est également recommandée et des réductions posologiques doivent être envisagées. Si un traitement par un inhibiteur de la HMG CoA réductase est indiqué, la pravastatine ou la fluvastatine sont recommandées (voir rubrique 4.5).

Une surveillance particulière doit être mise en œuvre lors de la prescription de Kaletra avec des médicaments connus pour induire une prolongation de l'espace QT comme la chlorphéniramine, les quinidiniques, l'érythromycine, la clarithromycine. En effet, Kaletra peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments co-administrés ce qui peut provoquer une augmentation des effets indésirables cardiaques associés. Des événements cardiaques ont été rapportés avec Kaletra au cours des études précliniques ; à ce jour les effets cardiaques potentiels de Kaletra ne peuvent pas être exclus (voir rubriques 4.8 et 5.3).

La rifampicine ne doit pas être associée à Kaletra compte tenu des diminutions importantes potentielles des concentrations plasmatiques de lopinavir qui peuvent diminuer significativement l'efficacité du lopinavir (voir rubriques 4.3 et 4.5).

L'association de Kaletra comprimés (400/100 mg) à l'éfavirenz, la névirapine, le nelfinavir et l'amprénavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5). Si l'association de ces médicaments à Kaletra comprimé est indiquée au plan clinique, une augmentation de la posologie à 600/150 mg de Kaletra comprimé, deux fois par jour, peut être envisagée. Toutefois, comme la tolérance des posologies élevées de Kaletra n'a pas été établie, celle-ci doit être étroitement surveillée lorsque Kaletra comprimé est administré à la posologie de 600/150 mg deux fois par jour (voir rubrique 4.5).

Contraceptifs oraux : les concentrations d'éthinyl-estradiol pouvant être réduites quand les contraceptifs oraux estrogéniques sont associés à Kaletra, des mesures contraceptives alternatives ou supplémentaires doivent être prises (voir rubrique 4.5).

Autres

Kaletra ne guérit pas de l'infection par le VIH ni du SIDA. Il ne réduit pas le risque de transmission du virus VIH par contacts sexuels ou par contamination sanguine. Les précautions adaptées doivent être prises. Les personnes traitées par Kaletra peuvent encore développer des infections ou autres maladies associées à l'infection par le VIH ou au SIDA.

L'utilisation concomitante de Kaletra et de fluticasone, ou d'autres glucocorticoïdes métabolisés par le CYP3A4, n'est pas recommandée, à moins que le bénéfice attendu pour le patient ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie, tels qu'un syndrome de Cushing ou une inhibition de la fonction surrénalienne (voir rubrique 4.5).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Kaletra contient du lopinavir et du ritonavir qui sont tous deux des inhibiteurs de l'isoforme CYP3A du cytochrome P450 *in vitro*. La co-administration de Kaletra et des médicaments principalement métabolisés par l'isoforme CYP3A peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments associés, ce qui est susceptible d'augmenter ou de prolonger leurs effets thérapeutiques et leurs effets indésirables. Kaletra n'inhibe pas les isoformes CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 ou CYP1A2 aux concentrations thérapeutiques (voir rubrique 4.3).

Il a été observé que Kaletra induit son propre métabolisme *in vivo* et qu'il augmente la biotransformation de certains médicaments métabolisés par le système enzymatique du cytochrome P450 et par glucuronocjugaison. Cela peut se traduire par des baisses des concentrations plasmatiques et une diminution de l'efficacité des médicaments associés.

Les médicaments spécifiquement contre-indiqués, en raison de l'importance attendue de leur interaction et de la possibilité de survenue d'effets indésirables graves, sont présentés dans la rubrique 4.3.

Toutes les études d'interaction, en l'absence d'indication contraire, ont été réalisées avec Kaletra capsules molles qui produit une exposition au lopinavir d'environ 20 % inférieure à celle produite par les comprimés.

Médicaments antirétroviraux

Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INTI) :

Stavudine et lamivudine : au cours des essais cliniques, aucune modification du profil pharmacocinétique du lopinavir n'a été observée lorsque Kaletra a été administré seul ou en association avec la stavudine ou la lamivudine.

Didanosine : il est recommandé d'administrer à jeun la didanosine, par conséquent la didanosine peut être associée à Kaletra comprimé en dehors des repas.

Zidovudine et abacavir : Kaletra a un effet inducteur sur la glucuronocjugaison, par conséquent Kaletra peut diminuer les concentrations plasmatiques de zidovudine et d'abacavir. La pertinence clinique de cette interaction potentielle est inconnue.

Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INNTI) :

Dans une étude conduite chez des volontaires sains pour évaluer les interactions entre Kaletra comprimé (400/100 mg, deux fois par jour) et éfavirenz (600 mg une fois par jour), l'éfavirenz a entraîné une diminution des concentrations de lopinavir de 30 à 40 %. Par conséquent, l'association des comprimés de Kaletra 400/100 mg à l'éfavirenz n'est pas recommandée car elle pourrait exposer les patients à des concentrations de lopinavir infra-thérapeutiques. Lorsque les posologies de Kaletra comprimé, associé à l'éfavirenz (600 mg une fois par jour), ont été augmentées à 600/150 mg deux fois par jour, les concentrations du lopinavir ont augmenté de 28 à 44 % et celles du ritonavir de 62 à 95 % par comparaison à Kaletra comprimé administré seul aux posologies de 400/100 mg, deux fois par jour. Comme la tolérance des expositions élevées au lopinavir n'a pas été établie, la tolérance de l'association de Kaletra comprimés 600/150 mg et d'éfavirenz doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).

Des interactions pharmacocinétiques similaires sont attendues lors de l'association de Kaletra comprimé à l'INNTI névirapine et aux inhibiteurs de protéase nelfinavir et amprénavir. Les mêmes recommandations de surveillance s'appliquent à ces associations.

