

MONOGRAPHIE  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **KALETRA**<sup>®</sup>

lopinavir/ritonavir

Comprimés enrobés à 100/25 mg et à 200/50 mg

Pr **KALETRA**<sup>®</sup>

lopinavir/ritonavir

Solution buvable à 80/20 mg/mL

Inhibiteur de la protéase du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (Code ATC : J05AR10)

Corporation AbbVie  
8401, route Transcanadienne  
Saint-Laurent (Québec) H4S 1Z1

Date d'autorisation initiale :  
9 mars 2001  
Date de révision :  
5 juillet 2021 (Avis de conformité)

Numéro de contrôle de la présentation : 249555

Présentation de niveau III : 06 août 2021

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

2 Contre-indications	JUILLET 2021
7 Mises en garde et précautions	FÉVRIER 2020

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE.....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES.....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....</b>	<b>8</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....</b>	<b>8</b>
4.1 Considérations posologiques.....	8
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	8
4.3 Reconstitution.....	14
4.4 Administration.....	14
4.5 Dose omise.....	14
<b>5 SURDOSAGE.....</b>	<b>15</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....</b>	<b>16</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>17</b>
7.1 Populations particulières.....	22
7.1.1. Femmes enceintes.....	22
7.1.2. Femmes qui allaitent.....	23
7.1.3. Enfants.....	23
7.1.4. Personnes âgées.....	24

<b>8</b>	<b>EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>24</b>
8.1.	Aperçu des effets indésirables.....	24
8.2.	Effets indésirables observés au cours des études cliniques .....	24
8.2.1.	Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants.....	31
8.3.	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....	31
8.4.	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives .....	34
8.5.	Effets indésirables observés après la commercialisation .....	37
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>38</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	38
9.4	Interactions médicament-médicament .....	38
9.5	Interactions médicament-aliment .....	62
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	62
9.7	Interactions médicament- épreuves de laboratoire.....	63
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>63</b>
10.1	Mode d'action.....	63
10.2	Pharmacodynamie .....	63
10.3	Pharmacocinétique.....	64
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....</b>	<b>70</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT.....</b>	<b>70</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>71</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>71</b>
<b>14</b>	<b>Études cliniques.....</b>	<b>73</b>
14.1	Plan et caractéristiques démographiques des études cliniques .....	73
14.2	Résultats des études .....	77
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>86</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>90</b>
<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....</b>		<b>94</b>
<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....</b>		<b>103</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

KALETRA (lopinavir/ritonavir) est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1 lorsque l'instauration d'un tel traitement est justifiée.

Les facteurs suivants doivent être pris en considération lorsque le traitement par KALETRA est mis en route :

L'utilisation d'autres agents actifs avec KALETRA est associée à une plus forte probabilité de réponse au traitement (voir **14 ÉTUDES CLINIQUES** et **15 MICROBIOLOGIE**).

- Les résultats des analyses génotypiques ou phénotypiques et (ou) les antécédents thérapeutiques devraient guider l'emploi de KALETRA. Le nombre de substitutions associées au lopinavir au départ à une incidence sur la réponse virologique à KALETRA (voir **15 MICROBIOLOGIE**).

#### 1.1 Enfants

**Enfants (de 6 mois à 18 ans)** : Selon une étude menée chez des enfants, à la 24<sup>e</sup> semaine, l'efficacité et l'innocuité de KALETRA en administration biquotidienne en comprimés à 100/25 mg concordait avec les résultats relatifs à l'efficacité et à l'innocuité observés au cours d'études antérieures chez des adultes et des enfants recevant KALETRA 2 fois par jour (voir **14.2 Résultats de l'étude**).

L'innocuité et le comportement pharmacocinétique de KALETRA n'ont pas été établis chez les enfants de moins de 6 mois.

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (≥ 65 ans)** : Au cours des études cliniques portant sur KALETRA, le nombre de sujets âgés de 65 ans et plus n'était pas suffisant pour établir si leur réponse au traitement diffère de celle observée chez les sujets plus jeunes. En général, il convient d'administrer KALETRA avec prudence et d'en surveiller étroitement les effets chez les personnes âgées, vu la fréquence plus grande d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque et d'affections ou de pharmacothérapies concomitantes.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

- KALETRA est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'un ou à plusieurs des ingrédients qui le composent, y compris le ritonavir. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la rubrique **6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- L'administration de KALETRA est contre-indiquée en concomitance avec des médicaments dont la clairance dépend largement de la CYP3A (isoenzyme 3A du cytochrome P450) et dont l'élévation des concentrations plasmatiques peut entraîner des manifestations graves et (ou) pouvant mettre la vie du patient en danger. La liste de ces médicaments figure au **Tableau 1**.
- L'administration de KALETRA est contre-indiquée en concomitance avec de puissants inducteurs de la CYP3A, car une réduction significative des concentrations plasmatiques de lopinavir peut

entraîner une baisse de la réponse virologique, voire l'apparition d'une résistance à KALETRA ou d'une résistance croisée. La liste de ces médicaments figure au **Tableau 1**.

- La solution buvable KALETRA est contre-indiquée chez les femmes enceintes, les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale et les patients traités par le disulfirame ou le métronidazole en raison du risque de toxicité associé au propylèneglycol, un excipient de ce produit (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

**Tableau 1 – Médicaments contre-indiqués avec KALETRA**

Classe thérapeutique	Médicaments de cette classe dont l'emploi est contre-indiqué avec KALETRA	Commentaires cliniques
Antagonistes des adrénorécepteurs alpha-1	alfuzosine	Risque de réactions graves comme l'hypotension.
Antiangineux	ranolazine	Risque de réactions graves et (ou) pouvant mettre la vie du patient en danger.
Antiarythmiques	dronédarone	Risque d'arythmie.
Antibiotiques	acide fusidique	Risque accru d'effets indésirables associés à l'acide fusidique, comme l'hépatite ou l'aplasie médullaire.
Anticancéreux	apalutamide	L'apalutamide étant un inducteur modéré à puissant de la CYP3A4, son utilisation peut diminuer l'exposition à KALETRA, ce qui pourrait se solder par une perte de la réponse virologique. De plus, l'exposition à l'apalutamide peut augmenter lorsque KALETRA est administré en concomitance, ce qui peut entraîner un risque accru d'effets indésirables (y compris de convulsions et de fractures).
	nélatinib	Risque de réactions graves et (ou) pouvant mettre la vie du patient en danger, y compris d'hépatotoxicité
	vénétoclax <sup>d</sup>	L'utilisation concomitante de puissants inhibiteurs de la CYP3A, comme KALETRA, et du vénétoclax peut augmenter le risque de syndrome de lyse tumorale à l'instauration du traitement et pendant la période d'augmentation graduelle de la dose.

Classe thérapeutique	Médicaments de cette classe dont l'emploi est contre-indiqué avec KALETRA	Commentaires cliniques
Antigoutteux	colchicine, chez les patients présentant une insuffisance rénale et (ou) hépatique	Risque de réactions graves et (ou) pouvant mettre la vie du patient en danger.
Antihistaminiques	astémizole <sup>a</sup> , terféndine <sup>a</sup>	Risque de réactions graves et (ou) pouvant mettre la vie du patient en danger, comme les arythmies.
Antimycobactériens	rifampine	Risque d'entraîner une baisse de la réponse virologique, voire une résistance à KALETRA, à la classe des IP ou aux autres antirétroviraux administrés en concomitance (voir <b>9.4 Interactions médicament-médicament</b> , pour plus de détails).
Antipsychotiques	lurasidone	Risque de réactions graves et (ou) pouvant mettre la vie du patient en danger.
	pimozide	Risque de réactions graves et (ou) pouvant mettre la vie du patient en danger, comme les arythmies.
Dérivés de l'ergot	dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine <sup>a</sup> , méthylergonovine <sup>a</sup>	Risque de réactions graves et (ou) pouvant mettre la vie du patient en danger, comme l'intoxication aiguë par l'ergot se caractérisant par des vasospasmes périphériques et l'ischémie des extrémités et d'autres tissus.
Modificateurs de la motilité gastro-intestinale	cisapride <sup>a</sup>	Risque de réactions graves et (ou) pouvant mettre la vie du patient en danger, comme les arythmies.
Produits à base de plantes médicinales	millepertuis (herbe de Saint-Jean ou <i>Hypericum perforatum</i> )	Risque d'entraîner une baisse de la réponse virologique, voire une résistance à KALETRA ou à la classe des IP (voir aussi <b>9.6 Interactions médicament-plante médicinale</b> ).
Antiviraux à action directe contre le virus de l'hépatite C (VHC)	elbasvir/grazoprévir	Risque accru de hausse de l'alanine aminotransférase (ALT).

Classe thérapeutique	Médicaments de cette classe dont l'emploi est contre-indiqué avec KALETRA	Commentaires cliniques
<b>Hypolipidémiants</b>  Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase  Inhibiteurs de la protéine microsomale de transfert des triglycérides	lovastatine, simvastatine	Risque de réactions graves, notamment de myopathie, dont la rhabdomyolyse (voir aussi <b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> et <b>Tableau 15</b> ).
	lomitapide	Risque de réactions graves, notamment d'hépatotoxicité.
Agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques à longue durée d'action	salmétérol	Risque accru d'effets indésirables cardiovasculaires associés au salmétérol.
Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5)	sildénafil <sup>b</sup> , uniquement lorsqu'il est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire	Risque accru d'effets indésirables associés aux inhibiteurs de la PDE5, notamment hypotension, syncope, troubles visuels et priapisme.
	vardénafil lorsqu'il est utilisé pour le traitement de la dysfonction érectile ou de l'hypertension artérielle pulmonaire	Risque accru d'effets indésirables associés aux inhibiteurs de la PDE5, notamment hypotension, syncope, troubles visuels et priapisme.
Sédatifs/hypnotiques	midazolam administré par voie orale <sup>c</sup> , triazolam	Risque de réactions graves et (ou) pouvant mettre la vie du patient en danger, telles la dépression respiratoire ou la prolongation ou l'augmentation de la sédation.

- a. Ces produits ne sont pas commercialisés au Canada.
- b. Voir le **Tableau 15**, pour l'administration du sildénafil chez les patients présentant une dysfonction érectile.
- c. Voir le **Tableau 15**, pour l'administration du midazolam par voie parentérale. La préparation orale du midazolam n'est pas commercialisée au Canada.
- d. Voir le **Tableau 15**, pour l'administration concomitante d'une dose d'entretien de vénétoclax.

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

Il faut envisager la présence de pancréatite si on observe des symptômes cliniques (nausées, vomissements, douleurs abdominales) ou des anomalies des valeurs de laboratoire (comme une augmentation des valeurs de la lipase ou de l'amylase sériques) qui évoquent la pancréatite. Les patients qui présentent ces signes ou symptômes doivent faire l'objet d'une évaluation; si l'état clinique du patient le commande, on doit cesser l'administration de KALETRA et (ou) de tout autre antirétroviral (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

KALETRA ne doit pas être administré 1 fois par jour en association avec l'éfavirenz, la névirapine ou le nelfinavir (voir **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

KALETRA ne devrait pas être administré 1 fois par jour en association avec la carbamazépine, le phénobarbital ou la phénytoïne. Employer avec prudence. KALETRA pourrait être moins efficace en raison de la baisse des concentrations plasmatiques de lopinavir chez les patients prenant ces agents en concomitance. De plus, l'administration de KALETRA en concomitance avec la phénytoïne a entraîné une diminution modérée des concentrations de phénytoïne à l'état d'équilibre. Il convient donc de surveiller les concentrations de phénytoïne lorsque ce médicament est administré en concomitance avec KALETRA (voir **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

KALETRA ne doit pas être administré 1 fois par jour aux enfants.

L'administration de KALETRA 1 fois par jour n'est pas recommandée chez les femmes enceintes (voir **4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique**).

L'administration de KALETRA 1 fois par jour n'est pas recommandée chez les adultes porteurs d'au moins 3 des substitutions associées à la résistance au lopinavir suivantes : L10F/I/R/V, K20M/N/R, L24I, L33F, M36I, I47V, G48V, I54L/T/V, V82A/C/F/S/T et I84V (voir **15 MICROBIOLOGIE**).

La prise concomitante d'éfavirenz, de névirapine ou de nelfinavir peut nécessiter une modification de la posologie de KALETRA (voir **4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Adultes, Prise concomitante d'autres médicaments** et **4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Enfants, Prise concomitante d'éfavirenz, de névirapine ou de nelfinavir**).

Les comprimés KALETRA peuvent être pris avec ou sans nourriture.

La solution buvable KALETRA doit être prise avec de la nourriture.

Les comprimés KALETRA doivent être avalés entiers; il ne faut pas les croquer, les briser en morceaux, ni les broyer.

#### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie recommandée de KALETRA administré par voie orale est indiquée ci-dessous (voir **1 INDICATIONS**) :



## Adultes

### **Administration 2 fois par jour**

- Comprimés KALETRA à raison de 400/100 mg (2 comprimés à 200/50 mg) 2 fois par jour.
- Solution buvable KALETRA à raison de 400/100 mg (5,0 mL de solution buvable dosée à 80/20 mg/mL) 2 fois par jour.
- KALETRA doit être administré 2 fois par jour chez les patients porteurs d'au moins 3 mutations associées à la résistance aux IP ou plus.

### **Administration 1 fois par jour**

- Comprimés KALETRA à raison de 800/200 mg (4 comprimés à 200/50 mg) 1 fois par jour chez les patients porteurs de moins de 3 mutations associées à la résistance aux IP.
- Solution buvable KALETRA à raison de 800/200 mg (10,0 mL de solution buvable) 1 fois par jour chez les patients porteurs de moins de 3 mutations associées à la résistance aux IP.

L'administration de KALETRA 1 fois par jour n'est pas recommandée chez les patients porteurs d'au moins 3 mutations associées à la résistance au lopinavir ou plus, chez les patients prenant de l'éfavirenz, de la névirapine ou du nelfinavir et chez les femmes enceintes (voir **4.1 Considérations posologiques**).

### **Prise concomitante d'autres médicaments**

#### Éfavirenz, névirapine ou nelfinavir :

- Chez les patients ayant déjà reçu des antirétroviraux et qui prennent de l'éfavirenz, de la névirapine ou du nelfinavir et dont le portrait clinique (antécédents thérapeutiques ou valeurs de laboratoire) évoque une sensibilité réduite au lopinavir, il peut être nécessaire d'envisager d'augmenter la dose de KALETRA en comprimés à 500/125 mg (2 comprimés à 200/50 mg et un comprimé à 100/25 mg) 2 fois par jour (voir **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).
- Chez les patients ayant déjà reçu des antirétroviraux et qui prennent de l'éfavirenz, de la névirapine ou du nelfinavir et dont le portrait clinique (antécédents thérapeutiques ou valeurs de laboratoire) évoque une sensibilité réduite au lopinavir, il peut être nécessaire d'envisager d'augmenter la dose de KALETRA en solution buvable à 533/133 mg (6,5 mL de solution buvable) 2 fois par jour (voir **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

### **Enfants (de 6 mois à 18 ans)**

Les comprimés et la solution buvable KALETRA ne doivent pas être administrés en 1 seule prise quotidienne chez les patients de moins de 18 ans.

Les quantités totales d'alcool et de propylèneglycol de tous les médicaments administrés aux nourrissons doivent être prises en considération afin d'éviter tout effet toxique provenant de ces excipients. La solution buvable KALETRA ne doit pas être utilisée chez les nouveau-nés prématurés pendant la période suivant immédiatement la naissance en raison des effets toxiques possibles (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 1.7.1.3 Enfants et 5 SURDOSAGE**).

Chez les enfants de 6 mois à 18 ans, la posologie recommandée de KALETRA doit être calculée en fonction du poids corporel (en kg) ou de la surface corporelle (en m<sup>2</sup>) et ne doit pas dépasser la posologie recommandée chez l'adulte.

La surface corporelle peut être calculée à l'aide de l'équation suivante :

$$SC (m^2) = \sqrt{\frac{\text{Taille (cm)} \times \text{Poids (kg)}}{3600}}$$

La dose de KALETRA peut être calculée en fonction du poids corporel ou de la surface corporelle comme suit :

<b>Poids corporel</b>	Poids du patient (en kg) x dose de lopinavir prescrite (en mg/kg) = dose de lopinavir à administrer (mg)
<b>Surface corporelle</b>	Surface corporelle du patient (en m <sup>2</sup> ) x dose de lopinavir prescrite (en mg/m <sup>2</sup> ) = dose de lopinavir à administrer (mg)

Pour la solution buvable KALETRA, on peut déterminer le volume (en mL) de solution buvable KALETRA comme suit :

Volume de solution buvable KALETRA (en mL) = dose de lopinavir à administrer (en mg) ÷ 80 (mg/mL)

La dose de solution buvable doit être administrée à l'aide d'une seringue calibrée pour administration orale.

Avant de prescrire les comprimés KALETRA à 100/25 mg, il faut évaluer si l'enfant est capable d'avaler les comprimés intacts. Si l'enfant est incapable d'avaler les comprimés KALETRA de façon fiable, il faut alors prescrire le médicament en solution buvable.

Les professionnels de la santé doivent porter une attention particulière au calcul de la dose de KALETRA, à la transcription de l'ordonnance, aux renseignements liés à la délivrance du médicament et aux instructions relatives à la posologie pour réduire au minimum le risque d'erreurs liées à l'administration du médicament ainsi que le risque de surdosage (voir **5 SURDOSAGE**) et de sous-dosage. Les prescripteurs doivent calculer la dose appropriée en fonction du poids corporel ou de la surface corporelle de l'enfant comme il est décrit dans les **Tableau 2, Tableau 3, Tableau 4, Tableau 5, Tableau 6** et **Tableau 7** en fonction des médicaments pris en concomitance.

***Sans prise concomitante d'éfavirenz, de névirapine ou de nelfinavir***

Recommandations posologiques pour les comprimés

Le **Tableau 2** présente les recommandations posologiques pour les comprimés KALETRA à 100/25 mg chez les enfants âgés de 6 mois à 18 ans, en fonction du poids corporel ou de la surface corporelle.

**Tableau 2 — Guide posologique chez l'enfant en fonction du poids corporel ou de la surface corporelle pour les comprimés KALETRA à 100/25 mg — Sans prise concomitante d'éfavirenz, de névirapine ou de nelfinavir**

Poids (kg)	Surface corporelle (m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	Nombre de comprimés à 100/25 mg à prendre 2 fois par jour <sup>b</sup>
de 7 à < 15 kg	de 0,4 à < 0,6	Les comprimés ne sont pas recommandés. Utiliser la solution buvable.
de 15 à 25 kg	≥ 0,6 à < 0,9	2 comprimés (200/50 mg)
> 25 à 35 kg	≥ 0,9 à < 1,4	3 comprimés (300/75 mg)
> 35 kg	≥ 1,4	4 comprimés (400/100 mg) (ou 2 comprimés à 200/50 mg)

a. La surface corporelle peut être calculée à l'aide de l'équation présentée dans la section **4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique**.

b. Les comprimés KALETRA peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Recommandations posologiques pour la solution buvable

Le **Tableau 3** présente les recommandations posologiques pour la solution buvable KALETRA chez les enfants âgés de 6 mois à 18 ans, en fonction du poids corporel.