Association à d'autres inhibiteurs de la protéase du VIH (IP) :

Kaletra (400/100 mg deux fois par jour) a été étudié en association à des posologies réduites d'amprénavir, d'indinavir, de nelfinavir et de saquinavir, par rapport aux doses thérapeutiques de chaque inhibiteur de la protéase du VIH en l'absence d'association au ritonavir, au cours d'études cliniques contrôlées, à l'état d'équilibre, chez des volontaires sains. Des comparaisons aux données publiées de pharmacocinétiques avec les schémas posologiques d'amprénavir et de saquinavir potentialisés par le ritonavir sont également décrites. De plus, l'effet de ritonavir supplémentaire sur le profil pharmacocinétique du lopinavir est discuté. Il faut noter que les comparaisons aux données historiques obtenues avec les schémas posologiques d'inhibiteurs de protéase potentialisés au ritonavir doivent être interprétées avec prudence (voir détails des associations ci-dessous). Les posologies recommandées d'inhibiteurs de protéase associés à Kaletra, au regard de la tolérance et de l'efficacité n'ont pas été établies. Par conséquent, l'association de Kaletra avec les autres inhibiteurs de protéase nécessite une étroite surveillance.

Amprénavir : voir recommandations décrites pour l'association Kaletra comprimé et éfavirenz.

Indinavir : l'association d'indinavir 600 mg deux fois par jour à Kaletra produit des ASC similaires d'indinavir, des C_{min} supérieures (de 3,5 fois) et des C_{max} inférieures en comparaison à l'administration d'indinavir seul à la posologie de 800 mg trois fois par jour.

De plus, en comparaison aux données historiques obtenues pour Kaletra administré seul, les concentrations de lopinavir ne semblent pas être affectées lorsque ces deux spécialités, Kaletra et indinavir, sont associées.

Nelfinavir : voir recommandations décrites pour l'association Kaletra comprimé et éfavirenz.

Saquinavir : l'association de saquinavir 800 mg deux fois par jour à Kaletra produit une augmentation de 9,6 fois de l'ASC par rapport au saquinavir, administré seul, à la posologie de 1200 mg trois fois par jour.

L'association de saquinavir 800 mg deux fois par jour à Kaletra se traduit par une augmentation de l'ASC de saquinavir d'environ 30 % en comparaison à l'association saquinavir/ritonavir 1000/100 mg deux fois par jour, et produit une exposition similaire à celle rapportée après l'administration de saquinavir/ritonavir 400/400 mg deux fois par jour.

Lorsque saquinavir à la posologie de 1200 mg deux fois par jour est associé à Kaletra, aucune augmentation supplémentaire n'a été notée. De plus, en comparaison aux données historiques obtenues pour Kaletra administré seul, les concentrations de lopinavir ne semblent pas être affectées lorsque les deux spécialités, Kaletra et saquinavir, sont associées.

Ritonavir : Kaletra associé à une dose supplémentaire de ritonavir de 100 mg deux fois par jour entraîne une augmentation de 33 % de l'ASC du lopinavir et une augmentation de 64 % de la C_{min} par rapport à l'administration de Kaletra seul.

Autres médicaments :

Antiarythmiques (bépridil, lidocaïne [voie systémique], quinidine) : les concentrations de ces médicaments peuvent être augmentées en cas d'association avec Kaletra. Des précautions d'emploi doivent être observées et la surveillance des concentrations thérapeutiques est recommandée, si possible.

Anticoagulants : les concentrations de warfarine peuvent être modifiées en cas de co-administration avec Kaletra. Il est recommandé de surveiller l'I.N.R. (International Normalised Ratio).

Anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine) : ces médicaments induisent l'isoforme CYP3A4 et peuvent entraîner des diminutions des concentrations plasmatiques du lopinavir.

Inhibiteurs calciques dihydropyridiniques (par ex. féléodipine, nifédipine, nicardipine) : les concentrations plasmatiques de ces médicaments peuvent être augmentées par Kaletra.

Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase : les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase dont le métabolisme est hautement dépendant de l'isoforme CYP3A4, comme la lovastatine et la simvastatine, sont susceptibles d'avoir des concentrations plasmatiques fortement augmentées en cas de co-administration avec Kaletra. Les augmentations des concentrations plasmatiques des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase pouvant provoquer des myopathies voire des rhabdomyolyses, l'association de ces médicaments avec Kaletra n'est pas recommandée. Le métabolisme de l'atorvastatine est moins dépendant de l'isoforme CYP3A4. Quand l'atorvastatine a été associée à Kaletra, des augmentations moyennes de 4,7 fois et de 5,9 fois respectivement de la C_{max} et de l'ASC de l'atorvastatine ont été observées. En cas d'administration avec Kaletra, la dose la plus faible possible d'atorvastatine doit être administrée.

Les résultats d'une étude d'interaction entre Kaletra et la pravastatine n'ont révélé aucune modification ayant une pertinence clinique. Les métabolismes de la pravastatine et de la fluvastatine ne sont pas dépendants de l'isoforme CYP3A4, et des interactions médicamenteuses ne sont pas attendues avec Kaletra. Si un traitement avec un inhibiteur de la HMG-CoA réductase est indiqué, la pravastatine ou la fluvastatine sont recommandées.

Dexaméthasone : elle peut induire l'isoforme CYP3A4 et peut diminuer les concentrations plasmatiques de lopinavir.

Sildénafil : l'administration concomitante d'une dose unique de 100 mg de sildénafil avec 500 mg de ritonavir deux fois par jour à l'équilibre a entraîné une augmentation de 1000 % de l'ASC du sildénafil. Compte tenu de ces informations, l'administration concomitante de sildénafil et de Kaletra n'est pas recommandée et en aucun cas la posologie initiale de sildénafil ne doit dépasser 25 mg toutes les 48 heures (voir rubrique 4.4).

Ciclosporine, sirolimus (rapamycine) et tacrolimus : leurs concentrations peuvent augmenter en cas de co-administration avec Kaletra. Il est recommandé de surveiller plus fréquemment les concentrations thérapeutiques jusqu'à ce que les concentrations plasmatiques de ces substances soient stabilisées.

Kétoconazole et itraconazole : leurs concentrations plasmatiques peuvent être augmentées en cas d'association au Kaletra. Les posologies élevées de kétoconazole et d'itraconazole (> 200 mg/jour) ne sont pas recommandées.

Clarithromycine : en cas de co-administration avec Kaletra, des augmentations modérées de l'ASC de la clarithromycine sont attendues. Des diminutions de la posologie de la clarithromycine doivent être envisagées chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique (voir rubrique 4.4).

Méthadone : il a été démontré que Kaletra diminue les concentrations plasmatiques de la méthadone. La surveillance des concentrations plasmatiques de la méthadone est recommandée.

Contraceptifs oraux : les concentrations d'éthinyl-estradiol pouvant être réduites quand les contraceptifs oraux estrogéniques sont associés à Kaletra, des mesures contraceptives alternatives ou supplémentaires doivent être prises.

Rifabutine : quand la rifabutine et Kaletra sont associés pendant 10 jours, les C_{max} et l'ASC de la rifabutine (et de son métabolite actif 25-O-désacétyl) ont été augmentées respectivement de 3,5 et 5,7 fois. Sur la base de ces informations, une diminution de 75 % de la posologie de la rifabutine (c'est-à-dire 150 mg un jour sur deux ou 3 fois par semaine) est recommandée en cas d'association avec Kaletra. Une réduction supplémentaire peut être nécessaire.

Rifampicine : en raison du risque de diminution importante des concentrations de lopinavir, la rifampicine ne doit pas être associée au Kaletra (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Millepertuis (*Hypericum perforatum*) : Les concentrations sériques de lopinavir et de ritonavir peuvent être diminuées par l'usage concomitant de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*). Ceci est dû à l'induction par le millepertuis d'enzymes métabolisant le médicament. Par conséquent, les préparations à base de plantes contenant du millepertuis ne doivent pas être associées à Kaletra. Si un patient prend déjà du millepertuis, la prise du millepertuis doit être arrêtée et la charge virale doit être contrôlée si possible. Les concentrations de lopinavir et de ritonavir peuvent augmenter à l'arrêt du millepertuis. Un ajustement posologique de Kaletra peut être nécessaire. L'effet inducteur peut persister durant au moins 2 semaines après l'arrêt du traitement à base de millepertuis (voir rubrique 4.3).

Propionate de fluticasone (interaction avec le ritonavir) : dans une étude clinique conduite chez des sujets sains, au cours de laquelle le ritonavir sous forme de capsules a été administré à la posologie de 100 mg deux fois par jour en association avec 50 µg de propionate de fluticasone par voie nasale (4 fois par jour) pendant sept jours, les taux plasmatiques de propionate de fluticasone ont augmenté significativement, alors que les taux de cortisol endogène ont diminué d'environ 86 % (intervalle de confiance à 90% : 82 à 89%). Des effets plus importants sont attendus lorsque le propionate de fluticasone est inhalé. Des effets systémiques liés à la corticothérapie tels qu'un syndrome de Cushing ou une inhibition de la fonction surrénalienne ont été rapportés chez des patients recevant le ritonavir associé au propionate de fluticasone inhalé ou administré par voie nasale ; ces effets pourraient également survenir avec d'autres corticostéroïdes métabolisés par le CYP450 3A comme le budénoside. Par conséquent, l'administration concomitante de Kaletra et de ces glucocorticoïdes n'est pas recommandée, à moins que le bénéfice attendu pour le patient ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie (voir rubrique 4.4). Dans ce cas, une réduction des doses de glucocorticoïdes ou le passage à un glucocorticoïde qui n'est pas un substrat du CYP3A4 (par exemple la béclo méthasone) devra être envisagé et s'accompagner d'une surveillance étroite des effets locaux et systémiques. De plus, lors de l'arrêt des glucocorticoïdes, la diminution progressive de la posologie devra être réalisée sur une période plus longue. Les effets de l'exposition systémique élevée du fluticasone sur les taux plasmatiques de ritonavir ne sont pas encore connus.

En tenant compte des profils pharmacocinétiques respectifs des médicaments, des interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes ne sont pas attendues entre Kaletra et la fluvastatine, la dapsone, le triméthoprime/sulfaméthoxazole, l'azithromycine ou le fluconazole.

4.6 Grossesse et allaitement

Aucune donnée n'est disponible sur l'administration de Kaletra chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont mis en évidence des anomalies de la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. Kaletra ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes sauf en cas de nécessité. Les études réalisées chez les rats ont montré que le lopinavir est excrété dans le lait. Le passage éventuel de ce médicament dans le lait maternel est inconnu. Les femmes infectées par le VIH ne doivent pas allaiter leurs enfants pour éviter la transmission du VIH.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets de Kaletra sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

La tolérance de Kaletra a été évaluée au cours d'essais cliniques de phase II et III chez 612 patients, parmi lesquels 442 ont reçu une posologie de 400/100 mg deux fois par jour. Dans certaines études, Kaletra était associé à l'éfavirenz ou à la névirapine.

La diarrhée a été l'effet indésirable le plus fréquemment associé au traitement par Kaletra, généralement de sévérité légère à modérée.

L'arrêt du traitement suite à des effets indésirables s'est produit chez 4,5 % (des patients naïfs) et 9 % (des patients pré-traités) sur une période de 48 semaines.

Il est important de noter que des cas de pancréatites ont été rapportés chez les patients traités par Kaletra, parmi lesquels certains présentaient une hypertriglycéridémie. De plus, de rares augmentations de l'intervalle PR ont été rapportées pendant le traitement par Kaletra (voir rubrique 4.4: paragraphe pancréatites et augmentation de la lipidémie).

Une augmentation des CPK, des myalgies, des myosites et rarement des rhabdomyolyses ont été rapportées avec les inhibiteurs de protéase, et particulièrement en association avec les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés, chez les patients infectés par le VIH, à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie), incluant une perte du tissu adipeux sous-cutané périphérique et facial, une augmentation de la masse grasse intra-abdominale et viscérale, une hypertrophie mammaire et une accumulation de la masse grasse au niveau rétro cervical (bosse de bison).

Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés à des anomalies métaboliques telles que des hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, résistance à l'insuline, hyperglycémie et hyperlactatémie (voir rubrique 4.4).

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire (voir rubrique 4.4).

Adultes

Effets indésirables :

Les effets indésirables suivants d'intensité modérée à sévère, avec une imputabilité probable ou possible à Kaletra, ont été rapportés. Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classe /organe.

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de sévérité : très fréquents (> 1/10), fréquents (> 1/100, < 1/10), peu fréquents (> 1/1000, < 1/100).