**Tableau 3 — Guide posologique chez l'enfant en fonction du poids corporel pour la solution buvable KALETRA — Sans prise concomitante d'éfavirenz, de névirapine ou de nelfinavir**

Poids (kg)	2 fois par jour (mg/kg) <sup>a</sup>	Volume de solution buvable à prendre 2 fois par jour (80 mg lopinavir/20 mg ritonavir par mL) <sup>b</sup>
<b>de 7 à &lt; 15 kg</b>	<b>12 mg/kg</b>	
de 7 à 10 kg		1,25 mL
10 à < 15 kg		1,75 mL
<b>de 15 à 40 kg</b>	<b>10 mg/kg</b>	
de 15 à 20 kg		2,25 mL
> 20 à 25 kg		2,75 mL
> 25 à 30 kg		3,50 mL
> 30 à 35 kg		4,00 mL
> 35 à 40 kg		4,75 mL
<b>&gt; 40 kg</b>		Voir la posologie recommandée chez l'adulte

a. Posologie fondée sur la concentration en lopinavir de la solution buvable KALETRA (80 mg/20 mg par mL).

b. La solution buvable KALETRA doit être prise avec de la nourriture.

Le **Tableau 4** présente les recommandations posologiques pour la solution buvable KALETRA chez les enfants âgés de 6 mois à 18 ans, en fonction de la surface corporelle.

**Tableau 4 – Guide posologique chez l'enfant en fonction de la surface corporelle pour la solution buvable KALETRA – Sans prise concomitante d'éfavirenz, de névirapine ou de nelfinavir**

Surface corporelle (m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	Volume de solution buvable à prendre 2 fois par jour (80 mg lopinavir/20 mg ritonavir par mL) <sup>b</sup> (230/57,5 mg/m <sup>2</sup> )
0,25	0,7 mL (57,5/14,4 mg)
0,50	1,4 mL (115/28,8 mg)
0,75	2,2 mL (172,5/43,1 mg)
1,0	2,9 mL (230/57,5 mg)
1,25	3,6 mL (287,5/71,9 mg)
1,5	4,3 mL (345/86,3 mg)
1,75	5 mL (400/100 mg)

a. La surface corporelle peut être calculée à l'aide de l'équation présentée dans la section **4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique**.

b. La solution buvable KALETRA doit être prise avec de la nourriture.

**Prise concomitante d'éfavirenz, de névirapine ou de nelfinavir**

Chez les enfants de 6 mois à 18 ans ayant déjà reçu des antirétroviraux, qui prennent de l'éfavirenz, de la névirapine ou du nelfinavir et dont le portrait clinique (antécédents thérapeutiques ou valeurs de laboratoire) évoque une sensibilité réduite au lopinavir, il faut envisager d'augmenter la dose de KALETRA (voir **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Consulter les **Tableau 5**, **Tableau 6** et **Tableau 7** pour les guides posologiques.

Recommandations posologiques pour les comprimés

Le **Tableau 5** présente les recommandations posologiques pour les comprimés KALETRA à 100/25 mg chez les enfants âgés de 6 mois à 18 ans, en fonction du poids corporel ou de la surface corporelle.

**Tableau 5 — Guide posologique chez l'enfant en fonction du poids corporel ou de la surface corporelle pour les comprimés KALETRA à 100/25 mg — Avec prise concomitante d'éfavirenz, de névirapine ou de nelfinavir**

Poids (kg)	Surface corporelle (m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	Nombre de comprimés à 100/25 mg à prendre 2 fois par jour <sup>b</sup>
de 7 à < 15 kg	de 0,4 à < 0,6	Les comprimés ne sont pas recommandés. Utiliser la solution buvable.
de 15 à 20 kg	≥ 0,6 à < 0,8	2 comprimés (200/50 mg)
> 20 à 30 kg	≥ 0,8 à < 1,2	3 comprimés (300/75 mg)
> 30 à 45 kg	≥ 1,2 à < 1,4	4 comprimés (400/100 mg) (ou 2 comprimés à 200/50 mg)
> 45 kg	≥ 1,4	5 comprimés (500/125 mg) (ou 2 comprimés à 200/50 mg et 1 à 100/25 mg)

a. La surface corporelle peut être calculée à l'aide de l'équation présentée dans la section **4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique**.

b. Les comprimés KALETRA peuvent être pris avec ou sans nourriture.

#### Recommandations posologiques pour la solution buvable

Le **Tableau 6** présente les recommandations posologiques pour la solution buvable KALETRA chez les enfants âgés de 6 mois à 18 ans, en fonction du poids corporel.

**Tableau 6 — Guide posologique chez l'enfant en fonction du poids corporel pour la solution buvable KALETRA — Avec prise concomitante d'éfavirenz, de névirapine ou de nelfinavir**

Poids (kg)	2 fois par jour (mg/kg) <sup>a</sup>	Volume de solution buvable à prendre 2 fois par jour (80 mg lopinavir/20 mg ritonavir par mL) <sup>b</sup>
<b>de 7 à &lt; 15 kg</b>	<b>13 mg/kg</b>	
de 7 à 10 kg		1,50 mL
> 10 à < 15 kg		2,00 mL
<b>de 15 à 45 kg</b>	<b>11 mg/kg</b>	
de 15 à 20 kg		2,50 mL
> 20 à 25 kg		3,25 mL
> 25 à 30 kg		4,00 mL
> 30 à 35 kg		4,50 mL
> 35 à 45 kg		5,00 mL
<b>&gt; 45 kg</b>		6,50 mL

a. Posologie fondée sur la concentration en lopinavir de la solution buvable KALETRA (80 mg/20 mg par mL).

b. La solution buvable KALETRA doit être prise avec de la nourriture.

Le **Tableau 7** présente les recommandations posologiques pour la solution buvable KALETRA chez les enfants âgés de 6 mois à 18 ans, en fonction de la surface corporelle.

**Tableau 7 — Guide posologique chez l'enfant en fonction de la surface corporelle pour la solution buvable KALETRA — Avec prise concomitante d'éfavirenz, de névirapine ou de nelfinavir**

Surface corporelle (m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	2 fois par jour (300/75 mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b</sup>
0,25	0,9 mL (75/18,8 mg)
0,50	1,9 mL (150/37,5 mg)
0,75	2,8 mL (225/56,3 mg)
1,0	3,8 mL (300/75 mg)
1,25	4,7 mL (375/93,8 mg)
1,5	5,6 mL (450/112,5 mg)
1,75	6,5 mL (525/131,3 mg)

a. La surface corporelle peut être calculée à l'aide de l'équation présentée dans la section **4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique**.

b. La solution buvable KALETRA doit être prise avec de la nourriture.

### Femmes enceintes

Administrer KALETRA à 400/100 mg 2 fois par jour chez les femmes enceintes ne présentant aucune substitution documentée liée à la résistance au lopinavir. Il n'existe actuellement pas suffisamment de données pour recommander une posologie de KALETRA chez les femmes enceintes présentant des substitutions documentées liées à la résistance au lopinavir.

L'administration de KALETRA 1 fois par jour n'est pas recommandée durant la grossesse.

Aucun ajustement posologique de KALETRA n'est requis durant la période post-partum.

Il faut éviter l'administration de la solution buvable KALETRA durant la grossesse, en raison de la présence d'alcool. La solution buvable KALETRA contient de l'alcool (42,4 % v/v) et du propylèneglycol (15,3 % p/v) comme excipients.

### 4.3 Reconstitution

Sans objet.

### 4.4 Administration

Sans objet.

### 4.5 Dose omise

Si le patient omet de prendre une dose de KALETRA, il doit prendre cette dernière aussitôt que possible. Toutefois, s'il est presque l'heure de la dose suivante, il doit sauter la dose omise et reprendre l'horaire normal des prises. Il ne doit pas doubler la dose.

## 5 SURDOSAGE

Des cas de surdosage ont été signalés avec la solution buvable KALETRA. Par exemple, un nourrisson de 2,1 kg ayant reçu une dose unique de 6,5 mL de solution buvable KALETRA est décédé 9 jours plus tard d'un choc cardiogénique. Toutefois, aucun lien de causalité n'a pu être établi entre le surdosage et le décès du patient. Les effets indésirables suivants ont été signalés en association avec l'administration non intentionnelle de doses excessives à des nouveau-nés prématurés : bloc AV complet, cardiomyopathie, acidose lactique et insuffisance rénale aiguë. Les professionnels de la santé doivent savoir que la solution buvable KALETRA est très concentrée et contient 42,4 % d'alcool (v/v) et 15,3 % de propylèneglycol (p/v), et doivent par conséquent porter une attention particulière au calcul de la dose, à la transcription de l'ordonnance, aux renseignements liés à la délivrance du médicament et aux instructions relatives à la posologie pour réduire au minimum le risque de surdosages et d'erreurs liées à l'administration du médicament. Cela est particulièrement important chez les nourrissons et les jeunes enfants (voir **1 INDICATIONS, 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **1.7.1.3 Enfants**).

L'ingestion accidentelle de la solution buvable KALETRA par un jeune enfant peut entraîner une toxicité grave, voire mortelle, liée à l'alcool (voir **1.7.1.3 Enfants** et **4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique**).

- Il n'existe pas d'antidote particulier en cas de surdosage par KALETRA.
- Le traitement du surdosage par KALETRA consiste à appliquer des mesures de soutien générales, notamment la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient.
- On doit administrer du charbon activé pour faciliter l'élimination du médicament non absorbé.
- On ne dispose que d'une expérience limitée du surdosage aigu par KALETRA chez l'humain.
- Étant donné que KALETRA se lie fortement aux protéines, la dialyse est peu susceptible de se révéler utile. Toutefois, la dialyse peut éliminer l'alcool et le propylèneglycol en cas d'administration de doses excessives de la solution buvable KALETRA.

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 8 – Formes pharmaceutiques, concentrations/teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/concentration/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés enrobés (lopinavir/ritonavir) 100/25 mg, 200/50 mg	<p>Un comprimé à 100/25 mg de couleur jaune pâle contient : copovidone, dioxyde de silicium colloïdal, stéarylfumarate de sodium et monolaurate de sorbitane. Composition de l'enrobage : polyéthylène glycol 3350, alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune (E172).</p> <p>Un comprimé à 100/25 mg de couleur rose pâle contient 100 mg de lopinavir et 25 mg de ritonavir, de même que les ingrédients non médicinaux suivants : copovidone, dioxyde de silicium colloïdal, stéarylfumarate de sodium et monolaurate de sorbitane. Composition de l'enrobage : polyéthylène glycol 3350, alcool polyvinylique, oxyde de fer rouge (E172), talc et dioxyde de titane.</p> <p>Un comprimé à 200/50 mg de couleur jaune contient : copovidone, dioxyde de silicium colloïdal, stéarylfumarate de sodium et monolaurate de sorbitane. Composition de l'enrobage : dioxyde de silicium colloïdal, hydroxypropylcellulose, hypromellose, polyéthylène glycol 400, polyéthylène glycol 3350, polysorbate 80, talc, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune (E172).</p> <p>Un comprimé à 200/50 mg de couleur rouge contient 200 mg de lopinavir et 50 mg de ritonavir, de même que les ingrédients non médicinaux suivants : copovidone, dioxyde de silicium colloïdal, stéarylfumarate de sodium et monolaurate de sorbitane. Composition de l'enrobage : dioxyde de silicium colloïdal, hydroxypropylcellulose, hypromellose, polyéthylène glycol 400, polyéthylène glycol 3350, polysorbate 80, oxyde de fer rouge (E172), talc et dioxyde de titane.</p>



Voie d'administration	Forme pharmaceutique/concentration/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
	Solution buvable (lopinavir/ritonavir) 80/20 mg/mL	Un millilitre de solution buvable contient 80 mg de lopinavir et 20 mg de ritonavir, de même que les ingrédients non médicinaux suivants : acésulfame de potassium, alcool, arôme artificiel de barbe à papa, acide citrique, glycérine, sirop de maïs à teneur élevée en fructose, arôme Magnasweet-110, menthol, arôme de vanille naturel et artificiel, essence de menthe, huile de ricin hydrogénée polyoxyl-40, povidone, propylène glycol, saccharine sodique, chlorure de sodium, citrate de sodium et eau. La solution buvable renferme environ 42,4 % d'alcool (v/v) et 15,3 % de propylène glycol (p/v).

### Comprimés enrobés KALETRA

Les comprimés KALETRA sont offerts en 2 concentrations : 100 mg de lopinavir/25 mg de ritonavir et 200 mg de lopinavir/50 mg de ritonavir.

Les comprimés KALETRA à 100 mg de lopinavir/25 mg de ritonavir se présentent comme suit :

- comprimés enrobés de couleur jaune pâle et gravés du logo d'Abbott et de l'Abbo-Code KC. Offerts en flacons de 60 comprimés;
- comprimés enrobés de couleur rose pâle et gravés du logo d'Abbott et de l'Abbo-Code AC. Offerts en flacons de 60 comprimés.

Les comprimés KALETRA à 200 mg de lopinavir/50 mg de ritonavir se présentent comme suit :

- comprimés enrobés de couleur jaune et gravés du logo d'Abbott et de l'Abbo-Code KA. Offerts en flacons de 120 comprimés;
- comprimés enrobés de couleur rouge et gravés du logo d'Abbott et de l'Abbo-Code AL. Offerts en flacons de 120 comprimés.

### Solution buvable KALETRA

La solution buvable KALETRA est un liquide jaune pâle à orangé présenté en flacons multidoses ambrés. Cinq millilitres contiennent 400 mg de lopinavir et 100 mg de ritonavir (80 mg de lopinavir et 20 mg de ritonavir par mL). Mesurette graduée comprise. La solution buvable est offerte en flacons de 160 mL.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir **3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**.

## Généralités

### Interactions médicamenteuses

L'association lopinavir/ritonavir est un inhibiteur de la CYP3A et peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments qui sont principalement métabolisés par la CYP3A. Les médicaments qui sont fortement métabolisés par la CYP3A et qui subissent un métabolisme de premier passage important semblent les plus susceptibles de présenter une augmentation marquée de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique-temps (> 3 fois) lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec KALETRA. De plus, KALETRA provoque une glucuroconjugaison susceptible d'altérer l'exposition à certains médicaments.

L'instauration d'un traitement par KALETRA, un inhibiteur de la CYP3A, chez des patients recevant des médicaments métabolisés par la CYP3A ou l'instauration d'un traitement par des médicaments métabolisés par la CYP3A chez des patients recevant déjà KALETRA pourrait augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par la CYP3A. L'instauration d'un traitement par des médicaments qui inhibent ou induisent la CYP3A pourrait augmenter ou diminuer les concentrations de KALETRA, respectivement. Ces interactions pourraient entraîner :

- des effets indésirables d'importance clinique pouvant mener à des effets indésirables graves, mettant la vie en danger ou mortels résultant d'une exposition plus importante aux médicaments concomitants;
- des effets indésirables d'importance clinique résultant d'une exposition plus importante à KALETRA;
- une perte de l'effet thérapeutique de KALETRA, voire l'apparition d'une résistance.

KALETRA ne doit pas être administré en association avec la quétiapine. Une surveillance peut s'avérer nécessaire et la dose peut être réduite au besoin, voir le **Tableau 15**).

Des mesures décrivant la prévention ou la prise en charge de ces interactions médicamenteuses possibles et connues, y compris des recommandations posologiques, sont présentées au **Tableau 15**. Il convient d'évaluer le risque d'interactions médicamenteuses avant et pendant le traitement par KALETRA, d'examiner les médicaments pris en concomitance au cours du traitement par KALETRA et de surveiller l'apparition des effets indésirables associés à ces médicaments (voir **2 CONTRE-INDICATIONS** et **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

### **Cancérogenèse et mutagenèse**

Pour un bref exposé sur les études précliniques effectuées sur les animaux, voir **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

### **Appareil cardiovasculaire**

#### **Allongement de l'intervalle PR**

Dans le cadre d'une étude de phase I menée chez des volontaires en bonne santé, on a observé chez les sujets ayant reçu KALETRA une variation moyenne de l'intervalle PR de 11,6 à 31,2 millisecondes (ms) par rapport aux valeurs de départ le 3<sup>e</sup> jour de l'étude, lorsque l'exposition au médicament était jusqu'à 3 fois supérieure à celle observée avec les doses univoitidiennes et bivoitidiennes recommandées de KALETRA à l'état d'équilibre. L'intervalle PR le plus élevé était de 286 ms et aucun bloc cardiaque du 2<sup>e</sup> ou du 3<sup>e</sup> degré n'a été observé.

Des rapports postcommercialisation ont fait état de cas d'allongement asymptomatique de l'intervalle PR chez certains patients recevant un traitement antirétroviral d'association comprenant le lopinavir/ritonavir. Des cas de bloc auriculoventriculaire du 2<sup>e</sup> ou du 3<sup>e</sup> degré ont été signalés chez des patients recevant KALETRA qui présentaient une cardiopathie structurale sous-jacente et des anomalies du système de conduction cardiaque ou qui recevaient des médicaments reconnus pour allonger l'intervalle PR (comme le vérapamil, les inhibiteurs calciques, les bêta-bloquants, la digoxine et l'atazanavir). KALETRA doit être utilisé avec prudence chez ces patients, surtout lorsqu'ils prennent des médicaments métabolisés par la CYP3A (voir **10.2 Pharmacodynamie**).

### **Allongement de l'intervalle QT**

Des rapports postcommercialisation ont aussi fait état de cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointe même si aucun lien de causalité avec KALETRA n'a pu être établi. Il faut éviter l'emploi de KALETRA chez les patients atteints du syndrome du QT long congénital, présentant une hypokaliémie ou prenant d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT (voir **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

### **Système endocrinien et métabolisme**

#### **Diabète sucré et hyperglycémie**

La glycémie peut augmenter durant un traitement antirétroviral. Ces changements peuvent être liés en partie au traitement lui-même (p. ex. par les inhibiteurs de la protéase [IP]) et en partie à la maîtrise de la maladie et au mode de vie. Au cours de la surveillance postcommercialisation, on a signalé l'apparition de nouveaux cas de diabète sucré, l'exacerbation d'un diabète sucré existant ainsi que l'hyperglycémie chez des patients infectés par le VIH-1 qui recevaient un traitement par les IP. Chez certains patients, on a dû instaurer un traitement à l'insuline ou aux hypoglycémisants oraux, ou encore en modifier la dose. Dans certains cas, on a observé une acidocétose diabétique. L'hyperglycémie a persisté chez certains patients dont le traitement par les IP a été interrompu. Comme ces effets ont été signalés de façon volontaire dans le cadre de la pratique clinique, il n'est pas possible d'en estimer la fréquence, ni d'établir un lien de causalité avec le traitement par les IP. Pour la surveillance de la glycémie, se reporter aux lignes directrices établies sur le traitement de l'infection par le VIH. Les hausses de la glycémie doivent être prises en charge de façon appropriée sur le plan clinique (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

#### **Hausse des lipides**

Les concentrations de lipides sanguins peuvent augmenter durant un traitement antirétroviral. Ces changements peuvent être liés en partie au traitement lui-même (p. ex. par les inhibiteurs de la protéase [IP]), et en partie à la maîtrise de la maladie et au mode de vie (voir le **Tableau 13** et le **Tableau 14**).

Des analyses des triglycérides et du cholestérol doivent être effectuées avant d'instaurer un traitement par KALETRA et à intervalles réguliers durant le traitement (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Pour la surveillance des lipides sanguins, se reporter aux lignes directrices établies sur le traitement de l'infection par le VIH. On doit traiter les anomalies lipidiques de façon appropriée sur le plan clinique, en prenant en considération les interactions médicamenteuses possibles entre KALETRA et les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (voir **2 CONTRE-INDICATIONS** et **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

### **Système sanguin et lymphatique**

On a signalé une augmentation des saignements, y compris des hématomes cutanés et des hémarthroses spontanées, chez des hémophiles de types A et B traités par des IP. Chez certains

patients, on a donné un supplément de facteur VIII. Dans plus de la moitié des cas signalés, on a soit poursuivi, soit repris le traitement avec les IP. On n'a pas pu prouver l'existence d'un lien de causalité entre ces saignements et l'administration d'IP. Toutefois, il convient de surveiller étroitement la fréquence des saignements chez les patients recevant KALETRA.

## **Fonction hépatique, biliaire et pancréatique**

### **Foie**

KALETRA est principalement métabolisé par le foie; il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre ce médicament à des insuffisants hépatiques. KALETRA n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave. Selon les données pharmacocinétiques, il pourrait y avoir une augmentation des concentrations plasmatiques de lopinavir d'environ 30 % de même qu'une diminution de la liaison du médicament aux protéines plasmatiques chez les patients atteints d'une infection concomitante par le VIH et le virus de l'hépatite C (VHC) et présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir **10.2 Pharmacocinétique**). Le risque d'élévation du taux de transaminases ou de décompensation hépatique associé à l'emploi de KALETRA peut être plus grand chez les patients atteints d'une hépatite B ou C sous-jacente, de même que chez ceux qui présentent déjà une augmentation marquée du taux de transaminases avant le traitement.

Des rapports postcommercialisation ont fait état de cas de dysfonctionnement hépatique et même de décès. Ces derniers sont survenus généralement chez des patients dont l'infection par le VIH était à un stade avancé et qui prenaient de nombreux médicaments simultanément pour traiter une hépatite chronique ou une cirrhose sous-jacente. Aucun lien de causalité avec le traitement par KALETRA n'a pu être établi.

Une élévation du taux de transaminases avec ou sans élévation de la bilirubinémie a été observée chez des patients mono-infectés par le VIH-1 et non infectés dès le 7<sup>e</sup> jour suivant l'instauration de KALETRA en association avec d'autres antirétroviraux. Dans certains cas, le dysfonctionnement hépatique était grave; cependant, aucun lien certain de causalité avec le traitement par KALETRA n'a pu être établi.

On doit surveiller de plus près les taux d'aspartate-aminotransférase (AST) et d'alanine-aminotransférase (ALT) chez ces patients, particulièrement durant les premiers mois du traitement par KALETRA (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

### **Pancréas**

On a observé des cas de pancréatite chez des patients recevant KALETRA, y compris chez ceux où une hypertriglycéridémie importante s'est installée. Dans certains cas, des décès sont survenus. Bien qu'aucun lien de causalité n'ait été établi entre la prise de KALETRA et l'hypertriglycéridémie, lorsque cette dernière est importante, elle constitue un facteur de risque de pancréatite (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Les risques de pancréatite et d'hypertriglycéridémie peuvent être accrus chez les patients atteints d'une infection par le VIH à un stade avancé, et les patients ayant des antécédents de pancréatite sont exposés à un plus grand risque de récurrence pendant la prise de KALETRA.

## **Systeme immunitaire**

### **Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire**

On a signalé des cas de syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire chez des patients recevant un traitement antirétroviral d'association comprenant KALETRA. Au cours de la phase initiale du traitement, il est possible que les patients qui répondent au traitement antirétroviral présentent une

réponse inflammatoire à une infection opportuniste indolente ou résiduelle (comme une infection à complexe *Mycobacterium avium*, une infection à cytomégalo virus, une pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* ou une tuberculose), qui peut commander une évaluation et un traitement plus poussés.

On a également fait état de la survenue de maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow-Graves, la polymyosite, le syndrome de Guillain-Barré et l'hépatite auto-immune) dans le cadre de la reconstitution immunitaire, mais le temps d'apparition de ces maladies est plus variable et peut survenir plusieurs mois après le début du traitement.

### **Surveillance et examens de laboratoire**

Des analyses de laboratoire appropriées des enzymes hépatiques doivent être effectuées avant d'instaurer un traitement par KALETRA et une surveillance étroite doit être assurée durant le traitement. Des analyses des triglycérides et du cholestérol doivent être effectuées avant d'instaurer un traitement par KALETRA et à intervalles réguliers durant le traitement. Pour la surveillance des enzymes hépatiques, des lipides sanguins et de la glycémie, consulter les lignes directrices établies sur le traitement de l'infection par le VIH.

### **Sensibilité et résistance**

#### **Résistance et résistance croisée**

On a observé divers degrés de résistance croisée parmi les IP. L'effet du traitement par KALETRA sur l'efficacité d'autres IP administrés ultérieurement fait présentement l'objet d'études. Des isolats du VIH-1 ayant une sensibilité réduite au lopinavir ont été sélectionnés in vitro. La présence du ritonavir ne semble pas influencer sur la sélection in vitro de virus résistants au lopinavir. La sélection de résistance à KALETRA chez des patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux n'a pas encore été caractérisée in vivo (voir **15 MICROBIOLOGIE**).

#### **Sensibilité**

La présence d'un taux élevé d'alcool dans la solution buvable KALETRA peut être néfaste chez les personnes qui souffrent d'une maladie hépatique, d'alcoolisme, d'épilepsie ou d'une lésion ou d'une maladie au cerveau, ainsi que chez les femmes enceintes et les enfants. L'alcool peut modifier ou accroître les effets d'autres médicaments (voir **6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**).

Les patients qui prennent la solution buvable KALETRA, surtout ceux qui sont atteints d'insuffisance rénale ou chez qui le propylèneglycol est moins bien métabolisé (par exemple, les personnes d'origine asiatique) doivent faire l'objet d'une surveillance visant à détecter tout effet indésirable potentiellement lié à une intoxication au propylèneglycol (convulsions, stupeur, tachycardie, hyperosmolarité, acidose lactique, néphrotoxicité, hémolyse).

La solution buvable KALETRA contient jusqu'à 0,8 g de fructose par dose lorsqu'elle est prise suivant les recommandations posologiques. Cela pourrait ne pas convenir aux personnes qui présentent une intolérance héréditaire au fructose.

La solution buvable KALETRA contient jusqu'à 0,3 g de glycérol par dose. Il peut s'ensuire des céphalées et des troubles gastro-intestinaux seulement si des doses trop élevées sont prises par inadvertance. En outre, l'huile de ricin hydrogénée polyoxyl-40 et le potassium contenus dans la solution buvable KALETRA peuvent provoquer des troubles gastro-intestinaux seulement à des doses trop élevées prises par inadvertance. Les patients suivant un régime faible en potassium doivent être mis en garde.

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1. Femmes enceintes

Aucune étude convenable et rigoureuse n'a été menée chez la femme enceinte.

Selon des données pharmacocinétiques limitées tirées d'un article publié, 12 femmes enceintes infectées par le VIH ont reçu KALETRA à 400 mg/100 mg (2 comprimés de 200/50 mg), 2 fois par jour, dans le cadre d'un traitement antirétroviral. Les concentrations plasmatiques du lopinavir ont été mesurées sur des périodes de 12 heures au cours du 2<sup>e</sup> trimestre de la grossesse (entre la 20<sup>e</sup> et la 24<sup>e</sup> semaine de grossesse), du 3<sup>e</sup> trimestre (30<sup>e</sup> semaine de grossesse) et 8 semaines après l'accouchement. Les concentrations plasmatiques du lopinavir sur 12 heures ( $C_{12h}$ ) mesurées lors des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres de la grossesse étaient d'environ 40 % inférieures à celles mesurées après l'accouchement.

Aucune malformation liée au traitement n'a été notée lors de l'administration concomitante de lopinavir et de ritonavir à des rates ou à des lapines gravides. Chez le rat, des effets toxiques sur le développement embryonnaire et fœtal se sont manifestés aux doses s'étant révélées toxiques pour la mère (voir **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

Chez le rat, les effets toxiques sur le développement embryonnaire et fœtal (résorption précoce, diminution de la viabilité du fœtus, diminution du poids fœtal, incidence accrue de variations squelettiques et retards osseux) se sont manifestés aux doses s'étant révélées toxiques pour la mère. D'après la mesure des aires sous la courbe (ASC), les rats mâles et femelles ont été exposés à des concentrations de lopinavir et de ritonavir équivalant respectivement à environ 0,7 et 1,8 fois celles qu'on obtient chez l'être humain à la dose thérapeutique recommandée (400/100 mg 2 fois par jour). Au cours d'une étude péri- et postnatale menée chez des rats, les effets toxiques sur le développement (diminution du taux de survie de la progéniture entre la naissance et le 21<sup>e</sup> jour) sont survenus.

Chez des lapins, l'administration de doses s'étant révélées toxiques pour la mère n'a produit aucun effet toxique sur le développement embryonnaire et fœtal. D'après la mesure des ASC, les lapins ont été exposés à des concentrations de lopinavir et de ritonavir équivalant respectivement à environ 0,6 et 1,0 fois celles qu'on obtient chez l'être humain à la dose thérapeutique recommandée (400/100 mg 2 fois par jour).

#### **Registre des femmes enceintes recevant des antirétroviraux**

Afin de surveiller les effets de KALETRA sur la femme enceinte et son fœtus, on a mis sur pied un registre des femmes enceintes recevant des antirétroviraux (*Antiretroviral Pregnancy Registry*). Les médecins sont priés d'inscrire leurs patientes à ce registre en composant le 1-800-258-4263 (service en anglais seulement).

Dans le cadre de la surveillance postcommercialisation effectuée au moyen du registre des femmes enceintes recevant des antirétroviraux, établi depuis janvier 1989, d'après les rapports prospectifs de plus de 3000 cas d'exposition à des traitements comportant du lopinavir (y compris plus de 1000 cas d'exposition au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse), aucune différence n'a été mise en évidence entre l'administration de lopinavir et le nombre total d'anomalies congénitales et le taux d'incidence de 2,7 % des anomalies congénitales dans la population de référence du *Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program* (MACDP) des États-Unis. D'après les rapports prospectifs de plus de 5000 cas d'exposition à des traitements comportant du ritonavir (y compris plus de 2000 cas d'exposition au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse), aucune différence n'a été mise en évidence entre l'administration de

ritonavir et le nombre total d'anomalies congénitales et le taux d'incidence dans la population des États-Unis (MACDP). Un nombre suffisant de cas d'exposition au lopinavir et au ritonavir au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse ont fait l'objet d'une surveillance, ce qui a permis de détecter un risque d'au moins 1,5 fois plus élevé d'anomalies congénitales globales et un risque 2 fois plus élevé d'anomalies congénitales touchant les appareils cardiovasculaire et génito-urinaire. La prévalence des anomalies congénitales après l'exposition à KALETRA à n'importe quel trimestre est comparable à celle observée dans la population générale. La population exposée et suivie à l'heure actuelle permet uniquement de déceler les cas de tératogénicité majeure, mais pas une augmentation du risque d'anomalies relativement rares; cependant, aucun schéma d'anomalies congénitales évoquant une étiologie commune n'a été observé.

### 7.1.2. Femmes qui allaitent

**Les femmes infectées par le VIH doivent éviter d'allaiter afin de prévenir la transmission postnatale du VIH au nourrisson.** Des études menées auprès de rates ont démontré que le lopinavir passe dans le lait maternel; on ignore s'il passe dans le lait humain. À cause du risque de transmission du VIH et d'effets indésirables graves auquel serait exposé le nourrisson allaité au sein, on recommande aux mères de **ne pas allaiter si elles sont traitées par KALETRA.**

### 7.1.3. Enfants

**Enfants (de 6 mois à 18 ans) :** KALETRA ne doit pas être administré en 1 seule prise quotidienne à des patients de moins de 18 ans (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

#### **Toxicité chez les nouveau-nés prématurés**

On n'a pas établi de dose sûre et efficace pour la solution buvable KALETRA chez les nouveau-nés prématurés. La solution buvable KALETRA contient de l'alcool (42,4 % v/v) et du propylèneglycol (15,3 % p/v) comme excipients. La solution buvable KALETRA ne doit pas être utilisée chez les nouveau-nés prématurés pendant la période suivant immédiatement la naissance en raison des effets toxiques possibles (voir **5 SURDOSAGE**). Lorsqu'il est administré en concomitance avec du propylèneglycol, l'éthanol inhibe de manière compétitive le métabolisme du propylèneglycol, ce qui peut mener à des concentrations élevées.

Les nouveau-nés prématurés peuvent courir un risque accru d'effets indésirables associés au propylèneglycol dû à leur capacité réduite de métaboliser le propylèneglycol, conduisant ainsi à une accumulation et à des effets indésirables potentiels. Les quantités totales d'alcool et de propylèneglycol de tous les médicaments administrés aux nourrissons doivent être prises en considération afin d'éviter tout effet toxique provenant de ces excipients. Il faut surveiller étroitement les nourrissons en vue de déceler des augmentations de l'osmolalité sérique et de la créatinine sérique ainsi que des effets toxiques liés à la solution buvable de lopinavir/ritonavir, incluant : hyperosmolalité, avec ou sans acidose lactique, toxicité rénale, dépression du SNC (incluant stupeur, coma et apnée), convulsions, hypotonie, arythmie et changements de l'ÉCG et hémolyse.

Des cas post-commercialisation de toxicité cardiaque pouvant mettre la vie en danger (incluant bloc AV complet, bradycardie et cardiomyopathie), acidose lactique, insuffisance rénale aiguë, dépression du SNC et complications respiratoires entraînant la mort, ont été rapportés, principalement chez des nouveau-nés prématurés recevant la solution buvable KALETRA.

#### 7.1.4. Personnes âgées

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Pour un bref exposé à ce sujet, voir **1 INDICATIONS**.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1. Aperçu des effets indésirables

#### Adultes

L'innocuité de KALETRA a été étudiée chez 2 612 patients dans le cadre d'études cliniques de phases II à IV, dont plus de 700 ont reçu une dose de 800/200 mg (6 capsules ou 4 comprimés) 1 fois par jour. En plus d'avoir été administré avec des inhibiteurs de la transcriptase inverse (INTI), dans certaines études KALETRA a été administré en association avec de l'éfavirenz ou de la névirapine.

Les effets indésirables fréquemment signalés avec l'emploi de KALETRA durant les études cliniques comprenaient la diarrhée, les nausées, les vomissements, l'hypertriglycéridémie et l'hypercholestérolémie. La diarrhée, les nausées et les vomissements peuvent survenir au début du traitement, alors que l'hypertriglycéridémie et l'hypercholestérolémie peuvent survenir plus tard.

Le **Tableau 11** présente les effets indésirables cumulatifs d'intensité modérée à grave survenus pendant le traitement.

#### Enfants

KALETRA a été étudié chez 273 enfants âgés de 6 mois à 18 ans; les effets indésirables observés dans le cadre des études cliniques étaient comparables à ceux qu'ont présentés les patients adultes (voir **14.2 Résultats de l'étude**).

La dysgueusie (22 %), les vomissements (21 %) et la diarrhée (12 %) étaient les effets indésirables les plus fréquents, tous degrés d'intensité confondus, ayant un lien probable, possible ou inconnu avec la solution buvable KALETRA chez des enfants ayant reçu un traitement d'association pendant une période pouvant aller jusqu'à 48 semaines dans le cadre de l'étude M98-940. Au total, 8 sujets ont présenté des effets indésirables d'intensité modérée à grave ayant un lien possible, probable ou inconnu avec KALETRA, dont les suivants : réaction allergique (caractérisée par de la fièvre, une éruption cutanée et un ictère), fièvre, infection virale, constipation, hépatomégalie, pancréatite, vomissements, augmentation du taux d'ALT (SGPT), peau sèche, éruption cutanée et dysgueusie. Parmi ces effets indésirables, l'éruption cutanée est le seul effet survenu chez 2 sujets ou plus (n = 3).

### 8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant d'études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

#### Adultes

Le **Tableau 9** présente les effets indésirables médicamenteux d'intensité modérée ou grave survenus chez ≥ 2 % des patients recevant KALETRA en concomitance avec d'autres agents pendant des périodes atteignant 48 semaines (phase III) et 360 semaines (phases I et II). Pour obtenir de plus amples



renseignements sur les effets indésirables déjà signalés ou potentiellement graves, veuillez consulter la rubrique **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

Le **Tableau 10** montre les pourcentages de patients ayant présenté des effets indésirables d'intensité modérée ou grave durant le traitement (effets choisis signalés chez  $\geq 2\%$  des patients adultes ayant déjà reçu un traitement par les IP). L'incidence de la diarrhée pendant 48 semaines de traitement était similaire pour KALETRA en comprimés administré 1 fois par jour et KALETRA en comprimés administré 2 fois par jour dans l'étude M05-730.

**Tableau 9 – Pourcentage de patients ayant présenté des effets indésirables d'intensité modérée ou grave durant le traitement<sup>a</sup> (effets choisis signalés chez  $\geq 2\%$  des patients adultes n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux)**

	Étude M98-863 (48 semaines)		Étude M02-418 (48 semaines)		Étude M97-720 (360 semaines)	Étude M05-730 (48 semaines)	
	KALETRA en capsules 400/100 mg 2 f.p.j. + d4T + 3TC  (N = 326)	nelfinavir 750 mg 3 f.p.j. + d4T + 3 TC  (N = 327)	KALETRA en capsules 800/200 mg 1 f.p.j. + TDF + FTC  (N = 115)	KALETRA en capsules 400/100 mg 2 f.p.j. + TDF + FTC  (N = 75)	KALETRA en capsules 2 f.p.j. <sup>b</sup> + d4T + 3TC  (N = 100)	KALETRA en comprimés <sup>c</sup> 800/200 mg 1 f.p.j. + TDF + FTC  (N = 333)	KALETRA en comprimés <sup>c</sup> 400/100 mg 2 f.p.j. + TDF + FTC  (N = 331)
<b>Troubles endocriniens</b>							
Hypogonadisme (chez l'homme)	0 %	0 %	0 %	0 %	2 %	0 %	0 %
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>							
Diarrhée	16 %	17 %	16 %	5 %	28 %	17 %	15 %
Nausées	7 %	5 %	9 %	8 %	16 %	7 %	5 %
Vomissements	2 %	2 %	3 %	4 %	6 %	3 %	4 %
Douleurs abdominales	4 %	3 %	3 %	3 %	11 %	1 %	1 %
Dyspepsie	2 %	< 1 %	0 %	1 %	6 %	0 %	0 %
Flatulences	2 %	1 %	2 %	1 %	4 %	1 %	1 %
Distension abdominale	< 1 %	1 %	1 %	0 %	4 %	< 1 %	< 1 %
Selles anormales	0 %	< 1 %	0 %	0 %	8 %	0 %	0 %
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>							
Asthénie	4 %	3 %	0 %	0 %	9 %	< 1 %	< 1 %
Douleur	1 %	0 %	0 %	0 %	3 %	0 %	0 %
<b>Infections et infestations</b>							
Bronchite	0 %	0 %	0 %	0 %	2 %	0 %	< 1 %
<b>Anomalies des résultats des examens</b>							