<u>Effets indésirables rapportés chez les adultes au cours des études cliniques</u>		
Infections et infestations	Peu fréquents	Otite moyenne, bronchite, sinusite, furonculose, infection bactérienne, infection virale
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)	Peu fréquents	Neoplasme cutané bénin, kyste
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquents	Anémie, leucopénie et lymphadénopathie
Affections endocriniennes	Peu fréquents	Hypogonadisme mâle, syndrome de Cushing, hypothyroïdisme
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquents	Avitaminose, déshydratation, œdème, augmentation de l'appétit, acidose lactique, obésité, anorexie, diabète sucré, hyperglycémie, hypocholestérolémie
Affections psychiatriques	Fréquents	Insomnie
	Peu fréquents	Rêves anormaux, agitation, anxiété, confusion, dépression, dyskinésie, labilité émotionnelle, diminution de la libido, nervosité, pensée incohérente
Affections du système nerveux	Fréquents	Céphalée
	Peu fréquents	Vertige, amnésie, ataxie, encéphalopathie, paralysie faciale, hypertonie, neuropathie, paresthésie, névrite périphérique, somnolence, tremblement, agueusie, trouble du goût, migraine, syndrome extrapyramidal
Affections oculaires	Peu fréquents	Trouble de la vision, trouble oculaire
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquents	Acouphène
Affections cardiaques	Peu fréquents	Palpitation, œdème pulmonaire, infarctus du myocarde ¹
Affections vasculaires	Peu fréquents	Hypertension, thrombophlébite, vascularité, varice, thrombose veineuse profonde, troubles vasculaires
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquents	Dyspnée, rhinite, augmentation de la toux
Affections gastro-intestinales	Très fréquents	Diarrhée
	Fréquents	Nausée, vomissement, douleur abdominale, selles anormales, dyspepsie, flatulence, trouble gastro-intestinal
	Peu fréquents	Augmentation du périmètre abdominal, constipation, bouche sèche, dysphagie, entérocolite, éructation, œsophagite, incontinence fécale, gastrite, gastroentérite, colites hémorragiques, ulcérations de la bouche, pancréatite*, sialadénite, stomatite, stomatite ulcéreuse, périodontite
Affections hépatobiliaires	Peu fréquents	Cholécystite, hépatite, hépatomégalie, dépôt de lipides au niveau hépatique, sensibilité hépatique

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquents	Eruption cutanée, lipodystrophie
	Peu fréquents	Alopécie, peau sèche, eczéma, dermatite exfoliante, éruption maculopapulaire, anomalie unguéale, prurit, séborrhée, décoloration cutanée, ulcération cutanée, œdème facial, acné, transpiration, vergetures
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquents	Arthralgie, arthrose, myalgie, douleur dorsale, troubles articulaires
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquents	Calculs rénaux, urines anormales, albuminurie, hypercalcinurie, néphrites, hyperuricémie
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquents	Troubles de l'éjaculation, aménorrhée, augmentation du tour de poitrine, gynécomastie, impuissance, ménorragie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquents	Asthénie
	Peu fréquents	Douleur thoracique, douleur substernale, frissons, fièvre, syndrome grippal, malaise, douleur, œdème périphérique, interactions médicamenteuses
Investigations	Très fréquents (Grade 3 ou 4)	Augmentation des triglycérides, augmentation du cholestérol total, augmentation des γ GT
	Fréquents (Grade 3 ou 4)	Hyperglycémie, hyperamylasémie, augmentation des SGOT/ASAT, augmentation des SGPT/ALAT, anomalie des tests de la fonction hépatique
	Peu fréquents	Diminution de la tolérance au glucose, prise et perte de poids, hyperbilirubinémie, perturbation des niveaux hormonaux, anomalie des tests biologiques

¹ cet événement a eu une issue fatale.

*voir rubrique 4.4. : pancréatites et lipides

Enfants

Chez les enfants de deux ans et plus, le profil de tolérance est similaire à celui observé chez les adultes.

<u>Effets indésirables rapportés chez les enfants au cours des études cliniques</u>		
Infections et infestations	Fréquents	Infection virale
Affections du système nerveux	Fréquents	Trouble du goût
Affections gastro-intestinales	Fréquents	Constipation, vomissement, pancréatite*
Affections hépatobiliaires	Fréquents	Hépatomégalie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquents	Eruption cutanée, peau sèche
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquents	Fièvre
Investigations	Fréquents (Grade 3 ou 4)	Augmentation du temps de céphaline activé, hypoglobulinémie, numération plaquettaire basse, hypernatrémie, hyperkaliémie, hypercalcémie, hyperbilirubinémie, augmentation des SGOT/ASAT, SGPT/ALAT, augmentation du cholestérol total, hyperamylasémie, hyperuricémie, hyponatrémie, hypokaliémie, hypocalcémie, neutropénie

*voir rubrique 4.4. : pancréatites et lipides

Expérience après commercialisation

Des cas d'hépatite, et de rares cas d'ictères, ont été rapportés chez des patients traités par Kaletra en présence ou absence de facteurs de risque identifiables d'hépatite.

4.9 Surdosage

L'expérience chez l'homme de surdosage aigu avec Kaletra est limitée.

Les signes de toxicité observés chez les chiens comprennent une salivation, des vomissements, des diarrhées et/ou des selles anormales. Les signes de toxicité observés chez les souris, les rats, les chiens comprennent une diminution de l'activité, une ataxie, une émaciation, une déshydratation, des tremblements.

Il n'existe pas d'antidote spécifique de Kaletra. Le traitement du surdosage est symptomatique et nécessite la surveillance des fonctions vitales et de l'état clinique du patient. L'élimination de la substance active non absorbée pourra être réalisée, le cas échéant, par un lavage gastrique ou en administrant des émétiques. L'administration de charbon activé peut également être utilisée pour aider l'élimination de la substance non absorbée. Kaletra étant fortement lié aux protéines plasmatiques, l'intérêt de la dialyse pour éliminer une quantité significative de substance active est improbable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiviral, code ATC : J05AE06

Mécanisme d'action : le lopinavir est responsable de l'activité antivirale de Kaletra. L'inhibition des protéases du VIH-1 et du VIH-2 rend l'enzyme incapable de synthétiser le précurseur polyprotéique gag-pol, ce qui entraîne la production de particules VIH immatures et incapables d'initier de nouveaux cycles infectieux.