	Étude M98-863 (48 semaines)		Étude M02-418 (48 semaines)		Étude M97-720 (360 semaines)	Étude M05-730 (48 semaines)	
	KALETRA en capsules 400/100 mg 2 f.p.j. + d4T + 3TC	nelfinavir 750 mg 3 f.p.j. + d4T + 3 TC	KALETRA en capsules 800/200 mg 1 f.p.j. + TDF + FTC	KALETRA en capsules 400/100 mg 2 f.p.j. + TDF + FTC	KALETRA en capsules 2 f.p.j. <sup>b</sup> + d4T + 3TC	KALETRA en comprimés <sup>c</sup> 800/200 mg 1 f.p.j. + TDF + FTC	KALETRA en comprimés <sup>c</sup> 400/100 mg 2 f.p.j. + TDF + FTC
	(N = 326)	(N = 327)	(N = 115)	(N = 75)	(N = 100)	(N = 333)	(N = 331)
Perte pondérale	1 %	< 1 %	0 %	0 %	2 %	0 %	< 1 %
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>							
Anorexie	1 %	< 1 %	1 %	1 %	2 %	< 1 %	1 %
<b>Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif</b>							
Myalgie	1 %	1 %	0 %	0 %	2 %	0 %	0 %
<b>Troubles du système nerveux</b>							
Céphalées	2 %	2 %	3 %	3 %	6 %	2 %	1 %
Paresthésie	1 %	1 %	0 %	0 %	2 %	0 %	0 %
<b>Troubles psychiatriques</b>							
Insomnie	2 %	1 %	0 %	0 %	3 %	1 %	0 %
Dépression	1 %	2 %	1 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Baisse de la libido	< 1 %	< 1 %	0 %	1 %	2 %	0 %	< 1 %
<b>Troubles du système reproducteur et affections mammaires</b>							
Aménorrhée	0 %	0 %	5 %	0 %	0 %	0 %	0 %
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>							
Lipodystrophie acquise	1 %	1 %	0 %	0 %	12 %	0 %	0 %
Éruption cutanée	1 %	2 %	1 %	0 %	5 %	< 1 %	1 %
<b>Troubles vasculaires</b>							
Vasodilatation	0 %	0 %	0 %	0 %	3 %	0 %	0 %
<p>a. Comprend les effets indésirables ayant un lien possible ou probable avec le médicament à l'étude.</p> <p>b. Comprend les données sur les effets indésirables obtenues chez les patients du groupe I (200/100 mg 2 f.p.j. [n = 16] et 400/100 mg 2 f.p.j. seulement [n = 16]) et du groupe II (400/100 mg 2 f.p.j. [n = 35] et 400/200 mg 2 f.p.j. [n = 33]). Dans le groupe II, le taux de survenue de nausées d'intensité modérée à grave ayant un lien possible ou probable avec KALETRA était supérieur dans le groupe 400/200 mg que dans le groupe 400/100 mg.</p> <p>c. Pendant les 8 premières semaines de l'étude, 166 et 165 patients ont reçu KALETRA en capsules 1 f.p.j. ou 2 f.p.j., respectivement. Après cette période, tous les patients ont reçu KALETRA en comprimés.</p> <p>Définitions : f.p.j. = fois par jour; d4T = stavudine; 3 TC = lamivudine; FTC = emtricitabine; TDF = ténofovir DF</p>							

**Tableau 10 – Pourcentage de patients ayant présenté des effets indésirables d'intensité modérée ou grave durant le traitement<sup>a</sup> (effets choisis signalés chez ≥ 2 % des patients adultes ayant déjà reçu un traitement par les IP)**

	Étude M98-888 (48 semaines)		Études M98- 957 <sup>b</sup> et M97- 765 <sup>c</sup> (84 à 144 semaines)	Étude M06-802 (48 semaines)	
	KALETRA en capsules 400/100 mg 2 f.p.j. + NVP + INTI*	IP choisi(s) par le chercheur + NVP + INTI*	KALETRA en capsules 2 f.p.j. + INNTI + INTI*	KALETRA en comprimés 800/200 mg 1 f.p.j. + INTI*	KALETRA en comprimés 400/ 100 mg 2 f.p.j. + INTI*
	(N = 148)	(N = 140)	(N = 127)	(N = 300)	(N = 299)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>					
Diarrhée	7 %	9 %	23 %	14 %	11 %
Nausées	7 %	16 %	5 %	3 %	7 %
Vomissements	4 %	12 %	2 %	2 %	3 %
Douleurs abdominales	2 %	2 %	4 %	2 %	< 1 %
Douleurs abdominales hautes	s.o.	s.o.	s.o.	1 %	2 %
Flatulences	1 %	2 %	2 %	1 %	1 %
Dysphagie	2 %	1 %	0 %	0 %	0 %
Selles anormales	0 %	0 %	2 %	0 %	0 %
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>					
Asthénie	3 %	6 %	9 %	< 1 %	< 1 %
Pyrexie	2 %	1 %	2 %	0 %	< 1 %
Douleur	0 %	0 %	4 %	0 %	0 %
Frissons	2 %	0 %	0 %	0 %	0 %
<b>Anomalies des résultats des examens</b>					
Perte pondérale	0 %	1 %	3 %	< 1 %	< 1 %
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>					
Anorexie	1 %	3 %	0 %	0 %	1 %
<b>Troubles du système nerveux</b>					
Céphalées	2 %	3 %	2 %	< 1 %	0 %
Paresthésie	0 %	1 %	2 %	0 %	0 %
<b>Troubles psychiatriques</b>					
Dépression	1 %	2 %	3 %	< 1 %	0 %
Insomnie	0 %	2 %	2 %	0 %	< 1 %

	Étude M98-888 (48 semaines)		Études M98- 957 <sup>b</sup> et M97- 765 <sup>c</sup> (84 à 144 semaines)	Étude M06-802 (48 semaines)	
	KALETRA en capsules 400/100 mg 2 f.p.j. + NVP + INTI*	IP choisi(s) par le chercheur + NVP + INTI*	KALETRA en capsules 2 f.p.j. + INNTI + INTI*	KALETRA en comprimés 800/200 mg 1 f.p.j. + INTI*	KALETRA en comprimés 400/ 100 mg 2 f.p.j. + INTI*
	(N = 148)	(N = 140)	(N = 127)	(N = 300)	(N = 299)
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>					
Lipodystrophie acquise	1 %	1 %	6 %	1 %	1 %
Éruption cutanée	2 %	1 %	2 %	0 %	0 %
<b>Troubles vasculaires</b>					
Hypertension	0 %	0 %	2 %	0 %	0 %
<p>a. Comprend les effets indésirables ayant un lien possible ou probable avec le médicament à l'étude.</p> <p>b. Comprend les données sur les effets indésirables obtenues chez les patients recevant des doses de 400/100 mg 2 f.p.j. (n = 29) ou de 533/133 mg 2 f.p.j. (n = 28) pendant 84 semaines. Les patients ont reçu KALETRA en concomitance avec des INTI et de l'éfavirenz.</p> <p>c. Comprend les données sur les effets indésirables obtenues chez les patients recevant des doses de 400/100 mg 2 f.p.j. (n = 36) ou de 400/200 mg 2 f.p.j. (n = 34) pendant 144 semaines. Les patients ont reçu KALETRA en concomitance avec des INTI et de la névirapine.</p> <p>b, c. Moyenne des études M98-957 et M97-765; les patients des 2 études ont reçu KALETRA + un INNTI + plusieurs INTI.</p> <p>Définitions : f.p.j. = fois par jour; INNTI = inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse; INTI = inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse; NVP = névirapine; IP = inhibiteur de la protéase; s.o. = sans objet</p> <p>* Plusieurs INTI étaient administrés.</p>					

### Effets indésirables cumulatifs courants survenus durant les études cliniques

Le **Tableau 11** présente les effets indésirables cumulatifs d'intensité modérée à grave survenus pendant le traitement.

**Tableau 11 – Effets indésirables d'intensité modérée à grave survenus pendant le traitement chez ≥ 2 % des adultes traités par KALETRA dans les études de phases II à IV combinées (N = 2 612)**

Système organique / Effets indésirables du médicament <sup>1</sup>	n	%
<b>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique</b>		
Anémie <sup>1</sup>	54	2,1
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Douleurs abdominales (hautes et basses) <sup>1</sup>	160	6,1
Diarrhée <sup>1</sup>	510	19,5

<b>Système organique / Effets indésirables du médicament<sup>1</sup></b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Dyspepsie	53	2,0
Gastroentérite et colite <sup>1</sup>	66	2,5
Nausées	269	10,3
Vomissements <sup>1</sup>	177	6,8
<b>Troubles généraux et atteintes au point d'administration</b>		
Fatigue, incluant l'asthénie <sup>1</sup>	198	7,6
<b>Troubles hépatobiliaires</b>		
Hépatite, incluant la hausse des taux d'AST, d'ALT et de GGT <sup>1</sup>	91	3,5
<b>Troubles du système immunitaire</b>		
Hypersensibilité, incluant l'urticaire et l'angio-œdème <sup>1</sup>	70	2,7
<b>Infections et infestations</b>		
Infections des voies respiratoires inférieures <sup>1</sup>	202	7,7
Infections de la peau, incluant la cellulite, la folliculite et le furoncle <sup>1</sup>	86	3,3
Infections des voies respiratoires supérieures <sup>1</sup>	363	13,9
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Diminution de l'appétit	52	2,0
Hypercholestérolémie <sup>1</sup>	192	7,4
Hypertriglycémie <sup>1</sup>	161	6,2
Perte de poids <sup>1</sup>	61	2,3
<b>Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif</b>		
Douleurs musculosquelettiques, incluant l'arthralgie et la dorsalgie <sup>1</sup>	166	6,4
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Céphalées, incluant la migraine <sup>1</sup>	165	6,3
Insomnie <sup>1</sup>	99	3,8
Neuropathie et neuropathie périphérique <sup>1</sup>	51	2,0
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Anxiété <sup>1</sup>	101	3,9
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>		

<b>Système organique / Effets indésirables du médicament<sup>1</sup></b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Éruption cutanée, incluant l'éruption maculopapuleuse <sup>1</sup>	99	3,8
1 Représente un concept médical incluant plusieurs termes privilégiés similaires dans le MedDRA.		

### 8.2.1. Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

Le **Tableau 12** illustre les pourcentages d'enfants ayant présenté des anomalies des valeurs de laboratoire de grades 3 et 4 lors d'un traitement comportant KALETRA.

**Tableau 12 – Anomalies des valeurs de laboratoire de grades 3 et 4 signalés chez  $\geq 2$  % des enfants traités**

Variable	Limite	KALETRA en solution buvable 2 f.p.j. <sup>a</sup> + INTI (N = 100)
<b>Chimie</b>	<b>Supérieure</b>	
Sodium	> 149 mmol/L	3 %
Bilirubine totale	> 2,9 x LSN	4 %
AST (SGOT)	> 180 U/L	8 %
ALT (SGPT)	> 215 U/L	7 %
Cholestérol total	> 7,77 mmol/L	4 %
Amylase	> 2,5 x LSN	6 %
<b>Chimie</b>	<b>Inférieure</b>	
Sodium	< 130 mmol/L	3 %
Calcium	< 1,75 mmol/dL	2 %
<b>Hématologie</b>	<b>Inférieure</b>	
Hémoglobine	< 70 g/L	2 %
Numération plaquettaire	< 50 x 10 <sup>9</sup> /L	4 %
Neutrophiles	< 0,40 x 10 <sup>9</sup> /L	2 %
a. Comprend les valeurs de laboratoire obtenues chez les patients recevant les doses de 230/57,5 mg/m <sup>2</sup> (n = 49) et de 300/75 mg/m <sup>2</sup> (n = 51). Définitions : f.p.j. = fois par jour; INTI = inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse; LSN = limite supérieure de la normale; ALT (SGPT) = alanine amino-transférase (serum glutamic-pyruvic transaminase); AST (SGOT) = aspartate amino-transférase (serum glutamic-oxaloacetic transaminase).		

### 8.3. Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables d'intensité modérée ou grave survenus chez moins de 2 % des adultes traités par KALETRA dans l'ensemble des études de phases II à IV et considérés comme ayant un lien possible ou

probable avec le traitement ou dont la relation avec ce dernier est inconnue sont énumérés ci-dessous par système organique.



<b>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :</b>	Leucopénie et neutropénie <sup>1</sup> , lymphadénopathie <sup>1</sup> , splénomégalie
<b>Troubles cardiaques :</b>	Angine de poitrine, athérosclérose, dont l'infarctus du myocarde <sup>1</sup> , fibrillation auriculaire, bloc auriculoventriculaire <sup>1</sup> , palpitations, insuffisance tricuspide <sup>1</sup>
<b>Troubles de l'oreille et du labyrinthe :</b>	Hyperacousie, acouphène, vertiges <sup>1</sup>
<b>Troubles endocriniens :</b>	Syndrome de Cushing, hypogonadisme <sup>1</sup> , hypothyroïdie
<b>Troubles oculaires :</b>	Troubles oculaires, troubles de la vue, déficience visuelle <sup>1</sup>
<b>Troubles gastro-intestinaux :</b>	Gêne abdominale, distension abdominale, constipation <sup>1</sup> , sécheresse de la bouche, duodénite et gastrite <sup>1</sup> , entérite, entérocolite, entérocolite hémorragique, éructations, œsophagite, incontinence fécale, flatulences, reflux gastro-œsophagien (RGO) <sup>1</sup> , trouble gastrique, ulcère gastrique, hémorragie gastro-intestinale incluant hémorragie rectale <sup>1</sup> , hémorroïdes, ulcères gastro-intestinaux <sup>1</sup> , pancréatite <sup>1</sup> , périodontite, hémorragie rectale, maux d'estomac, stomatite et ulcères buccaux <sup>1</sup>
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration :</b>	Douleur thoracique, kystes, interactions médicamenteuses, œdème, œdème périphérique, œdème facial, hypertrophie, malaise
<b>Troubles hépatobiliaires :</b>	Cholangite, cholécystite, hépatite cytolytique, stéatose hépatique, hépatomégalie, ictère, sensibilité hépatique
<b>Troubles du système immunitaire :</b>	Hypersensibilité aux médicaments, syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire
<b>Infections et infestations :</b>	Infection bactérienne, bronchopneumonie, grippe, otite moyenne, abcès périnéal, pharyngite, rhinite, sialadénite, sinusite, infections virales
<b>Anomalies des résultats des examens :</b>	Augmentation des concentrations de médicament, diminution de la tolérance au glucose
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</b>	Troubles de la glycémie incluant le diabète sucré <sup>1</sup> , déshydratation, dyslipidémie, hypovitaminose, augmentation de l'appétit, acidose lactique <sup>1</sup> , lipomatose, obésité, gain pondéral <sup>1</sup>
<b>Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif :</b>	Arthropathie, troubles musculaires, dont faiblesse et spasmes musculaires <sup>1</sup> , myalgie <sup>1</sup> , arthrose, ostéonécrose, douleurs dans les extrémités, rhabdomyolyse <sup>1</sup>
<b>Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris les kystes et les polypes) :</b>	Néoplasme cutané bénin, lipome, néoplasme

<b>Troubles du système nerveux :</b>	Agueusie <sup>1</sup> , amnésie, ataxie, trouble de l'équilibre, infarctus cérébral, accident cérébrovasculaire <sup>1</sup> , convulsions <sup>1</sup> , étourdissements <sup>1</sup> , dysgueusie, dyskinésie, encéphalopathie, troubles extra-pyramidaux, paralysie faciale, hypertonie, somnolence, tremblements <sup>1</sup>
<b>Troubles psychiatriques :</b>	Rêves inhabituels <sup>1</sup> , labilité émotionnelle, agitation, apathie, confusion, désorientation, baisse de la libido, sautes d'humeur, nervosité, troubles de la pensée
<b>Troubles rénaux et urinaires :</b>	Hématurie <sup>1</sup> , néphrite <sup>1</sup> , néphrolithiase, trouble rénal, insuffisance rénale <sup>1</sup> , anomalies des urines et odeur anormale des urines
<b>Troubles de l'appareil reproducteur et affections mammaires :</b>	Augmentation du volume des seins, troubles menstruels incluant l'aménorrhée, ménorragie <sup>1</sup> , troubles éjaculatoires, dysfonction érectile <sup>1</sup> , gynécomastie
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :</b>	Asthme, toux, dyspnée, œdème pulmonaire
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :</b>	Acné, alopecie, capillarite et vasculite <sup>1</sup> , dermatite acnéiforme, dermatite allergique, dermatite exfoliative, dermatite/éruption cutanée incluant l'eczéma et la dermatite séborrhéique <sup>1</sup> , peau sèche, hyperhidrose, capillarite idiopathique, troubles des ongles, sueurs nocturnes <sup>1</sup> , prurit <sup>1</sup> , éruption cutanée généralisée, séborrhée, coloration anormale de la peau, hypertrophie cutanée, vergetures, ulcères de la peau, œdème du visage
<b>Troubles vasculaires :</b>	Thrombophlébite veineuse profonde, thrombose veineuse profonde <sup>1</sup> , hypertension <sup>1</sup> , hypotension orthostatique, thrombophlébite, varices, vasculite
1 Représente un concept médical incluant plusieurs termes privilégiés similaires dans le MedDRA	

#### 8.4. Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

##### Données d'études cliniques

Le **Tableau 13** et le **Tableau 14** illustrent les pourcentages d'adultes n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux et ceux ayant déjà reçu un traitement par les IP, respectivement, qui ont présenté des anomalies des valeurs de laboratoire de grades 3 et 4 lors d'un traitement comportant KALETRA.

**Tableau 13 – Anomalies des valeurs de laboratoire de grades 3 et 4 signalées chez ≥ 2 % des patients adultes n’ayant jamais reçu d’antirétroviraux**

Variable	Limite	Étude M98-888 (48 semaines)		Étude M02-418 (48 semaines)		Étude M97-720 (360 semaines)	Étude M05-730 (48 semaines)	
		KALETRA en capsules 400/100 mg 2 f.p.j. + d4T + 3TC  (N = 326)	Nelfinavir 750 mg 3 f.p.j. + d4T + 3TC  (N = 327)	KALETRA en capsules 800/200 mg 1 f.p.j. + TDF + FTC  (N= 115)	KALETRA en capsules 400/100 mg 2 f.p.j. + TDF + FTC  (N = 75)	KALETRA en capsules 2 f.p.j. <sup>a</sup> + d4T + 3TC  (N = 100)	KALETRA en comprimés <sup>b</sup> 800/200 mg 1 f.p.j. + TDF + FTC  (N = 333)	KALETRA en comprimés <sup>b</sup> 400/100 mg 2 f.p.j. + TDF + FTC  (N = 331)
<b>Chimie</b>	<b>Supérieure</b>							
Glucose	> 13,8 mmol/L	2 %	2 %	3 %	1 %	4 %	0 %	< 1 %
Acide urique	>0,71 mmol/L	2 %	2 %	0 %	3 %	5 %	< 1 %	1 %
AST (SGOT) <sup>c</sup>	> 5 x LSN	2 %	4 %	5 %	3 %	10 %	1 %	2 %
ALT (SGPT) <sup>c</sup>	> 5 x LSN	4 %	4 %	4 %	3 %	11 %	1 %	1 %
GGT	> 5 x LSN	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	10 %	s. o.	s. o.
Cholestérol total	> 7,77 mmol/L	9 %	5 %	3 %	3 %	27 %	4 %	3 %
Triglycérides	> 8,25 mmol/L	9 %	1 %	5 %	4 %	29 %	3 %	6 %
Amylase	> 2 x LSN	3 %	2 %	7 %	5 %	4 %	s. o.	s. o.
Lipase	> 2 x LSN	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	3 %	5 %
<b>Chimie</b>	<b>Inférieure</b>							
Clairance de la créatinine calculée <sup>d</sup>	< 50 mL/ min	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	2 %	2 %
<b>Hématologie</b>	<b>Inférieure</b>							
Neutrophiles	0,75 x 10 <sup>9</sup> /L	1 %	3 %	5 %	1 %	5 %	2 %	1 %

Variable	Limite	Étude M98-888 (48 semaines)		Étude M02-418 (48 semaines)		Étude M97-720 (360 semaines)	Étude M05-730 (48 semaines)	
		KALETRA en capsules 400/100 mg 2 f.p.j. + d4T + 3TC	Nelfinavir 750 mg 3 f.p.j. + d4T + 3TC	KALETRA en capsules 800/200 mg 1 f.p.j. + TDF + FTC	KALETRA en capsules 400/100 mg 2 f.p.j. + TDF + FTC	KALETRA en capsules 2 f.p.j. <sup>a</sup> + d4T + 3TC	KALETRA en comprimés <sup>b</sup> 800/200 mg 1 f.p.j. + TDF + FTC	KALETRA en comprimés <sup>b</sup> 400/100 mg 2 f.p.j. + TDF + FTC
<p>a. Comprend les données sur les effets indésirables obtenues chez les patients du groupe I (200/100 mg 2 f.p.j. [n = 16] et 400/100 mg 2 f.p.j. seulement [n = 16]) et du groupe II (400/100 mg 2 f.p.j. [n = 35] et 400/200 mg 2 f.p.j. [n = 33]). Dans le groupe II, le taux de survenue de nausées d'intensité modérée à grave ayant un lien possible ou probable avec KALETRA était supérieur dans le groupe 400/200 mg que dans le groupe 400/100 mg.</p> <p>b. Pendant les 8 premières semaines de l'étude, 166 et 165 patients ont reçu KALETRA en capsules 1 f.p.j. ou 2 f.p.j., respectivement. Après cette période, tous les patients ont reçu KALETRA en comprimés.</p> <p>c. Le critère pour l'étude M05-730 était des taux d'AST et d'ALT &gt; 5 x LSN.</p> <p>d. La formule de Cockcroft-Gault a été utilisée pour calculer la clairance de la créatinine.</p> <p>Définitions : f.p.j. = fois par jour; d4T = stavudine; 3 TC = lamivudine; FTC = emtricitabine; TDF = ténofovir DF; LSN = limite supérieure de la normale; s. o. = sans objet; ALT (SGPT) = alanine amino-transférase (serum glutamic-pyruvic transaminase); AST (SGOT) = aspartate amino-transférase (serum glutamic-oxaloacetic transaminase); GGT = gamma-glutamyl transpeptidase.</p>								

**Tableau 14 – Anomalies des valeurs de laboratoire de grades 3 et 4 signalées chez ≥ 2 % des patients adultes ayant déjà reçu un traitement par les IP**

Variable	Limite	Étude M98-888 (48 semaines)		Études M98-957 <sup>a</sup> et M97-765 <sup>b</sup> (84 à 144 semaines)	Étude M06-802 (48 semaines)	
		KALETRA en capsules 400/100 mg 2 f.p.j. + NVP + INTI (N = 148)	IP choisi(s) par le chercheur + NVP + INTI (N = 140)	KALETRA en capsules 2 f.p.j. + INNTI + INTI (N = 127)	KALETRA en comprimés 800/200 mg 1 f.p.j. + INTI (N = 300)	KALETRA en comprimés 400/100 mg 2 f.p.j. + INTI (N = 299)
<b>Chimie</b>	<b>Supérieure</b>					
Glucose	> 13,8 mmol/L	1 %	2 %	5 %	2 %	2 %
Bilirubine totale	> 59,9 mmol/L	1 %	3 %	1 %	1 %	1 %
AST (SGOT) <sup>c</sup>	> 5 x LSN	5 %	11 %	8 %	3 %	2 %

ALT (SGPT) <sup>c</sup>	> 5 x LSN	6 %	13 %	10 %	2 %	2 %
GGT	> 5 x LSN	s.o.	s.o.	29 %	s.o.	s.o.
Cholestérol total	> 7,77 mmol/L	20 %	21 %	39 %	6 %	7 %
Triglycérides	> 8,25 mmol/L	25 %	21 %	36 %	5 %	6 %
Amylase	> 2 x LSN	4 %	8 %	8 %	4 %	4 %
Lipase	> 2 x LSN	s.o.	s.o.	s.o.	4 %	1 %
Créatinine phosphokinase	> 4 x LSN	s.o.	s.o.	s.o.	4 %	5 %
<b>Chimie</b>	<b>Inférieure</b>					
Clairance de la créatinine calculée <sup>d</sup>	< 50 mL/min	s.o.	s.o.	s.o.	3 %	3 %
Phosphore inorganique	< 0,48 mmol/L	1 %	0 %	2 %	1 %	< 1 %
<b>Hématologie</b>	<b>Inférieure</b>					
Neutrophiles	0,75 x 10 <sup>9</sup> /L	1 %	2 %	4 %	3 %	4 %
Hémoglobine	< 80 g/L	1 %	1 %	1 %	1 %	2 %
<p>a. Comprend les valeurs de laboratoire obtenues chez les patients recevant des doses de 400/100 mg en capsules 2 f.p.j. (n = 29) ou de 533/133 mg en capsules 2 f.p.j. (n = 28) pendant 84 semaines. Les patients ont reçu KALETRA en capsules en concomitance avec des INTI et de l'éfavirenz.</p> <p>b. Comprend les valeurs de laboratoire obtenues chez les patients recevant des doses de 400/100 mg en capsules 2 f.p.j. (n = 36) ou de 400/200 mg en capsules 2 f.p.j. (n = 34) pendant 144 semaines. Les patients ont reçu KALETRA en capsules en concomitance avec des INTI et de la névirapine.</p> <p>c. Les critères pour l'étude M06-802 étaient &gt; 5 x LSN (AST/ALT).</p> <p>d. La formule de Cockcroft-Gault a été utilisée pour calculer la clairance de la créatinine.</p> <p>Définitions : f.p.j. = fois par jour; INTI = inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse; INNTI = inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse; NVP = névirapine; IP = inhibiteur de la protéase; LSN = limite supérieure de la normale; s. o. = sans objet; ALT (SGPT) = alanine amino-transférase (serum glutamic-pyruvic transaminase); AST (SGOT) = aspartate amino-transférase (serum glutamic-oxaloacetic transaminase); GGT = gamma-glutamyl transpeptidase.</p>						

### 8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation

Troubles hépatobiliaires : Hépatite

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Apparition de nouveaux cas de diabète sucré, exacerbation d'un diabète sucré existant et hyperglycémie

Chez certains patients, on a dû instaurer un traitement à l'insuline ou aux hypoglycémifiants oraux, ou encore en modifier la dose.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens Johnson et érythème polymorphe
Troubles vasculaires :	Bradyarythmie

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude d'interactions médicamenteuses n'a été menée sur l'administration de KALETRA 1 fois par jour.

KALETRA est un inhibiteur de l'isoenzyme 3A du cytochrome P450 (CYP3A) tant in vitro qu'in vivo. L'administration concomitante de KALETRA et de médicaments principalement métabolisés par la CYP3A (p. ex., inhibiteurs calciques de la classe des dihydropyridines, inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, immunosuppresseurs et inhibiteurs de la PDE5) peut se traduire par l'augmentation des concentrations plasmatiques de ces derniers, ce qui risque d'augmenter ou de prolonger l'effet thérapeutique et les effets indésirables de ces médicaments (voir le **Tableau 15**). Les médicaments qui sont fortement métabolisés par la CYP3A et qui subissent un métabolisme de premier passage important semblent les plus susceptibles de présenter une augmentation marquée de l'ASC (> 3 fois) lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec KALETRA.

Aux concentrations thérapeutiques, KALETRA n'inhibe pas la CYP2D6, la CYP2C9, la CYP2C19, la CYP2E1, la CYP2B6 ni la CYP1A2.

In vivo, KALETRA induit son propre métabolisme et augmente la biotransformation de certains médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 et par glucuronidation.

KALETRA est métabolisé par la CYP3A. L'administration concomitante de KALETRA avec des médicaments inducteurs de la CYP3A risque d'abaisser les concentrations plasmatiques du lopinavir, réduisant ainsi l'effet thérapeutique de ce dernier (voir le **Tableau 15**). L'administration concomitante de KALETRA et d'autres médicaments inhibiteurs de la CYP3A peut se traduire par une augmentation de la concentration plasmatique du lopinavir. Ces exemples sont fournis à titre de guide et ne doivent pas être considérés comme une liste exhaustive de tous les médicaments pouvant interagir avec KALETRA. Les professionnels de la santé doivent consulter les références appropriées pour connaître les renseignements complets.

Des données publiées portent à croire que KALETRA est un inhibiteur de l'OATP1B1.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

#### Ajustements posologiques possibles d'après les interactions médicamenteuses

Le **Tableau 15** présente les interactions médicamenteuses objectivées ou potentiellement significatives sur le plan clinique entre le lopinavir et d'autres médicaments. Une modification de la dose ou du schéma posologique peut être recommandée d'après les interactions médicamenteuses objectivées lors d'études ou l'interaction anticipée. Les effets des autres médicaments sur le ritonavir ne sont pas décrits

puisqu'ils sont généralement semblables à ceux que l'on observe avec le lopinavir (voir le **Tableau 16** et **Tableau 17**, pour connaître l'importance de l'interaction).

Les médicaments énumérés dans le tableau ci-dessous le sont sur la base des études menées sur les interactions médicamenteuses, du signalement d'interactions médicamenteuses ou d'interactions potentielles selon l'importance et la gravité de l'interaction (dans le cas des médicaments déterminés comme étant contre-indiqués).

**Tableau 15 – Interactions médicamenteuses objectivées ou potentiellement significatives avec le lopinavir : Une modification de la dose ou du schéma posologique peut être recommandée d'après les interactions médicamenteuses objectivées lors d'études ou l'interaction anticipée**

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration du lopinavir ou du médicament concomitant <sup>a</sup>	Commentaires cliniques
<i>Anti-VHC</i>		
<b>Inhibiteurs de la protéase du VHC :</b> bocéprévir <sup>c</sup>	↓ bocéprévir ↓ lopinavir	L'administration concomitante de bocéprévir et de KALETRA a entraîné une diminution des concentrations de bocéprévir et de lopinavir à l'état d'équilibre. L'administration concomitante de KALETRA et de bocéprévir n'est pas recommandée.
<b>Inhibiteurs de la protéase du VHC :</b> glécaprévir/pibrentasvir	↑ glécaprévir	L'administration concomitante de l'association glécaprévir/pibrentasvir et de l'association lopinavir/ritonavir n'est pas recommandée en raison du risque accru de hausse du taux d'ALT associé à l'augmentation de l'exposition au glécaprévir.
<b>Association médicamenteuse contre le VHC :</b> ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir <sup>c</sup>	↑ ombitasvir/paritaprévir/ritonavir	Les concentrations d'ombitasvir, de paritaprévir et de ritonavir peuvent augmenter lorsque ces agents sont administrés en concomitance avec KALETRA; par conséquent, l'administration concomitante n'est pas recommandée.
<b>Inhibiteurs de la protéase du VHC :</b> siméprévir <sup>c</sup>	↑ siméprévir	L'emploi concomitant de KALETRA et du siméprévir pourrait entraîner une augmentation notable des concentrations plasmatiques de siméprévir. L'administration concomitante de KALETRA et de siméprévir n'est pas recommandée.
<b>Association médicamenteuse</b>	↑ voxilaprévir	L'administration concomitante de l'association sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir et de

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration du lopinavir ou du médicament concomitant <sup>a</sup>	Commentaires cliniques
<b>contre le VHC :</b> sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprèvir		L'association lopinavir/ritonavir n'est pas recommandée en raison du risque de toxicité accrue susceptible de nuire à l'adhésion.
<b>Inhibiteurs de la protéase du VHC :</b> télaprèvir	↓ télaprèvir ↔ lopinavir <sup>b</sup>	L'administration concomitante de télaprèvir et de KALETRA a entraîné une diminution des concentrations de télaprèvir à l'état d'équilibre, mais n'a pas modifié les concentrations de lopinavir à l'état d'équilibre.
<i>Antirétroviraux</i>		
<b>Antagonistes des récepteurs CCR5 du VIH :</b> maraviroc	↑ maraviroc lopinavir (non étudié)	L'administration concomitante de maraviroc et de KALETRA accroît les concentrations plasmatiques de maraviroc. Il faut donc diminuer la dose de maraviroc lorsque ce médicament est administré en concomitance avec KALETRA à la dose de 400/100 mg 2 f.p.j. Consulter la monographie du maraviroc pour connaître les renseignements thérapeutiques complets.
<b>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse :</b> éfavirenz, névirapine	↓ lopinavir ↔ éfavirenz <sup>b</sup> ↔ névirapine <sup>b</sup>	<p>L'éfavirenz et la névirapine induisent l'activité de la CYP3A et peuvent donc abaisser les concentrations plasmatiques d'autres IP lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec KALETRA.</p> <p>Il est recommandé d'augmenter la dose de KALETRA chez tous les patients.</p> <p>Chez les patients prenant l'éfavirenz, l'augmentation de la dose de KALETRA en comprimés à 500/125 mg 2 f.p.j. (2 comprimés à 200/50 mg et un comprimé à 100/25 mg) a donné lieu à des concentrations plasmatiques de lopinavir similaires à celles observées avec KALETRA en comprimés à 400/100 mg 2 f.p.j. sans éfavirenz (voir <b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b>).</p> <p>Chez les patients prenant l'éfavirenz ou la névirapine et dont le portrait clinique (antécédents thérapeutiques ou valeurs de laboratoire) évoque une sensibilité réduite au lopinavir, il peut être nécessaire d'envisager d'augmenter la dose de</p>



Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration du lopinavir ou du médicament concomitant <sup>a</sup>	Commentaires cliniques
		<p>KALETRA en solution buvable à 533/133 mg (6,5 mL) 2 f.p.j., à prendre avec de la nourriture.</p> <p>KALETRA ne doit pas être administré 1 fois par jour en concomitance avec l'éfavirenz ou la névirapine (voir <b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b>).</p> <p>Les concentrations plasmatiques du lopinavir et du ritonavir atteintes chez les patients recevant à la fois KALETRA en comprimés à raison de 600/150 mg (3 comprimés à 200/50 mg) 2 f.p.j. et l'éfavirenz ont augmenté de façon significative, soit d'environ 35 % et d'environ 56 % à 92 %, respectivement, comparativement à celles atteintes chez les patients recevant KALETRA en comprimés à raison de 400/100 mg (2 comprimés à 200/50 mg) 2 f.p.j. sans éfavirenz (voir <b>9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses</b>).</p>
<b>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse :</b> delavirdine <sup>c</sup>	↑ lopinavir	Les doses appropriées de cette association médicamenteuse pour ce qui est de l'innocuité et de l'efficacité n'ont pas été établies.
<b>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse :</b> étravirine	↓ étravirine	L'emploi concomitant de KALETRA et de l'étravirine entraîne une diminution des concentrations plasmatiques d'étravirine, mais aucun ajustement posologique n'est requis. Consulter la monographie de l'étravirine pour de plus amples renseignements.
<b>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse :</b> rilpivirine	↑ rilpivirine	L'emploi concomitant de KALETRA et de la rilpivirine entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de rilpivirine, mais aucun ajustement posologique n'est requis. Consulter la monographie de la rilpivirine pour de plus amples renseignements.
<b>Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse :</b> didanosine	↔ didanosine	<p>Aucun ajustement posologique requis.</p> <p>Les comprimés KALETRA peuvent être pris en concomitance avec la didanosine (sans nourriture).</p> <p>Comme il est recommandé de prendre la didanosine</p>

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration du lopinavir ou du médicament concomitant <sup>a</sup>	Commentaires cliniques
		à jeun, cette dernière doit être prise 1 heure avant ou 2 heures après la solution buvable KALETRA (prise avec de la nourriture).
<b>Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse :</b> ténofovir	↑ ténofovir ↔ lopinavir <sup>b</sup>	L'administration concomitante de KALETRA produit une hausse des concentrations de ténofovir. On ignore le mécanisme sous-jacent à cette interaction. Il convient de surveiller la survenue d'effets indésirables liés au ténofovir chez les patients qui prennent KALETRA en concomitance avec du ténofovir.
<b>Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse :</b> abacavir, zidovudine	↓ abacavir ↓ zidovudine	Comme il induit la glucuronidation, KALETRA peut abaisser les concentrations plasmatiques de la zidovudine et de l'abacavir. On ignore la portée clinique de cette éventuelle interaction.
<b>Inhibiteurs de la protéase du VIH :</b> fosamprénavir	↓ amprénavir ↓ lopinavir	Un taux d'effets indésirables plus élevé a été observé à la suite de l'administration concomitante de KALETRA 2 f.p.j. et de fosamprénavir. L'innocuité et l'efficacité de cette association médicamenteuse n'ont pas été établies.
fosamprénavir/ritonavir	↓ amprénavir ↑ lopinavir	L'administration concomitante de l'association fosamprénavir/ritonavir et de KALETRA n'est pas recommandée en raison d'interactions pharmacocinétiques importantes (voir <b>9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses</b> ).
<b>Inhibiteurs de la protéase du VIH :</b> indinavir <sup>c</sup>	↑ indinavir ↔ lopinavir <sup>b</sup>	Il faut réduire la dose d'indinavir à 600 mg 2 f.p.j. lorsqu'on l'emploie en concomitance avec KALETRA (administré à raison de 400/100 mg 2 f.p.j.). Aucune étude sur l'administration de KALETRA en comprimés 1 f.p.j. en concomitance avec l'indinavir n'a été menée.
<b>Inhibiteurs de la protéase du VIH :</b> nelfinavir	↑ nelfinavir ↑ métabolite M8 du nelfinavir ↓ lopinavir	Le nelfinavir induit l'activité de la CYP3A et peut donc abaisser les concentrations plasmatiques d'autres IP lorsqu'il est administré en concomitance avec KALETRA (voir <b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> ).

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration du lopinavir ou du médicament concomitant <sup>a</sup>	Commentaires cliniques
		<p>Chez les patients prenant le nelfinavir et dont le portrait clinique (antécédents thérapeutiques ou valeurs de laboratoire) évoque une sensibilité réduite au lopinavir, il peut être nécessaire d'envisager d'augmenter la dose de KALETRA à 533/133 mg (6,5 mL de solution buvable) ou à 500/125 mg (2 comprimés à 200/50 mg et un comprimé à 100/25 mg) 2 f.p.j.</p> <p>L'innocuité et l'efficacité de cette association médicamenteuse n'ont pas été établies. KALETRA ne doit pas être administré 1 f.p.j. en concomitance avec le nelfinavir.</p>
<b>Inhibiteurs de la protéase du VIH :</b> ritonavir	↑ lopinavir	L'innocuité et l'efficacité de cette association médicamenteuse n'ont pas été établies.
<b>Inhibiteurs de la protéase du VIH :</b> saquinavir	↑ saquinavir ↔ lopinavir <sup>b</sup>	Il peut être nécessaire d'envisager d'administrer le saquinavir à raison de 1000 mg 2 f.p.j. lorsqu'on l'emploie en concomitance avec KALETRA (administré à raison de 400/100 mg 2 f.p.j.). Aucune étude sur l'administration de KALETRA en comprimés 1 f.p.j. en concomitance avec le saquinavir n'a été menée.
<b>Inhibiteurs de la protéase du VIH :</b> tipranavir/ritonavir	↓ lopinavir	L'administration concomitante de KALETRA et de tipranavir potentialisé par une faible dose de ritonavir n'est pas recommandée. L'administration de tipranavir (500 mg 2 f.p.j.) avec du ritonavir (200 mg 2 f.p.j.) en concomitance avec l'association lopinavir/ritonavir (400/100 mg 2 f.p.j.) a entraîné une réduction de 55 % et de 70 %, respectivement, de l'ASC et de la C <sub>min</sub> du lopinavir.
<i>Autres médicaments</i>		
<b>Analgésiques :</b> fentanyl	↑ fentanyl	L'inhibition de la CYP3A par KALETRA est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de fentanyl. Il est recommandé de surveiller étroitement les effets thérapeutiques et indésirables (y compris la dépression respiratoire) lorsque KALETRA est administré en concomitance