Activité antivirale *in vitro* : l'activité antivirale *in vitro* du lopinavir contre des isolats cliniques ou des souches virales de laboratoire a été testée respectivement sur des lignées sévèrement infectées de cellules lymphoblastiques et de lymphocytes circulants. En l'absence de sérum humain, la valeur moyenne de la Concentration Efficace₅₀ (CE₅₀) sérique inhibant 50 % de la réplication virale de 5 souches virales de laboratoire différentes du VIH-1 a été de 19 nM. En l'absence et en présence de 50 % de sérum humain, la valeur moyenne de la CE₅₀ sérique du lopinavir inhibant la réplication virale de 50 % des souches de VIH₁ dans les cellules MT₄ a été respectivement de 17 nM et de 102 nM. En l'absence de sérum humain, la valeur moyenne de la CE₅₀ du lopinavir pour les isolats cliniques a été de 6,5 nM.

Résistance

Les souches de VIH-1 de sensibilité diminuée au lopinavir ont été sélectionnées *in vitro*. Ces souches ont été exposées *in vitro* au lopinavir seul et à l'association lopinavir + ritonavir avec des ratios de concentrations correspondant aux rapports des concentrations plasmatiques observés durant un traitement par Kaletra. L'analyse phénotypique et génotypique de ces souches montre que la présence de ritonavir à ces niveaux de concentrations ne contribue pas de façon détectable à la sélection de virus résistants au lopinavir. L'analyse phénotypique *in vitro* de la résistance croisée entre le lopinavir et les autres inhibiteurs de protéase suggère qu'une diminution de la sensibilité au lopinavir est étroitement corrélée à une diminution de la sensibilité au ritonavir et à l'indinavir, mais n'est pas étroitement corrélée à une diminution de la sensibilité à l'amprénavir, au saquinavir ou au nelfinavir.

Analyse de la sensibilité génotypique des souches virales de sensibilité phénotypique diminuée au lopinavir, sélectionnées par les autres inhibiteurs de protéase. L'activité antivirale du lopinavir *in vitro* sur 112 isolats cliniques de patients en échec d'une monothérapie ou d'un traitement avec une ou plusieurs antiprotéases a été évaluée. Dans cet échantillon, les mutations suivantes du gène de la protéase du VIH ont été associées à une réduction *in vitro* de la sensibilité au lopinavir : L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V et L90V. La médiane de la CE₅₀ du lopinavir pour ces isolats présentant de 0 à 3, de 4 à 5, de 6 à 7 et de 8 à 10 mutations sur les positions des acides aminés citées précédemment, a été respectivement de 0,8 ; 2,7 ; 13,5 et 44,0 fois supérieure à la CE₅₀ pour le virus de type sauvage. Les 16 souches virales ayant montré une modification supérieure à 20 fois de leur sensibilité comportaient toutes des mutations au niveau des positions 10, 54, 63 et 82 et/ou 84. De plus, une médiane de 3 mutations a été observée au niveau des acides aminés positionnés en 20, 24, 53, 71 et 90.

Activité antivirale de Kaletra chez les patients en échec d'un traitement par un inhibiteur de protéase. La diminution de la sensibilité *in vitro* au lopinavir a été évaluée en relation avec la réponse virologique à un traitement par Kaletra, en se référant aux résultats initiaux de l'analyse génotypique et phénotypique, chez 56 patients en multi-échec d'antiprotéases. La CE₅₀ du lopinavir pour les 56 souches virales initiales isolées a été de 0,6 à 96 fois supérieure à la CE₅₀ pour le virus VIH de type sauvage. Après 48 semaines de traitement avec Kaletra, l'éfavirenz et des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, une charge virale ≤ 400 copies/ml a été observée chez 93 % (25/27), 73 % (11/15), et 25 % (2/8) des patients avec respectivement une réduction de la sensibilité initiale au lopinavir, < à 10 fois, de 10 à 40 fois, et de plus de 40 fois. De plus, une réponse virologique a été observée chez 91 % (21/23), 71% (15/21) et 33 % (2/6) des patients qui présentaient respectivement de 0 à 5, de 6 à 7, et de 8 à 10 mutations aux positions précédemment citées sur le gène de la protéase du VIH, associées à une réduction de la sensibilité au lopinavir. Ces patients n'ayant pas été préalablement exposés ni au Kaletra ni à l'éfavirenz, une partie de la réponse virologique peut être attribuée à l'activité antivirale de l'éfavirenz, particulièrement pour les patients présentant des virus hautement résistants au lopinavir. Cette étude ne comprenait pas de groupe témoin dans lequel les patients ne recevaient pas Kaletra.

Sélection de la résistance virale pendant un traitement par Kaletra. Au cours des études de phase II, menées chez 227 patients naïfs et prétraités par des inhibiteurs de protéase, des isolats cliniques de 4 patients qui présentaient une charge virale détectable (> 400 copies/ml) après un traitement par Kaletra ≥12 semaines montraient une diminution significative de la sensibilité au lopinavir en comparaison aux isolats initiaux. La valeur moyenne de la CE₅₀ pour les isolats initiaux a été de 2 à 8 fois (de 0,7 à 5,2 fois) supérieure à la CE₅₀ pour les virus VIH de type sauvage et chacun des 4 isolats comportait quatre mutations ou plus au niveau de la protéase du VIH, associées à une résistance aux inhibiteurs de protéase. Après un traitement par Kaletra de 4 patients, la valeur moyenne CE₅₀ du lopinavir a augmenté de 55 fois (de 9,4 à 99 fois), par rapport à celle du virus de type sauvage, et 2 à 3 mutations supplémentaires au niveau des acides-aminoés, en position 10, 24, 33, 46, 54, 63, 71 et/ou 82 ont été observées.

Dans l'étude de phase II (M 97-720) à 204 semaines de traitement, l'analyse génotypique des isolats cliniques a été réalisée chez 11 des 16 patients ayant une charge virale supérieure à 400 copies /ml, aucune mutation primaire sur le site actif de la protéase (au niveau des acides aminés en position 8,30,32,36,47,48,50,82,84,et 90), ni de résistance phénotypique aux inhibiteurs de protéase n'ont été mises en évidence.

Résistance croisée : A ce stade du développement, peu d'informations sont disponibles sur la résistance croisée des virus sélectionnés pendant un traitement par Kaletra. Les isolats des 4 patients précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de protéase, ayant développé une augmentation de la résistance phénotypique au cours du traitement par Kaletra sont restés stables ou ont développé une résistance croisée au ritonavir, à l'indinavir et au nelfinavir. Chacun des virus mutés, est resté totalement sensible ou a développé une sensibilité sensiblement diminuée à l'amprénavir (jusqu'à un facteur de 8,6 contre un facteur de 99 pour la résistance au lopinavir). Les isolats mutés, de deux des patients qui n'ont reçu aucun traitement antérieur par le saquinavir ont gardé une sensibilité totale au saquinavir.