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration du lopinavir ou du médicament concomitant <sup>a</sup>	Commentaires cliniques
		avec le fentanyl (notamment sous forme de préparation transdermique, transmucosale ou à libération prolongée).
<b>Antialcooliques :</b> disulfirame <sup>c</sup> / métronidazole		La solution buvable KALETRA renferme de l'alcool et peut donc interagir avec le disulfirame ou d'autres médicaments produisant des réactions de type disulfirame (p. ex., le métronidazole). La solution buvable KALETRA est contre-indiquée chez les patients traités par le disulfirame ou le métronidazole en raison du risque de toxicité associé au propylèneglycol, un excipient de ce produit (voir <b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> ).
<b>Anticancéreux :</b> abémaciclib, apalutamide, dasatinib, encorafénib, ibrutinib, nélatinib, nilotinib, vinblastine, vincristine	↑ anticancéreux	Des effets indésirables pouvant mettre la vie du patient en danger et liés à la prise de ces anticancéreux sont survenus en raison de l'augmentation des concentrations sériques de ces anticancéreux lorsqu'ils ont été administrés en concomitance avec KALETRA.  L'administration concomitante de KALETRA et d'apalutamide est contre-indiquée puisque l'apalutamide peut diminuer l'exposition à KALETRA, ce qui pourrait entraîner une baisse de la réponse virologique. De plus, l'administration concomitante de KALETRA et d'apalutamide peut mener à une exposition accrue à l'apalutamide se soldant par une hausse du risque d'effets indésirables, y compris de convulsions et de fractures.  L'administration concomitante de KALETRA et d'ibrutinib n'est pas recommandée en raison de l'augmentation attendue de l'exposition à l'ibrutinib qui pourrait entraîner un risque important de syndrome de lyse tumorale.  L'administration concomitante de KALETRA et de dasatinib devrait être évitée en raison de l'augmentation attendue de l'exposition au dasatinib. Si KALETRA doit être administré en concomitance avec le dasatinib, il faut envisager une surveillance étroite des signes de toxicité et une réduction de la dose de dasatinib (voir la

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration du lopinavir ou du médicament concomitant <sup>a</sup>	Commentaires cliniques
		<p>monographie de SPRYCEL).</p> <p>L'administration concomitante de KALETRA et de l'encorafénib devrait être évitée en raison de l'augmentation potentielle de l'exposition à l'encorafénib, ce qui pourrait accroître le risque d'effets indésirables graves comme la prolongation de l'intervalle QT. Si KALETRA doit être administré en concomitance avec l'encorafénib, on doit modifier la dose de l'encorafénib selon les recommandations de la monographie de l'encorafénib.</p> <p>L'administration concomitante de KALETRA et de nilotinib devrait être évitée en raison de l'augmentation attendue de l'exposition au nilotinib. Si KALETRA doit être administré en concomitance avec le nilotinib, il est recommandé de surveiller étroitement un éventuel allongement de l'intervalle QT (voir la monographie de TASIGNA).</p> <p>L'administration concomitante de KALETRA et d'abémaciclib devrait être évitée en raison de l'augmentation attendue de l'exposition à l'abémaciclib. Si KALETRA doit être administré en concomitance avec l'abémaciclib, il faut envisager une surveillance étroite des signes de toxicité et une réduction de la dose d'abémaciclib (voir la monographie de VERZENIO).</p> <p>L'administration concomitante de KALETRA et de nératinib est contre-indiquée en raison de l'augmentation attendue de l'exposition au nératinib (voir <b>CONTRE-INDICATIONS</b>).</p>
vénétoclax	↑ vénétoclax	<p>L'utilisation concomitante de puissants inhibiteurs de la CYP3A, comme KALETRA, et du vénétoclax peut augmenter le risque de syndrome de lyse tumorale à l'instauration du traitement et pendant la période d'augmentation graduelle de la dose (voir <b>2 CONTRE-INDICATIONS</b>).</p> <p>Dans le cas des patients qui ont terminé la phase d'augmentation graduelle de la dose et qui reçoivent une dose quotidienne constante de</p>

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration du lopinavir ou du médicament concomitant <sup>a</sup>	Commentaires cliniques
		vénétoclax, réduire la dose du médicament d'au moins 75 % lorsqu'il est utilisé en concomitance avec des inhibiteurs de la CYP3A (voir la monographie de VENCLEXTA).
<b>Anticoagulant :</b> rivaroxaban	↑ rivaroxaban	L'administration concomitante de rivaroxaban et de KALETRA peut entraîner des modifications significatives des concentrations de rivaroxaban et peut accroître le risque de saignement; l'administration concomitante de ces 2 médicaments doit être évitée. Consulter la monographie du rivaroxaban pour les renseignements complets.
warfarine	↓ warfarine	Les concentrations de warfarine peuvent être altérées. On recommande de surveiller le RIN (rapport international normalisé).
<b>Anticonvulsivants :</b> carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne	↓ lopinavir ↓ phénytoïne	Employer avec prudence. KALETRA risque d'être moins efficace en présence de tels agents, comme ces derniers abaissent les concentrations plasmatiques du lopinavir. KALETRA ne devrait pas être administré 1 fois par jour en concomitance avec la carbamazépine, le phénobarbital ou la phénytoïne. De plus, l'administration de KALETRA en concomitance avec la phénytoïne a entraîné une diminution modérée des concentrations de phénytoïne à l'état d'équilibre. Il convient donc de surveiller les concentrations de phénytoïne lorsque ce médicament est administré en concomitance avec KALETRA.
lamotrigine, valproate	↓ lamotrigine ↓ valproate	L'administration concomitante de KALETRA et de lamotrigine ou de valproate a été associée à une diminution de la concentration de l'anticonvulsivant administré; on a signalé une diminution de 50 % de la concentration de lamotrigine. Utiliser avec prudence. Il peut être nécessaire d'augmenter la dose de l'anticonvulsivant lorsqu'il est administré en association avec KALETRA et d'en surveiller les concentrations thérapeutiques, particulièrement pendant la période d'ajustement posologique.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration du lopinavir ou du médicament concomitant <sup>a</sup>	Commentaires cliniques
<b>Antidépresseurs :</b> bupropion	↓ bupropion ↓ hydroxybupropion ↔ lopinavir <sup>b</sup>	L'administration concomitante du bupropion et de KALETRA diminue les concentrations plasmatiques du bupropion et de son métabolite actif, l'hydroxybupropion.
trazodone	↑ trazodone	Les effets indésirables suivants ont été observés avec l'emploi de la trazodone : nausées, étourdissements, hypotension et syncope. La prudence s'impose si l'on administre de la trazodone avec un inhibiteur de la CYP3A4, comme KALETRA, et on doit envisager de réduire la dose de trazodone.
<b>Agents antigoutteux :</b> colchicine	↑ colchicine	<p>On s'attend à une augmentation des concentrations de colchicine lorsque cette dernière est administrée en concomitance avec KALETRA.</p> <p><b>En présence d'insuffisance rénale et (ou) hépatique :</b></p> <p>Des interactions médicamenteuses mortelles ou pouvant mettre la vie en danger ont été signalées chez des patients traités par la colchicine et des inhibiteurs puissants de la CYP3A tels que le ritonavir. Chez les patients qui présentent une insuffisance rénale et (ou) hépatique, l'administration concomitante de colchicine et de KALETRA est contre-indiquée (voir <b>2 CONTRE-INDICATIONS</b>).</p> <p><b>En présence d'une fonction rénale ou hépatique normale :</b></p> <p><u>Traitement des crises de goutte</u></p> <p>Administration de colchicine en concomitance aux patients qui prennent KALETRA : 0,6 mg (1 comprimé) x 1 dose, puis 0,3 mg (1 demi-comprimé) 1 heure plus tard. Ne pas répéter la dose avant 3 jours.</p> <p><u>Prophylaxie des crises de goutte</u></p> <p>Administration de colchicine en concomitance aux patients qui prennent KALETRA : Si le schéma d'administration original de la colchicine était de 0,6 mg 2 fois par jour, il faut l'ajuster à 0,3 mg 1 fois par jour. Si le schéma d'administration original de la colchicine était de 0,6 mg 1 fois par</p>

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration du lopinavir ou du médicament concomitant <sup>a</sup>	Commentaires cliniques
		<p>jour, il faut l'ajuster à 0,3 mg 1 fois tous les 2 jours.</p> <p><b>Traitement de la fièvre méditerranéenne familiale (FMF)</b></p> <p>Administration de colchicine en concomitance aux patients qui prennent KALETRA : Dose quotidienne maximale de 0,6 mg (peut être administrée à raison de 0,3 mg 2 fois par jour).</p>
<b>Anti-infectieux :</b> clarithromycine	↑ clarithromycine	<p>En présence d'insuffisance rénale, il convient d'envisager les ajustements posologiques suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients dont la Cl<sub>Cr</sub> se situe entre 30 et 60 mL/min : réduire la dose de clarithromycine de 50 %.</li> <li>• Patients dont la Cl<sub>Cr</sub> est &lt; 30 mL/min : réduire la dose de clarithromycine de 75 %.</li> </ul> <p>Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients dont la fonction rénale est normale.</p>
<b>Antifongiques :</b> itraconazole, kétoconazole,	↑ itraconazole ↑ kétoconazole ↔ lopinavir <sup>b</sup>	<p>L'emploi de fortes doses de kétoconazole ou d'itraconazole (&gt; 200 mg/jour) est déconseillé. Lors de l'administration concomitante de KALETRA et de doses de kétoconazole ou d'itraconazole &gt; 200 mg/jour, il faut user de prudence et surveiller étroitement la survenue d'effets indésirables.</p> <p>L'administration d'une dose unique de kétoconazole (200 mg) pendant le traitement par KALETRA à raison de 400/100 mg 2 f.p.j. n'a donné lieu à aucune augmentation de la C<sub>max</sub>, de l'ASC ou de la C<sub>min</sub> du lopinavir. Toutefois, on pourrait observer une certaine augmentation des concentrations de lopinavir suivant l'administration de doses multiples ou de doses plus fortes de kétoconazole.</p>
voriconazole	↓ voriconazole	<p>Une étude a montré que l'administration de ritonavir à raison de 100 mg toutes les 12 heures, en concomitance avec le voriconazole, a diminué l'ASC à l'état d'équilibre du voriconazole de 39 % en moyenne; par conséquent, il faut éviter d'administrer l'association lopinavir/ritonavir et le voriconazole en concomitance, à moins que l'évaluation des bienfaits et des risques pour le</p>



Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration du lopinavir ou du médicament concomitant <sup>a</sup>	Commentaires cliniques
		patient justifie l'utilisation du voriconazole.
<b>Antimycobactériens :</b> rifabutine	↑ rifabutine et son métabolite ↔ lopinavir <sup>b</sup>	L'administration concomitante de KALETRA et de rifabutine augmente considérablement (> 5 fois) les concentrations de rifabutine et de son métabolite actif, ce qui risque d'augmenter les effets indésirables associés à la rifabutine, telles la fièvre, la neutropénie et l'uvéite.  Il est recommandé de réduire la dose habituelle de rifabutine (300 mg/jour) d'au moins 75 % (c.-à-d. de donner une dose maximale de 150 mg tous les 2 jours ou 3 fois par semaine). Il convient de surveiller plus étroitement la survenue d'effets indésirables chez les patients recevant à la fois la rifabutine et KALETRA. Il peut être nécessaire de réduire davantage la dose de rifabutine.
rifampine	↓ lopinavir	Des réductions importantes des concentrations plasmatiques de lopinavir ont été observées dans le cadre d'une étude évaluant l'effet de la rifampine administrée à raison de 600 mg 1 fois par jour avec KALETRA administré à raison de 400/100 mg 2 f.p.j. On ne doit pas administrer KALETRA avec la rifampine, car celle-ci peut réduire considérablement l'effet thérapeutique du lopinavir. Des études ayant porté sur l'administration concomitante de rifampine et de doses plus élevées de KALETRA ont révélé une incidence accrue de toxicité hépatique et gastro-intestinale (voir <b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> ).
<b>Antiparasitaires :</b> atovaquone	↓ atovaquone	On ignore la portée clinique de l'interaction; cependant, il peut être nécessaire d'augmenter les doses d'atovaquone.
<b>Antipsychotiques/ neuroleptiques :</b>  lurasidone	↑ lurasidone	En raison de l'inhibition de la CYP3A par KALETRA, on s'attend à une augmentation des concentrations de lurasidone. L'administration concomitante de lurasidone et de KALETRA est contre-indiquée (voir <b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> ).
pimozide	↑ pimozide	L'administration concomitante de KALETRA et de pimozide est contre-indiquée étant donné qu'elle

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration du lopinavir ou du médicament concomitant <sup>a</sup>	Commentaires cliniques
		peut entraîner des réactions graves et (ou) mettant la vie en danger, telles qu'une arythmie (voir <b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> ).
quétiapine	↑ quétiapine	En raison de l'inhibition de la CYP3A par KALETRA, l'administration concomitante de KALETRA et de la quétiapine peut entraîner une augmentation des concentrations de quétiapine. Des effets indésirables graves et potentiellement mortels liés à la quétiapine ont été signalés avec des inhibiteurs de la CYP3A. KALETRA ne doit pas être administré en association avec la quétiapine. Une surveillance peut s'avérer nécessaire et la dose peut être réduite au besoin.
<b>Sédatifs/hypnotiques :</b> midazolam <sup>c</sup> , voie orale	↑ midazolam	Le midazolam est principalement métabolisé par la CYP3A4. Les augmentations de la concentration de midazolam devraient être beaucoup plus importantes lorsque le médicament est administré par voie orale que lorsqu'il est administré par voie parentérale. Par conséquent, KALETRA ne doit pas être administré en même temps que du midazolam administré par voie orale (voie <b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> ).
midazolam, voie parentérale		Si KALETRA est administré en même temps que du midazolam par voie parentérale, il convient d'assurer une surveillance clinique étroite de la dépression respiratoire et (ou) d'une sédation prolongée et d'envisager un ajustement posologique.
<b>Inhibiteurs calciques (dihydropyridines) :</b> p. ex. : féléodipine, nicardipine <sup>c</sup> , nifédipine	↑ inhibiteurs calciques de la classe des dihydropyridines	User de prudence et surveiller l'état clinique du patient.
<b>Glycosides cardiotoniques :</b> digoxine	↑ digoxine	L'emploi concomitant de ritonavir (300 mg toutes les 12 heures) et de digoxine a entraîné une augmentation significative des concentrations de digoxine. La prudence s'impose si l'on administre de la digoxine en concomitance avec KALETRA, et on

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration du lopinavir ou du médicament concomitant <sup>a</sup>	Commentaires cliniques
		doit effectuer une surveillance appropriée des concentrations plasmatiques de digoxine.
<b>Corticostéroïdes :</b> <u>Systemiques</u> dexaméthasone	↓ lopinavir	Employer avec prudence. KALETRA risque d'être moins efficace en présence de tels agents, comme ces derniers abaissent les concentrations plasmatiques du lopinavir.
<b>Corticostéroïdes :</b> <u>Inhalés/injectables/intra nasaux</u> budésonide, propionate de fluticasone, triamcinolone	↑ budésonide ↑ fluticasone ↑ triamcinolone	L'administration concomitante de KALETRA et de fluticasone, de budésonide, de triamcinolone ou d'autres glucocorticoïdes inhalés, injectables ou intranasaux qui sont métabolisés par la CYP3A4 entraîne une augmentation significative des concentrations plasmatiques de fluticasone, de budésonide ou de triamcinolone, ce qui se traduit par une réduction significative du taux de cortisol sérique. Des rapports postcommercialisation ont fait état d'effets généraux liés à la corticothérapie tels que le syndrome de Cushing et la suppression de la fonction surrénalienne chez des patients qui recevaient en concomitance KALETRA et de la fluticasone, du budésonide ou de la triamcinolone par inhalation, par injection ou par voie intranasale.  L'administration concomitante de KALETRA et de fluticasone, de budésonide ou de triamcinolone n'est donc pas recommandée, à moins que les bienfaits potentiels du traitement ne surpassent le risque d'effets généraux liés à la corticothérapie. Une réduction de la dose de glucocorticoïde, accompagnée d'une surveillance étroite des effets locaux et généraux, ou des solutions de rechange (comme le bécloéthasone) aux glucocorticoïdes qui ne sont pas des substrats de la CYP3A4 doivent être envisagées, particulièrement en cas de corticothérapie à long terme.
<b>Antagonistes des récepteurs de l'endothéline :</b> bosentan	↑ bosentan	L'administration concomitante de bosentan et de KALETRA a augmenté les concentrations maximales (C <sub>max</sub> ) et l'ASC du bosentan à l'état d'équilibre de 6 et 5 fois, respectivement.  <u>Administration de bosentan à des patients prenant</u>

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration du lopinavir ou du médicament concomitant <sup>a</sup>	Commentaires cliniques
		<p><u>KALETRA</u></p> <p>Chez les patients qui reçoivent KALETRA depuis au moins 10 jours, commencer le bosentan à raison de 62,5 mg 1 fois par jour ou tous les 2 jours selon la tolérance individuelle des patients.</p> <p><u>Administration de KALETRA à des patients prenant du bosentan</u></p> <p>Cesser l'emploi de bosentan au moins 36 heures avant de commencer le traitement par KALETRA. Au moins 10 jours après le début du traitement par KALETRA, recommencer à administrer le bosentan à raison de 62,5 mg 1 fois par jour ou tous les 2 jours selon la tolérance individuelle des patients.</p>
<p><b>Antagonistes des récepteurs de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) :</b></p> <p>élagolix</p>	<p>↑ élagolix</p>	<p>L'administration en concomitance d'élagolix et de KALETRA pourrait augmenter l'exposition à l'élagolix en raison de l'inhibition de l'OATP, de la CYP3A et de la glycoprotéine P. Les effets indésirables graves connus de l'élagolix sont, entre autres, les idées suicidaires et l'élévation du taux de transaminases hépatiques. De plus, l'élagolix est un inducteur faible ou modéré de la CYP3A, ce qui peut diminuer l'exposition à KALETRA. Consulter la monographie de l'élagolix pour connaître les renseignements posologiques concernant l'administration en concomitance avec des inhibiteurs puissants de la CYP3A4.</p>
<p><b>Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase :</b></p> <p>atorvastatine, rosuvastatine, pravastatine</p>	<p>↑ atorvastatine ↔ lopinavir<sup>b</sup></p> <p>↑ rosuvastatine ↔ lopinavir<sup>b</sup></p> <p>↑ pravastatine ↔ lopinavir<sup>b</sup></p>	<p>Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) peuvent interagir avec les IP et ainsi augmenter le risque de myopathie, dont la rhabdomyolyse. L'innocuité à long terme de l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase avec KALETRA n'a pas été établie. L'emploi concomitant d'IP et de lovastatine ou de simvastatine est contre-indiqué (voir <b>2 CONTRE-INDICATIONS</b>). D'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) peuvent également interagir avec les IP. Cette mise en garde se fonde sur des rapports cliniques, de même que sur des observations indirectes provenant d'études sur</p>

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration du lopinavir ou du médicament concomitant <sup>a</sup>	Commentaires cliniques
		l'isoenzyme 3A4 du CYP450. Il faut donner la dose d'atorvastatine ou de rosuvastatine la plus faible possible et en surveiller étroitement les concentrations, ou envisager l'emploi d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, tels que la pravastatine ou la fluvastatine. Il est à noter que les concentrations de pravastatine ont augmenté d'environ 30 %, lorsque cette dernière était administrée en concomitance avec KALETRA, ce qui commande une surveillance étroite (voir <b>9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses</b> ).
<b>Inhibiteurs de la protéine microsomale de transfert des triglycérides :</b> lomitapide	↑ lomitapide	Le lomitapide est un substrat sensible de la CYP3A4. Les inhibiteurs de la CYP3A4 augmentent l'exposition au lomitapide, d'environ 27 fois dans le cas des inhibiteurs puissants. L'administration concomitante de lomitapide et d'inhibiteurs modérés ou puissants de la CYP3A4 est contre-indiquée.
<b>Immunosuppresseurs :</b> cyclosporine, rapamycine <sup>c</sup> , tacrolimus	↑ immunosuppresseurs	Il est recommandé de surveiller les concentrations thérapeutiques des immunosuppresseurs lorsque ces derniers sont administrés en concomitance avec KALETRA.
<b>Inhibiteurs de kinases (voir aussi Anticancéreux ci-dessus) :</b> fostamatinib	↑ fostamatinib	L'administration du fostamatinib en concomitance avec KALETRA pourrait augmenter l'exposition au métabolite R406 du fostamatinib, ce qui pourrait entraîner des effets indésirables liés à la dose, comme une hépatotoxicité et une neutropénie. Surveiller l'apparition de tout signe de toxicité du fostamatinib qui pourrait exiger une modification de la dose de ce médicament (voir la monographie du fostamatinib).
<b>Analgésiques narcotiques :</b> méthadone	↓ méthadone	Il peut être nécessaire d'augmenter la posologie de la méthadone lorsque cette dernière est administrée en concomitance avec KALETRA.
<b>Contraceptifs oraux ou timbres contraceptifs :</b> éthinyloestradiol,	↓ éthinyloestradiol ↓ noréthindrone	Pendant la prise concomitante de KALETRA et de contraceptifs oraux ou de l'utilisation de timbres contraceptifs, il convient de recourir à des moyens

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration du lopinavir ou du médicament concomitant <sup>a</sup>	Commentaires cliniques
noréthindrone		de contraception différents ou supplémentaires.
<b>Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) :</b>  sildénafil, tadalafil, vardénafil	↑ sildénafil ↑ tadalafil ↑ vardénafil  lopinavir (non étudié)	<p>La prescription d'inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) dans le traitement de la dysfonction érectile à des patients recevant KALETRA commande des précautions particulières. On s'attend à ce que l'administration concomitante de KALETRA et de ces médicaments produise une hausse marquée des concentrations de ceux-ci, ce qui pourrait amplifier les effets indésirables associés à ces derniers, notamment : hypotension, syncope, troubles visuels et priapisme.</p> <p><u>Emploi d'inhibiteurs de la PDE5 contre la dysfonction érectile</u></p> <p>On peut utiliser le sildénafil avec prudence à des doses réduites (25 mg toutes les 48 heures), en surveillant étroitement la survenue d'effets indésirables.</p> <p>On peut utiliser le tadalafil avec prudence à des doses réduites (10 mg toutes les 72 heures), en surveillant étroitement la survenue d'effets indésirables.</p> <p>L'administration en concomitance de vardénafil et de KALETRA est contre-indiquée chez les patients atteints de dysfonction érectile (voir <b>2 CONTRE-INDICATIONS</b>).</p> <p><u>Emploi d'inhibiteurs de la PDE5 contre l'hypertension artérielle pulmonaire</u></p> <p>On peut utiliser le tadalafil avec prudence à des doses réduites (10 mg toutes les 72 heures), en surveillant étroitement la survenue d'effets indésirables. Lorsque le tadalafil est administré pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les patients qui prennent KALETRA, se reporter à l'étiquette du tadalafil pour connaître les renseignements thérapeutiques.</p> <p>L'administration concomitante de sildénafil ou de vardénafil et de KALETRA est contre-indiquée chez</p>

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration du lopinavir ou du médicament concomitant <sup>a</sup>	Commentaires cliniques
		les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (voir <b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> ).
<p>a. Pour connaître l'importance (estimations du rapport des moyennes géométriques) et le sens (↑ augmentation, ↓ diminution, ↔ absence d'effet) de l'interaction, voir le <b>Tableau 16</b> et le <b>Tableau 17</b>.</p> <p>b. « Absence d'effet » signifie que l'interaction n'est pas considérée comme significative sur le plan clinique.</p> <p>c. Produits non commercialisés au Canada.</p> <p>Définitions : f.p.j. = fois par jour</p>		

### Médicaments sans interaction objectivée ou anticipée avec KALETRA

Des études sur les interactions médicamenteuses n'ont fait état d'aucune interaction significative sur le plan clinique entre KALETRA et la désipramine (substrat de la CYP2D6), la pravastatine, la stavudine, la lamivudine, le raltégravir, l'oméprazole ou la ranitidine.

D'après les résultats d'une étude d'interaction avec la désipramine, aux concentrations thérapeutiques, KALETRA n'inhibe pas le métabolisme des médicaments dépendant de l'action de la CYP2D6. Cependant, l'administration concomitante de flécaïnide ou de propafénone et de KALETRA exige la prudence.

D'après l'étude de profils métaboliques connus, on ne prévoit pas observer d'interactions médicamenteuses significatives sur le plan clinique entre KALETRA et la fluvastatine, la dapsons, le triméthoprime/sulfaméthoxazole, l'azithromycine, l'érythromycine ou le fluconazole.

### Études sur les interactions médicamenteuses

Les effets de l'administration concomitante de KALETRA et d'autres médicaments sur l'ASC, la  $C_{max}$  et la  $C_{min}$  sont résumés au **Tableau 16** (effet d'autres médicaments sur le lopinavir) et au **Tableau 17** (effet de KALETRA sur d'autres médicaments).

### Effet de médicaments concomitants sur le lopinavir

**Tableau 16 – Interactions médicamenteuses : Paramètres pharmacocinétiques du lopinavir administré en concomitance avec d'autres médicaments (voir le Tableau 15 pour connaître les modifications recommandées de la dose ou du schéma posologique)**

Médicament concomitant	Dose du médicament concomitant (mg) et durée	Dose de KALETRA (mg) et durée	n	Rapport des paramètres pharmacocinétiques du lopinavir (avec/sans médicament concomitant) (IC à 90 %); absence d'effet = 1,00		
				$C_{max}$	ASC	$C_{min}$
<b>Antisécrétoires gastriques</b>						
Oméprazole	40 par jour, 5 j	Comprimé, 400/100 2 f.p.j., 10 j	11	1,08	1,07	1,03 (0,90 à 1,18)

Médicament concomitant	Dose du médicament concomitant (mg) et durée	Dose de KALETRA (mg) et durée	n	Rapport des paramètres pharmacocinétiques du lopinavir (avec/sans médicament concomitant) (IC à 90 %); absence d'effet = 1,00		
				C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
				(0,99 à 1,17)	(0,99 à 1,15)	
		Comprimé, 800/200 1 f.p.j., 10 j	12	0,94 (0,88 à 1,00)	0,92 (0,86 à 0,99)	0,71 (0,57 à 0,89)
Ranitidine	150 (dose unique)	Comprimé, 400/100 2 f.p.j., 10 j	12	0,98 (0,95 à 1,02)	0,98 (0,94 à 1,01)	0,93 (0,89 à 0,98)
		Comprimé, 800/200 1 f.p.j., 10 j	11	0,98 (0,95 à 1,01)	0,96 (0,90 à 1,02)	0,85 (0,67 à 1,08)
<b>Antifongiques</b>						
Kétoconazole	200 (dose unique)	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 16 j	12	0,89 (0,80 à 0,99)	0,87 (0,75 à 1,00)	0,75 (0,55 à 1,00)
<b>Antimycobactériens</b>						
Rifabutine	150 par jour, 10 j	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 20 j	14	1,08 (0,97 à 1,19)	1,17 (1,04 à 1,31)	1,20 (0,96 à 1,65)
Rifampine	600 par jour, 10 j	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 20 j	22	0,45 (0,40 à 0,51)	0,25 (0,21 à 0,29)	0,01 (0,01 à 0,02)
	600 par jour, 14 j <sup>a</sup>	Capsule, 800/200 2 f.p.j., 9 j <sup>b</sup>	10	1,02 (0,85 à 1,23)	0,84 (0,64 à 1,10)	0,43 (0,19 à 0,96)
		Capsule, 400/400 2 f.p.j., 9 j <sup>c</sup>	9	0,93 (0,81 à 1,07)	0,98 (0,81 à 1,17)	1,03 (0,68 à 1,56)
				L'administration concomitante de KALETRA et de rifampine est contre-indiquée (voir <b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> et <b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> ).		



Médicament concomitant	Dose du médicament concomitant (mg) et durée	Dose de KALETRA (mg) et durée	n	Rapport des paramètres pharmacocinétiques du lopinavir (avec/sans médicament concomitant) (IC à 90 %); absence d'effet = 1,00		
				C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
<b>Anti-VHC</b>						
Bocéprévir	800 toutes les 8 heures, 6 j	Comprimé, 400/100 2 f.p.j., 22 j	39	0,70 (0,65 à 0,77)	0,66 (0,60 à 0,72)	0,57 (0,49 à 0,65)
Télaprévir	750 toutes les 8 heures, 10 j	400/100 2 f.p.j., 20 j	12	0,96 (0,87 à 1,05)	1,06 (0,96 à 1,17)	1,14 (0,96 à 1,36)
<b>Antirétroviraux</b>						
Éfavirenz <sup>d</sup>	600 au coucher, 9 j	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 9 j	11, 7*	0,97 (0,78 à 1,22)	0,81 (0,64 à 1,03)	0,61 (0,38 à 0,97)
	600 au coucher, 9 j	Comprimé, 500/125 2 f.p.j., 10 j	19	1,12 (1,02 à 1,23)	1,06 (0,96 à 1,17)	0,90 (0,78 à 1,04)
	600 au coucher, 9 j	Comprimé, 600/150 2 f.p.j., 10 j	23	1,36 (1,28 à 1,44)	1,36 (1,28 à 1,44)	1,32 (1,21 à 1,44)
Fosamprénavir <sup>e</sup>	700 2 f.p.j. + ritonavir 100 2 f.p.j., 14 j	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 14 j	18	1,30 (0,85 à 1,47)	1,37 (0,80 à 1,55)	1,52 (0,72 à 1,82)
Nelfinavir	1000 2 f.p.j., 10 j	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 21 j	13	0,79 (0,70 à 0,89)	0,73 (0,63 à 0,85)	0,62 (0,49 à 0,78)
Névirapine	200 2 f.p.j., état d'équilibre (> 1 an) <sup>f</sup>	Capsule, 400/100 2 f.p.j., état d'équilibre (> 1 an)	22, 19*	0,81 (0,62 à 1,05)	0,73 (0,53 à 0,98)	0,49 (0,28 à 0,74)
	7 mg/kg ou 4 mg/kg 1 f.p.j., 2 sem., 2 f.p.j., 1 sem. <sup>g</sup>	Solution buvable, 300/75 mg/m <sup>2</sup> 2 f.p.j., 3 sem.	12, 15*	0,86 (0,64 à 1,16)	0,78 (0,56 à 1,09)	0,45 (0,25 à 0,81)
Ritonavir <sup>d</sup>	100 2 f.p.j., 3 à 4 sem. <sup>f</sup>	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 3 à 4 sem.	8, 21 <sup>k</sup>	1,28 (0,94 à 1,76)	1,46 (1,04 à 2,06)	2,16 (1,29 à 3,62)

Médicament concomitant	Dose du médicament concomitant (mg) et durée	Dose de KALETRA (mg) et durée	n	Rapport des paramètres pharmacocinétiques du lopinavir (avec/sans médicament concomitant) (IC à 90 %); absence d'effet = 1,00		
				C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
Ténofovir <sup>h</sup>	300 mg 1 f.p.j., 14 j	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 14 j	24	Inchangé	Inchangé	Inchangé
Tipranavir/ ritonavir <sup>f</sup>	500/200 mg 2 f.p.j. (28 doses)	Capsule, 400/100 2 f.p.j. (27 doses)	21 69	0,53 (0,40 à 0,69) <sup>i</sup>	0,45 (0,32 à 0,63) <sup>i</sup>	0,30 (0,17 à 0,51) <sup>i</sup> 0,48 (0,40 à 0,58) <sup>j</sup>

#### Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase

Atorvastatine	20 1 f.p.j., 4 j	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 14 j	12	0,90 (0,78 à 1,06)	0,90 (0,79 à 1,02)	0,92 (0,78 à 1,10)
Pravastatine	20 1 f.p.j., 4 j	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 14 j	12	0,98 (0,89 à 1,08)	0,95 (0,85 à 1,05)	0,88 (0,77 à 1,02)

À moins d'indication contraire, toutes les études sur les interactions médicamenteuses ont été menées chez des sujets sains non infectés par le VIH. Aucune étude d'interactions médicamenteuses n'a été menée sur l'administration de KALETRA 1 fois par jour, à l'exception de l'oméprazole et de la ranitidine.

- Taux de transaminases de grade 2 ou plus dans cette étude : 28 %.
- Adaptation posologique : 533/133 2 f.p.j. le 1<sup>er</sup> jour, 667/167 2 f.p.j. le 2<sup>e</sup> jour, puis 800/200 2 f.p.j., les 7 jours suivants.
- Adaptation posologique : 400/200 2 f.p.j. le 1<sup>er</sup> jour, 400/300 2 f.p.j. le 2<sup>e</sup> jour, puis 400/400 2 f.p.j., les 7 jours suivants.
- Le comportement pharmacocinétique du ritonavir n'est pas affecté par la prise simultanée d'éfavirenz.
- Données tirées des renseignements thérapeutiques du fosamprénavir.
- Étude menée chez des adultes infectés par le VIH.
- Étude menée chez des enfants infectés par le VIH et âgés de 6 mois à 12 ans.
- Données tirées des renseignements thérapeutiques du ténofovir.
- Analyse intensive de pharmacocinétique.
- Concentrations du médicament obtenues entre 8 et 16 heures après l'administration de la dose.
- Étude avec groupe parallèle; n pour KALETRA + médicament concomitant, n pour KALETRA seul.

Définitions : f.p.j. = fois par jour; j = jour; sem. = semaine

**Effet de KALETRA sur les médicaments administrés en concomitance**

**Tableau 17 – Interactions médicamenteuses : Paramètres pharmacocinétiques du médicament administré en concomitance avec KALETRA (voir le Tableau 15 pour connaître les modifications recommandées de la dose ou du schéma posologique)**

Médicament concomitant	Dose du médicament concomitant (mg) et durée	Dose de KALETRA (mg) et durée	n	Rapport des paramètres pharmacocinétiques du médicament concomitant (avec/sans KALETRA) (IC 90 %); absence d'effet = 1,00		
				C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
<b>Antiépileptiques</b>						
Lamotrigine	100 2 f.p.j., 12 j vs 100 2 f.p.j., 8 j (seul)	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 12 j	18	0,54 (0,49 à 0,58)	0,5 (0,47 à 0,54)	0,44 (0,40 à 0,47)
	200 2 f.p.j., 9 j vs 100 2 f.p.j., 8 j (seul)	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 9 j	15	1,03 (0,90 à 1,17)	0,91 (0,82 à 1,02)	0,79 (0,69 à 0,90)
<b>Antifongiques</b>						
Kétoconazole	200 (dose unique)	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 16 j	12	1,13 (0,91 à 1,40)	3,04 (2,44, 3,79)	n.d.
<b>Antimycobactériens</b>						
Rifabutine	300 1 f.p.j., 10 j (seule) vs 150 1 f.p.j., 10 j (en concomitance)	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 10 j	12	2,12 (1,89 à 2,38)	3,03 (2,79 à 3,30)	4,90 (3,18 à 5,76)
25-O-déacétyl rifabutine				23,6 (13,7 à 25,3)	47,5 (29,3 à 51,8)	94,9 (74,0 à 122)
Rifabutine + 25- O-déacétyl rifabutine <sup>a</sup>				3,46 (3,07 à 3,91)	5,73 (5,08 à 6,46)	9,53 (7,56 à 12,01)
<b>Anti-VHC</b>						
Bocéprévir	800 mg toutes les 8 heures, 6 j	Comprimé, 400/100 2 f.p.j., 22 j	39	0,50 (0,45 à 0,55)	0,55 (0,49 à 0,61)	0,43 (0,36 à 0,53)

Médicament concomitant	Dose du médicament concomitant (mg) et durée	Dose de KALETRA (mg) et durée	n	Rapport des paramètres pharmacocinétiques du médicament concomitant (avec/sans KALETRA) (IC 90 %); absence d'effet = 1,00		
				C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
Télaprévir	750 mg, toutes les 8 heures, 10 j	400/100 2 f.p.j., 20 j	12	0,47 (0,41 à 0,52)	0,46 (0,41 à 0,52)	0,48 (0,40 à 0,56)
<b>Antirétroviraux</b>						
Éfavirenz	600 au coucher, 9 j	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 9 j	11, 12 <sup>h</sup>	0,91 (0,72 à 1,15)	0,84 (0,62 à 1,15)	0,84 (0,58 à 1,20)
Fosamprénavir <sup>b</sup>	700 2 f.p.j. + ritonavir 100 2 f.p.j., 14 j	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 14 j	18	0,42 (0,30 à 0,58)	0,37 (0,28 à 0,49)	0,35 (0,27 à 0,46)
Indinavir <sup>c</sup>	800 3 f.p.j., 5 j (seul, à jeun) vs 600 2 f.p.j., 10 j (avec KALETRA, aux repas)	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 15 j	13	0,71 (0,63 à 0,81)	0,91 (0,75 à 1,10)	3,47 (2,60 à 4,64)
Maraviroc	300 mg 2 f.p.j.	Capsule, 400/100 2 f.p.j.	11	1,97 (1,66 à 2,34)	3,95 (3,43 à 4,56)	9,24 (7,98 à 10,7)
Nelfinavir <sup>c</sup>	1250 2 f.p.j., 14 j (seul) vs 1000 2 f.p.j., 10 j (en concomitance)	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 21 j	13	0,93 (0,82 à 1,05)	1,07 (0,95 à 1,19)	1,86 (1,57 à 2,22)
métabolite M8				2,36 (1,91 à 2,91)	3,46 (2,78 à 4,31)	7,49 (5,85 à 9,58)
Névirapine	200 1 f.p.j., 14 j; 2 f.p.j., 6 j	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 20 j	5, 6 <sup>h</sup>	1,05 (0,72 à 1,52)	1,08 (0,72 à 1,64)	1,15 (0,71 à 1,86)
				<b>Voir le Tableau 15</b>		
Saquinavir <sup>c</sup>	1200 3 f.p.j., 5 j (seul) vs	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 15 j	14	6,34 (5,32 à 7,55)	9,62 (8,05 à 11,49)	16,74 (13,73 à 20,42)

Médicament concomitant	Dose du médicament concomitant (mg) et durée	Dose de KALETRA (mg) et durée	n	Rapport des paramètres pharmacocinétiques du médicament concomitant (avec/sans KALETRA) (IC 90 %); absence d'effet = 1,00		
				C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
	800 2 f.p.j., 10 j (avec KALETRA)					
	800 2 f.p.j., 10 j (avec KALETRA) vs 1200 2 f.p.j., 5 j (avec KALETRA)			0,984 (0,74 à 1,30)	0,974 (0,73 à 1,28)	0,95 <sup>d</sup> (0,70 à 1,29)
Ténofovir <sup>e</sup>	300 mg 1 f.p.j., 14 j	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 14 j	24	Inchangé	1,32 (1,26 à 1,38)	1,51 (1,32 à 1,66)
<b>Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase</b>						
Atorvastatine	20 1 f.p.j., 4 j	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 14 j	12	4,67 (3,35 à 6,51)	5,88 (4,69 à 7,37)	2,28 (1,91 à 2,71)
Pravastatine	20 1 f.p.j., 4 j	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 14 j	12	1,26 (0,87 à 1,83)	1,33 (0,91 à 1,94)	n.d.
Rosuvastatine <sup>f</sup>	20 1 f.p.j., 7 j	Comprimé, 400/100 2 f.p.j., 7 j	15	4,66 (3,4 à 6,4)	2,08 (1,66 à 2,6)	1,04 (0,9 à 1,2)
<b>Agoniste des récepteurs opioïdes</b>						
Méthadone	5 (dose unique)	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 10 j	11	0,55 (0,48 à 0,64)	0,47 (0,42 à 0,53)	n.d.
<b>Contraceptifs oraux ou en timbres</b>						
Éthinylœstradiol	35 mcg 1 f.p.j., 21 j (noréthindrone-mestranol)	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 14 j	12	0,59 (0,52 à 0,66)	0,58 (0,54 à 0,62)	0,42 (0,36 à 0,49)
Noréthindrone	1 1 f.p.j., 21 j (noréthindrone-mestranol)	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 14 j	12	0,84 (0,75 à 0,94)	0,83 (0,73 à 0,94)	0,68 (0,54 à 0,85)

Médicament concomitant	Dose du médicament concomitant (mg) et durée	Dose de KALETRA (mg) et durée	n	Rapport des paramètres pharmacocinétiques du médicament concomitant (avec/sans KALETRA) (IC 90 %); absence d'effet = 1,00		
				C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
<b>Antidépresseurs tricycliques</b>						
Désipramine <sup>g</sup>	100 (dose unique)	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 10 j	15	0,91 (0,84 à 0,97)	1,05 (0,96 à 1,16)	n.d.
<p>À moins d'indication contraire, toutes les études sur les interactions médicamenteuses ont été menées chez des sujets sains non infectés par le VIH. Aucune étude d'interactions médicamenteuses n'a été menée sur l'administration de KALETRA 1 fois par jour.</p> <p>a. Effet sur la somme des doses normalisées de la molécule-mère de rifabutine et du métabolite actif 25-O-déacétyl rifabutine</p> <p>b. Données tirées des renseignements thérapeutiques du fosamprénavir.</p> <p>c. Les rapports des valeurs des paramètres relatifs à l'indinavir, au nelfinavir et au saquinavir ne sont pas normalisés suivant la dose.</p> <p>d. Rapports établis entre le saquinavir (1200 2 f.p.j.) + KALETRA et le saquinavir (800 2 f.p.j.) + KALETRA.</p> <p>e. Données tirées des renseignements thérapeutiques du ténofovir.</p> <p>f. Données tirées du dépliant de conditionnement de la rosuvastatine et résultats présentés à la Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes (<i>Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections</i>) de 2007 (Hoody, <i>et al.</i>, résumé L-107, affiche n° 564).</p> <p>g. La désipramine est un substrat employé dans l'évaluation des effets sur le métabolisme dépendant de la CYP2D6.</p> <p>h. Étude avec groupe parallèle; n pour KALETRA + médicament concomitant, n pour le médicament concomitant seul.</p> <p>Définitions : f.p.j. = fois par jour; j = jour; sem. = semaine; n.d. = non disponible</p>						

## 9.5 Interactions médicament-aliment

La biodisponibilité des comprimés KALETRA n'est pas significativement modifiée lorsqu'ils sont administrés avec un repas à teneur élevée ou modérée en matières grasses (voir **10.3 Pharmacocinétique**). Les comprimés KALETRA peuvent être pris avec ou sans nourriture.