Données de pharmacodynamie clinique

Les effets de Kaletra (en association avec d'autres médicaments antirétroviraux) sur les marqueurs biologiques (charge virale et taux de CD₄), ont été étudiés au cours d'un essai clinique contrôlé d'une durée de 48 semaines, ainsi qu'au cours d'essais supplémentaires de 204 semaines.

Chez l'adulte

Patients naïfs de tout traitement antirétroviral

L'étude M98-863 est une étude randomisée en double aveugle menée chez 653 patients naïfs de traitement antirétroviral recevant Kaletra (400/100 mg, deux fois par jour) ou nelfinavir (750 mg trois fois par jour) en association à des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. En tenant compte de l'analyse en intention de traiter où les patients ayant des valeurs manquantes ont été considérés en échec, la proportion de patients présentant une charge virale < 400 copies/ml à 48 semaines de traitement était de 75 % dans le bras Kaletra et de 63 % dans le bras nelfinavir. La valeur initiale moyenne du taux de CD₄ était de 259 cellules/mm³ (de 2 à 949 cellules/mm³) et la valeur moyenne initiale de la charge virale était de 4,9 log₁₀ copies/ml (de 2,6 à 6,8 log₁₀ copies/ml). A 48 semaines de traitement, la proportion de patients, avec une charge virale < 50 copies/ml a été de 67% dans le bras Kaletra et de 52 % dans le bras nelfinavir. Les augmentations moyennes du taux de CD₄ par rapport aux valeurs initiales ont été de 207 cellules/mm³ dans le bras Kaletra et de 195 cellules/mm³ dans le bras nelfinavir. Au cours de ces 48 semaines de traitement, le nombre de patients ayant une charge virale inférieure à 50 copies/ml, a été supérieur dans le bras Kaletra par rapport au bras nelfinavir, avec une différence statistiquement significative.

Le maintien de la réponse virologique de Kaletra (en association avec la lamivudine et la stavudine) a également été observé au cours d'une étude de phase II (M97-720) pendant 204 semaines de traitement.

A 204 semaines de traitement, la proportion de patients avec une charge virale inférieure à 400 et < 50- copies/ml a été de 71 % et < 70%- [n=100, 40 patients ont reçu la posologie recommandée de Kaletra pendant la totalité des 204 semaines], et l'augmentation moyenne du nombre des CD₄ a été de 440 cellules /mm³. Vingt-huit patients (28%) ont arrêté l'étude, parmi lesquels neuf (9%) arrêts sont dus à des effets indésirables et un (1%) à un décès.

Patients prétraités par des antirétroviraux

L'étude M97-765 est une étude randomisée, en double aveugle, évaluant Kaletra à deux posologies

(400/100 mg et 400/200 mg, deux fois par jour) en association à la névirapine (200 mg, deux fois par jour) et deux inhibiteurs de la transcriptase inverse chez 70 patients prétraités par un seul inhibiteur de protéase et naïfs aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. La médiane du taux initial de CD₄ était de 349 cellules/mm³ (de 72 à 807 cellules / mm³) et la médiane de la charge virale de 4,0 log₁₀ copies/ml (de 2,9 à 5,8 log₁₀ copies/ml). En analyse en intention de traiter où les patients avec des valeurs manquantes ont été considérés comme étant en échec thérapeutique, la proportion de patients avec une charge virale < 400 (< 50) copies/ml à 24 semaines était de 75 % (58 %) et l'augmentation moyenne des taux de CD₄ par rapport à la valeur initiale était de 174 cellules/mm³ pour les 36 patients ayant reçu Kaletra à la dose de 400/100 mg.

L'étude M98-957 est une étude randomisée en ouvert évaluant le traitement par Kaletra à deux posologies (400/100 mg et 533/133 mg, deux fois par jour) associé à l'éfavirenz (600 mg une fois par jour) et des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse chez 57 patients prétraités par plusieurs inhibiteurs de protéase et naïfs d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. Entre la semaine 24 et la semaine 48, les patients randomisés à la posologie 400 mg/100 mg ont été convertis à la posologie 533 mg/133 mg. La médiane du taux initial de CD₄ était de 220 cellules/mm³ (de 13 à 1030 cellules/mm³). En analyse en intention de traiter de l'ensemble des deux groupes posologiques (n=57), où les patients avec des valeurs manquantes ont été considérés comme étant en échec thérapeutique, la proportion de patients avec une charge virale < 400 copies/ml à 48 semaines était de 65 % et l'augmentation moyenne des taux de CD₄ par rapport à la valeur initiale était de 94 cellules/mm³.

Chez l'enfant

L'étude M98-940 est une étude en ouvert réalisée chez 100 enfants avec la forme liquide de Kaletra dont 44 % des patients sont naïfs et 56 % prétraités. Tous les patients étaient naïfs aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. Les patients ont été randomisés et répartis dans deux groupes recevant soit 230 mg de lopinavir/57,5 mg de ritonavir par m² de surface corporelle ou 300 mg de lopinavir/75 mg de ritonavir par m² de surface corporelle. Les patients naïfs ont également reçu des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. Les patients prétraités ont reçu de la névirapine et jusqu'à 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. La sécurité, l'efficacité et le profil pharmacocinétique des deux schémas posologiques ont été évalués après 3 semaines de traitement pour chaque patient. Par la suite, tous les patients ont continué avec une posologie de 300/75 mg par m² de surface corporelle. Les patients présentaient un âge moyen de 5 ans (de 6 mois à 12 ans), 14 patients avaient moins de 2 ans et 6 patients un an ou moins. La valeur moyenne du taux initial de CD₄ était de 838 cellules/mm³ et la charge virale plasmatique avait une valeur moyenne de 4,7 log₁₀ copies/ml. Au cours des 48 semaines de traitement, la proportion de patients avec une charge virale < 400 copies/ml était de 84 % pour les patients naïfs d'antirétroviraux et 75 % pour les patients prétraités et les augmentations moyennes des taux de CD₄ par rapport à la valeur initiale étaient respectivement de 404 cellules/mm³ et de 284 cellules/mm³.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du lopinavir associé au ritonavir ont été évaluées chez des adultes volontaires sains et chez des patients infectés par le VIH ; aucune différence significative n'a été observée entre les 2 groupes. Le lopinavir est essentiellement métabolisé par l'isoforme CYP3A. Le ritonavir inhibe le métabolisme du lopinavir, et augmente donc les concentrations plasmatiques du lopinavir. Au cours des essais cliniques, l'administration de Kaletra à la posologie de 400/100 mg deux fois par jour, chez les patients infectés par le VIH, permet d'obtenir des concentrations moyennes de lopinavir à l'état d'équilibre de 15 à 20 fois supérieures à celles du ritonavir. Les taux plasmatiques de ritonavir représentent moins de 7 % de ceux obtenus après une dose de ritonavir de 600 mg deux fois/jour. La CE₅₀ antivirale *in vitro* du lopinavir est environ 10 fois inférieure à celle du ritonavir. L'activité antivirale de Kaletra est, par conséquent, due au lopinavir.

Absorption : plusieurs doses de Kaletra de 400/100 mg deux fois par jour pendant 3 à 4 semaines et sans restriction alimentaire ont produit un pic plasmatique moyen \pm SD (C_{max}) de $9,6 \pm 4,4$ $\mu\text{g/ml}$, atteint approximativement 4 heures après l'administration. A l'état d'équilibre, les concentrations moyennes avant la prise du matin étaient de $5,5 \pm 4,0$ $\mu\text{g/ml}$. L'ASC du lopinavir sur un intervalle de 12 heures présentait une valeur moyenne de $82,8 \pm 44,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. La biodisponibilité absolue du lopinavir associée au ritonavir n'a pas été établie chez l'homme.

Effets de l'alimentation sur l'absorption orale : une administration d'une dose unique de Kaletra comprimé à la posologie de 400/100 mg, au cours d'un repas hyperlipidique (872 kcal, composé de 56% de lipides) n'a entraîné aucune modification significative ni de la C_{max} ni de l'ASC par comparaison aux valeurs obtenues après une administration à jeun. Par conséquent Kaletra comprimé peut être administré au cours ou en dehors des repas. Kaletra comprimé a également montré une moindre variabilité pharmacocinétique quel que soit le régime alimentaire par comparaison à Kaletra capsule molle.

Distribution : à l'état d'équilibre, la liaison protéique du lopinavir est approximativement de 98 à 99 %. Le lopinavir se lie à la fois à l'alpha-1-glycoprotéine acide (α -1GPA) et à l'albumine, avec toutefois une affinité supérieure pour l' α -1GPA. A l'état d'équilibre, la liaison protéique reste constante pour la fourchette de concentrations obtenue à la posologie de Kaletra de 400/100 mg deux fois par jour et elle est comparable chez les sujets sains et les patients séropositifs pour le VIH.

Métabolisme : les expériences *in vitro* menées sur les microsomes hépatiques humains ont montré que le lopinavir subit principalement un métabolisme oxydatif. Le lopinavir est fortement métabolisé par le système hépatique du cytochrome P450, presque exclusivement par l'isoenzyme CYP3A. Le ritonavir étant un inhibiteur puissant de l'isoenzyme CYP3A, il inhibe donc le métabolisme du lopinavir et augmente ses concentrations plasmatiques. Une étude chez l'homme avec du lopinavir radiomarqué au C14 a montré que 89 % de la radioactivité plasmatique après une dose unique de 400/100 mg de Kaletra était due à la molécule mère. Au moins 13 métabolites oxydatifs du lopinavir ont été identifiés chez l'homme. Les épimères 4-oxo et 4-hydroxy métabolites représentent les métabolites principaux dotés d'une activité antivirale, mais correspondent seulement à de faibles quantités de la radioactivité plasmatique totale. L'effet inducteur enzymatique du ritonavir a été démontré, ce qui entraîne une induction de son propre métabolisme, et probablement l'induction du métabolisme du lopinavir. Les paliers de concentrations de lopinavir diminuent avec le temps après plusieurs doses, et se stabilisent environ après 10 jours à 2 semaines.

Élimination : après une dose de 400/100 mg de ^{14}C lopinavir /ritonavir, environ $10,4 \pm 2,3$ % et $82,6 \pm 2,5$ % de la dose administrée de ^{14}C lopinavir ont été respectivement retrouvés dans les urines et dans les fèces. Environ 2,2 % et 19,8 % de la dose administrée de lopinavir inchangés ont été retrouvés dans les urines et dans les fèces. Après plusieurs doses, moins de 3 % de la dose de lopinavir se retrouvaient inchangés dans les urines. La demi-vie effective (du pic à la vallée) du lopinavir sur un intervalle de doses de 12 heures était de 5 à 6 heures en moyenne, et la clairance orale apparente (Cl/F) du lopinavir était de 6 à 7 l/h.

Populations particulières

Enfants :

Les données de pharmacocinétiques sont limitées chez les enfants de moins de deux ans. La pharmacocinétique de Kaletra solution buvable à la posologie de 300/75 mg/m² deux fois par jour et 230/57,5 mg/m² a été étudiée chez 53 enfants au total, âgés de 6 mois à 12 ans. A l'état d'équilibre, les valeurs moyennes de l'ASC, de la C_{max} et de la C_{min} de lopinavir ont été respectivement de $72,6 \pm 31,1$ $\mu\text{g h/ml}$, $8,2 \pm 2,9$ et $3,4 \pm 2,1$ $\mu\text{g/ml}$, après une posologie de Kaletra de 230/57,5 mg/m² deux fois par jour sans névirapine ($n = 12$) et respectivement de $85,8 \pm 36,9$ $\mu\text{g h/ml}$, $10,0 \pm 3,3$ et $3,6 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$, après une posologie de Kaletra de 300/75 mg/m² deux fois par jour avec névirapine ($n = 12$). La posologie de Kaletra de 230/57,5 mg/m² deux fois par jour sans névirapine et le schéma thérapeutique à la posologie de 300/75 mg/m² deux fois par jour avec névirapine entraîne des concentrations plasmatiques de lopinavir comparables à celles obtenues chez les patients adultes ayant reçu la posologie 400/100 mg deux fois par jour sans névirapine.

Sexe, race et âge :

La pharmacocinétique de Kaletra n'a pas été étudiée chez les sujets âgés. Aucune différence pharmacocinétique en relation avec l'âge ou le sexe n'a été observée chez les adultes. Des différences pharmacocinétiques dues à l'origine ethnique n'ont pas été identifiées.

Insuffisance rénale :

La pharmacocinétique de Kaletra n'a pas été étudiée chez les sujets présentant une insuffisance rénale, toutefois, comme la clairance rénale de lopinavir est négligeable, une diminution de la clairance totale est improbable chez les patients insuffisants rénaux.

Insuffisance hépatique :

Dans une étude à doses répétées de lopinavir/ritonavir 400/100 mg, deux fois par jour, les paramètres pharmacocinétiques à l'équilibre du lopinavir chez les patients infectés par le VIH présentant une insuffisance hépatique légère à modérée ont été comparés à ceux des patients infectés par le VIH présentant une fonction hépatique normale. Une augmentation limitée d'environ 30 % des concentrations totales en lopinavir a été observée, cependant aucun retentissement clinique n'est attendu (voir rubriques 4.2).

5.3 Données de sécurité précliniques

Les études de toxicité à doses répétées chez les rongeurs et les chiens ont permis d'identifier les organes cibles principaux tels que le foie, les reins, la thyroïde, la rate et les hématies circulantes. Des modifications hépatiques à type d'hypertrophie cellulaire avec un phénomène de dégénérescence focale ont été observées. Pendant la période d'exposition ces modifications ont été comparables ou inférieures à celles observées durant la période d'exposition clinique chez l'homme, les doses chez l'animal étaient de plus de 6 fois celles de la dose thérapeutique recommandée.

Une dégénérescence tubulaire rénale légère a été observée uniquement chez la souris pour une exposition égale au moins à deux fois la dose recommandée chez l'homme ; les reins n'ont pas été endommagés chez les rats et les chiens. La réduction de la thyroxine sérique a entraîné une augmentation de la libération de la TSH aboutissant à une hypertrophie de la cellule folliculaire de la glande thyroïde des rats. Ces modifications ont été réversibles lors de l'interruption de la substance active et n'ont pas été observées chez la souris ni chez le chien. Un test de Coombs négatif avec anisocytose et poikilocytose a été observé chez le rat mais pas chez la souris ni chez le chien. Une splénomégalie avec histiocytose est apparue chez le rat, mais pas chez les autres espèces animales. Le cholestérol sérique a été augmenté chez les rongeurs et les chiens, alors que les triglycérides ont été augmentés seulement chez la souris.

Au cours d'études *in vitro*, les canaux potassiques cardiaques humains clonés (HERG) ont été inhibés de 30 % aux concentrations testées les plus élevées de lopinavir/ritonavir, celles-ci correspondent à une exposition de 7 fois les pics de concentrations plasmatiques des fractions totales de lopinavir et de 15 fois les pics de concentrations plasmatiques de la fraction libre de lopinavir atteints chez l'homme à la dose thérapeutique maximale recommandée.

En revanche, des concentrations similaires de lopinavir/ritonavir n'ont démontré aucun retard de repolarisation des fibres cardiaques de Purkinje de chien. Des concentrations plus basses de lopinavir/ritonavir n'ont pas entraîné de blocage significatif du courant potassique (HERG). Les études de distribution tissulaire conduites chez le rat ne suggèrent pas de rétention significative de la molécule au niveau cardiaque, l'ASC cardiaque à 72 heures représentait approximativement 50 % de l'ASC mesurée au niveau plasmatique. Par conséquent, il est raisonnable de s'attendre à ce que les concentrations cardiaques de lopinavir ne soient pas significativement supérieures aux concentrations plasmatiques.

Chez le chien, des ondes U proéminentes ont été observées sur l'électrocardiogramme associées à un intervalle PR prolongé et à une bradycardie. Il a été suggéré que ces effets étaient attribués à un désordre électrolytique. La pertinence clinique de ces données pré-cliniques n'est pas connue, toutefois, les effets cardiaques potentiels du médicament chez l'homme ne peuvent être exclus (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Chez le rat, une embryofœtotoxicité (avortement, diminution de la viabilité fœtale, diminution du poids du fœtus, augmentation des variations du squelette) et une toxicité du développement postnatal (diminution de la survie des ratons) ont été observées aux doses materno-toxiques. L'exposition systémique de lopinavir/ritonavir aux dosages materno-toxiques et toxiques pour le développement postnatal a été inférieure à l'exposition thérapeutique destinée à l'homme.

Des études de carcinogénèse à long terme de l'association lopinavir/ritonavir menées chez la souris ont révélé une induction mitogénique, non génotoxique, de tumeurs du foie généralement considérée comme ayant peu de pertinence sur le risque chez l'homme. Des études de carcinogénèse menées chez le rat n'ont pas révélé de potentiel tumoral. L'association lopinavir/ritonavir ne s'est révélée ni mutagène ni clastogène sur une batterie de tests réalisés *in vitro* et *in vivo* comportant notamment le test d'Ames, le test sur lymphome de souris, le test du micronucléus sur la souris et le test d'aberrations chromosomiques sur cultures de lymphocytes humains.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Les comprimés contiennent :

Copovidone,
Laurate de sorbitan,
Silice colloïdale anhydre,
Fumarate de stéaryle sodique,

Pelliculage :

Hypromellose,
Dioxyde de titane,
Macrogols type 400 (polyéthylèneglycol 400),
Hydroxypropyl cellulose,
Talc,
Silice colloïdale anhydre,
Macrogols type 3350 (polyéthylèneglycol 3350),
Oxyde ferrique jaune E 172,
Polysorbate 80.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précaution particulière de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons de polyéthylène haute densité (PEHD) munis d'un bouchon en propylène. Chaque flacon contient 120 comprimés. Chaque boîte comporte 1 flacon (120 comprimés).

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Abbott Laboratories Limited
Queenborough
Kent ME11 5EL
ROYAUME UNI

Représentant local :
Abbott France
10 rue d'Arcueil – BP 90233
94528 Rungis Cedex

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/172/004 : 1 flacon de 120 comprimés pelliculés - CIP 376 099-3 – Prix : 513,96 € (120 comprimés pelliculés).
Remboursé Sécurité Sociale à 100 %. Agréé aux Collectivités.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I. Prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION

27 juin 2006.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

27 juin 2006 - (MLC1-JUN06).