La biodisponibilité de la solution buvable KALETRA est modifiée lorsqu'elle est administrée avec un repas à teneur élevée ou modérée en matières grasses (voir **10.3 Pharmacocinétique**). La solution buvable KALETRA doit être prise avec de la nourriture.

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

L'emploi de KALETRA est contre-indiqué chez les patients prenant du millepertuis (herbe de Saint-Jean ou *Hypericum perforatum*) ou des produits renfermant cette substance (voir **2 CONTRE-INDICATIONS**). On s'attend à ce que la prise concomitante de millepertuis et d'IP, y compris KALETRA, entraîne une baisse marquée des concentrations des IP. En pareil cas, les concentrations de lopinavir risquent de

chuter à un niveau sous-optimal, entraînant une baisse de la réponse virologique, voire une résistance au lopinavir ou à la classe des IP.

### 9.7 Interactions médicament- épreuves de laboratoire

Les effets de KALETRA sur les résultats d'épreuves de laboratoires n'ont pas été établis.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

Le lopinavir, inhibiteur de la protéase du VIH, empêche le clivage de la polyprotéine *gag-pol*, ce qui entraîne la formation de particules virales immatures et non infectieuses. Le ritonavir inhibe le métabolisme du lopinavir, ce qui a pour effet d'augmenter les concentrations plasmatiques du lopinavir. L'activité antivirale de KALETRA est attribuable au lopinavir.

### 10.2 Pharmacodynamie

#### Effets sur le virus

Le lopinavir exerce une activité antirétrovirale 10 fois supérieure à celle du ritonavir, et sa  $CI_{50}$  est de 0,07 mcg/mL contre la souche VIH-1<sub>IIIB</sub> dans les cellules MT<sub>4</sub> cultivées dans un milieu contenant 50 % de sérum humain et 10 % de sérum de veau. La valeur de la  $CI_{50}$  du ritonavir contre la souche sauvage du VIH, ajustée en fonction du taux de liaison protéique, dans les mêmes conditions est de 0,9 mcg/mL. En présence du VIH résistant au ritonavir, le lopinavir a une puissance semblable à la puissance du ritonavir qu'on a observée contre la souche sauvage du VIH. Dans des études de phase II et de phase III, le lopinavir a été testé chez des sujets n'ayant jamais reçu d'IP, de même que chez des sujets infectés par le VIH qui avaient déjà reçu un IP et chez qui étaient apparus divers degrés de résistance phénotypique et génotypique aux IP et aux INTI. Le modèle pharmacocinétique et pharmacodynamique de l'effet antirétroviral du lopinavir dans ces études n'a mis en évidence qu'un lien très faible entre l'exposition aux antirétroviraux à l'étude et la réponse virologique. Dans une étude chez des sujets qui avaient déjà pris de nombreux IP, on a déterminé que le rapport  $C_{min}:CI_{50}$  (de l'isolat du VIH avant le traitement) était un facteur important du maintien de la suppression virologique par le traitement par l'association lopinavir/ritonavir.

Le taux d'incidence de la diarrhée a augmenté parallèlement à l'augmentation des doses dans des études individuelles; toutefois, aucune différence statistiquement significative entre les groupes ayant reçu la même dose n'a été observée. En outre, aucune différence apparente dans le taux d'incidence de la diarrhée n'a été observée entre les groupes de patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux et ceux qui en avaient déjà reçu. Le taux d'incidence des nausées était plus élevé chez les sujets qui n'avaient jamais reçu d'antirétroviraux et qui prenaient KALETRA en capsules à raison de 400/200 mg que chez les sujets qui prenaient la dose de 400/100 mg. De plus, des comparaisons inter-études suggèrent que chez les sujets qui n'avaient jamais reçu d'antirétroviraux et qui prenaient KALETRA en capsules à raison de 400/200 mg, les taux d'incidence des nausées avaient tendance à être plus élevés que chez ceux qui avaient déjà pris des antirétroviraux et qui prenaient la même dose de KALETRA.

#### Effets sur l'électrocardiogramme

Une étude de phase I, ouverte, croisée (4 volets), à répartition aléatoire, comparative avec placebo et traitement de référence (moxifloxacine, 400 mg 1 fois par jour) et évaluant plusieurs doses a été menée chez des volontaires en bonne santé. Ainsi, 2 schémas posologiques de lopinavir/ritonavir ont été évalués, soit une dose thérapeutique de 400/100 mg 2 fois par jour et une dose suprathérapeutique de 800/200 mg 2 fois par jour. Des électrocardiographies (ECG) numériques ont été effectuées à 3 reprises le 3<sup>e</sup> jour de l'étude et comparées à celles obtenues au début de l'étude aux mêmes intervalles. Le 3<sup>e</sup> jour, les concentrations de lopinavir étaient environ de 1,5 à 3 fois plus élevées que celles observées à l'état d'équilibre avec la posologie de 400/100 mg 2 fois par jour ou la posologie de 800/200 mg 1 fois par jour. À ces concentrations élevées, l'augmentation maximale de l'intervalle QTcF était de 3,6 ms pour la posologie de 400/100 mg 2 fois par jour (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % : 6,3 ms), et de 13,1 ms pour la dose suprathérapeutique de 800/200 mg 2 fois par jour (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % : 15,8 ms). Une analyse exposition-réponse a été effectuée à la fois pour les concentrations de lopinavir et de ritonavir, car ils ont contribué également à l'effet sur l'intervalle QTc; le modèle n'a prédit aucun effet (la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour l'intervalle QTcF était inférieure à 10 ms) jusqu'à ce que les concentrations combinées de lopinavir/ritonavir soient environ de 35 à 70 % supérieures aux concentrations maximales observées à la posologie de 400/100 mg 2 fois par jour ou à celle de 800/200 mg 1 fois par jour. Par conséquent, il est peu probable que l'association lopinavir/ritonavir administrée aux doses approuvées entraîne un allongement cliniquement significatif de l'intervalle QTcF.

L'intervalle PR absolu le 3<sup>e</sup> jour et la variation par rapport aux valeurs de départ ont aussi été évalués. Le 3<sup>e</sup> jour de l'étude, une variation moyenne de l'intervalle PR de 11,6 à 31,2 ms, par rapport aux valeurs de départ, a été observée chez les sujets ayant reçu KALETRA jusqu'à une dose suprathérapeutique de 800/200 mg 2 fois par jour. L'intervalle PR le plus élevé était de 286 ms et aucun bloc cardiaque du 2<sup>e</sup> ou du 3<sup>e</sup> degré n'a été observé. Une analyse exposition-réponse a permis de prédire que l'effet du lopinavir/ritonavir sur l'intervalle PR atteint un plateau autour de 20 ms; par conséquent, il est peu probable que l'association lopinavir/ritonavir à 400/100 mg 2 fois par jour entraîne un allongement cliniquement significatif de l'intervalle PR.

### 10.3 Pharmacocinétique

Le comportement pharmacocinétique de l'association lopinavir/ritonavir a été évalué chez des adultes en bonne santé et des patients infectés par le VIH; aucune différence marquée n'a été observée entre les 2 groupes. Le lopinavir est presque entièrement métabolisé par la CYP3A. Le ritonavir inhibe le métabolisme du lopinavir, ce qui a pour effet d'augmenter les concentrations plasmatiques du lopinavir. Toutes les études ont montré que, suivant l'administration de KALETRA en capsules à raison de 400/100 mg 2 fois par jour, les concentrations plasmatiques moyennes du lopinavir à l'état d'équilibre sont de 15 à 20 fois supérieures à celles du ritonavir chez des patients infectés par le VIH. Les concentrations plasmatiques du ritonavir correspondent à moins de 7 % de celles obtenues avec une dose de ritonavir de 600 mg 2 fois par jour. In vitro, la  $CI_{50}$  antivirale du lopinavir est environ 10 fois moins élevée que celle du ritonavir; l'activité antivirale de KALETRA est donc attribuable au lopinavir.

Suivant l'administration de KALETRA en capsules à raison de 400/100 mg 2 fois par jour sans égard aux repas, la  $C_{max}$  moyenne  $\pm$  ÉT (écart-type) à l'état d'équilibre du lopinavir était de  $9,6 \pm 4,4$  mcg/mL; elle a été atteinte environ 4 heures après l'administration du médicament. La concentration minimale moyenne à l'état d'équilibre précédant l'administration de la dose matinale était de  $5,5 \pm 4,0$  mcg/mL. Au cours d'un intervalle posologique de 12 heures, l'ASC du lopinavir était en moyenne de  $82,8 \pm 44,5$  mcg•h/mL. Après l'administration d'une dose unique de KALETRA à 400/100 mg en capsules avec un repas à teneur moyenne en matières grasses (de 500 à 682 Cal, dont 23 à 25 %



provenaient de matières grasses), l'ASC et la  $C_{\max}$  du lopinavir ont augmenté en moyenne de 48 % et de 23 % respectivement, par comparaison aux valeurs obtenues lors de l'administration du médicament à jeun. Afin d'améliorer la biodisponibilité et de réduire au minimum les variations pharmacocinétiques, KALETRA en capsules doit être pris avec de la nourriture. Au cours d'un intervalle posologique de 12 heures, la demi-vie ( $t_{1/2}$ ) du lopinavir était en moyenne de 5 à 6 heures, et la clairance orale apparente du lopinavir, de 6 à 7 L/h.

### Absorption

On a mené une étude de pharmacocinétique chez des sujets infectés par le VIH (n = 19). Suivant l'administration de KALETRA en capsules à raison de 400/100 mg 2 fois par jour avec de la nourriture pendant 3 semaines, la  $C_{\max}$  moyenne  $\pm$  ÉT du lopinavir était de  $9,8 \pm 3,7$  mcg/mL (intervalle de confiance à 95 % : 8,0 à 11,6 mcg/mL); elle a été atteinte environ 4 heures après l'administration du médicament. La concentration minimale moyenne à l'état d'équilibre précédant l'administration de la dose matinale était de  $7,1 \pm 2,9$  mcg/mL (intervalle de confiance à 95 % : 5,7 à 8,5 mcg/mL) et la concentration minimale dans l'intervalle posologique était de  $5,5 \pm 2,7$  mcg/mL (intervalle de confiance à 95 % : 4,2 à 6,8 mcg/mL). Au cours d'un intervalle posologique de 12 heures, l'ASC du lopinavir était en moyenne de  $92,6 \pm 36,7$  mcg•h/mL (intervalle de confiance à 95 % : 74,9 à 110,3 mcg•h/mL). La biodisponibilité absolue du lopinavir en association médicamenteuse avec du ritonavir chez l'être humain n'a pas été établie. Lorsque KALETRA a été administré avec un repas (500 Cal, dont 25 % provenaient de matières grasses), les concentrations de lopinavir étaient semblables, que le médicament ait été pris sous forme de capsules ou de solution buvable. En revanche, lorsque KALETRA a été administré à jeun, l'ASC et la  $C_{\max}$  moyennes du lopinavir étaient inférieures de 22 % chez les patients ayant reçu la solution buvable par comparaison à ceux qui avaient pris les capsules.

On a évalué la biodisponibilité relative des comprimés KALETRA à 200/50 mg et des capsules KALETRA dans le cadre de 2 études de phase I (études M03-616 et M04-703), monocentriques, ouvertes et croisées, à répartition aléatoire, menées chez 111 adultes sains et non à jeun (repas à teneur moyenne en matières grasses, de 490 à 560 Cal, dont 20 % à 30 % des calories provenaient de matières grasses) après l'administration d'une dose unique de KALETRA à 400/100 mg. Les concentrations plasmatiques du lopinavir et du ritonavir obtenues après l'administration de 2 comprimés KALETRA à 200/50 mg étaient semblables à celles obtenues après l'administration de 3 capsules KALETRA à 133,3/33,3 mg prises avec de la nourriture, mais avec moins de variabilité pharmacocinétique. Après l'administration de comprimés KALETRA à 200/50 mg avec un repas à teneur moyenne en matières grasses, on a observé une augmentation de l'ASC<sub>t</sub> et de la  $C_{\max}$  du lopinavir de 18 % et de 24 % respectivement, et une augmentation de l'ASC<sub>t</sub> et de la  $C_{\max}$  du ritonavir de 20 % et de 35 %, respectivement, comparativement aux valeurs obtenues après l'administration des capsules KALETRA.

Dans l'étude de phase I (étude M03-616) monocentrique, ouverte et croisée, à répartition aléatoire, menée chez 63 adultes sains (46 hommes et 17 femmes), on n'a observé aucun changement significatif sur le plan clinique de l'ASC<sub>t</sub> et de la  $C_{\max}$ , après l'administration d'une dose unique de KALETRA à 400/100 mg (2 comprimés à 200/50 mg), à jeun ou avec un repas à teneur moyenne en matières grasses (558 Cal, dont 24,1 % provenaient de matières grasses) ou un repas à teneur élevée en matières grasses (998 Cal, dont 51,3 % provenaient de matières grasses), comparativement aux valeurs obtenues après l'administration d'une dose de KALETRA en capsules avec un repas à teneur moyenne en matières grasses. Après l'administration de comprimés KALETRA à 200/50 mg à jeun, on a observé une augmentation de la  $C_{\max}$  du lopinavir de 10 %, mais aucun changement de l'ASC<sub>t</sub>, et une augmentation de l'ASC<sub>t</sub> et de la  $C_{\max}$  du ritonavir de 10 % et de 33 %, respectivement, comparativement aux valeurs obtenues après l'administration d'une dose de KALETRA en capsules avec un repas à teneur moyenne en

matières grasses. Après l'administration de comprimés KALETRA à 200/50 mg avec un repas à teneur moyenne en matières grasses, on a observé une augmentation de l'ASC<sub>t</sub> et de la C<sub>max</sub> du lopinavir de 27 % et de 30 %, respectivement, et une augmentation de l'ASC<sub>t</sub> et de la C<sub>max</sub> du ritonavir de 27 % et de 40 %, respectivement, comparativement aux valeurs obtenues après l'administration d'une dose de KALETRA en capsules avec un repas à teneur moyenne en matières grasses. L'administration de comprimés KALETRA à 200/50 mg avec un repas à teneur élevée en matières grasses n'a provoqué aucun changement de l'ASC<sub>t</sub> et de la C<sub>max</sub> du lopinavir, mais a entraîné une augmentation de l'ASC<sub>t</sub> et de la C<sub>max</sub> du ritonavir de 15 % chacune, comparativement aux valeurs obtenues après l'administration d'une dose de KALETRA en capsules avec un repas à teneur moyenne en matières grasses.

Dans l'étude de phase I (étude M04-703) monocentrique, ouverte et croisée, à répartition aléatoire, menée chez 48 adultes sains (34 hommes et 14 femmes), on a comparé la biodisponibilité relative d'une dose unique de KALETRA à 400/100 mg en comprimés (2 comprimés de 200/50 mg provenant de 2 lots de fabrication) à celle d'une dose unique de KALETRA à 400/100 mg en capsules, toutes 2 administrées avec un repas à teneur moyenne en matières grasses (492 Cal, dont 22,9 % provenaient de matières grasses). La biodisponibilité relative des comprimés KALETRA a augmenté par rapport à celle des capsules : l'ASC<sub>t</sub> et la C<sub>max</sub> du lopinavir ont augmenté de 10 % à 13 % et de 17 % à 23 %, respectivement, l'ASC<sub>t</sub> et la C<sub>max</sub> du ritonavir ont augmenté de 15 % dans chaque cas et de 29 % à 38 %, respectivement.

Dans l'étude de phase III (étude M05-730) multicentrique, ouverte, à répartition aléatoire, menée chez 664 adultes infectés par le VIH-1 (502 hommes et 144 femmes), on a comparé les concentrations de lopinavir à la suite de l'administration de doses multiples de KALETRA dans des groupes parallèles (administration 2 fois par jour, n = 18; administration 1 fois par jour, n = 17) à partir des données obtenues à la semaine 2. Les concentrations de lopinavir étaient environ de 14 à 25 % plus élevées après l'administration des comprimés à raison de 2 fois par jour, comparativement aux capsules, et 19 % à 38 % plus élevées après l'administration des comprimés à raison de 1 fois par jour, comparativement aux capsules. Les concentrations plasmatiques du ritonavir ont augmenté de façon similaire, soit de 25 % à 54 % à la suite de l'administration des comprimés KALETRA à raison de 1 fois par jour et de 2 fois par jour, comparativement aux capsules. Les résultats d'une analyse intra-sujets des données comparant les comprimés à la semaine 10 et les capsules à la semaine 2 (administration 2 fois par jour, n = 18; administration 1 fois par jour, n = 16) ont révélé que les concentrations plasmatiques de lopinavir et de ritonavir ne semblaient pas avoir augmenté de façon cliniquement significative. Les variations maximales moyennes par suite de l'administration 2 fois par jour et 1 fois par jour étaient de 4 % et de 16 %, respectivement, pour le lopinavir, et de 10 % et de 18 %, respectivement, pour le ritonavir.

On a comparé la biodisponibilité relative des comprimés KALETRA à 100/25 mg à celle des comprimés KALETRA à 200/50 mg dans le cadre d'une étude de phase I (étude M06-858), monocentrique, ouverte, à répartition aléatoire et croisée menée chez 44 adultes en bonne santé (35 hommes, 9 femmes) à jeun, après l'administration d'une dose unique de KALETRA de 400/100 mg. Les concentrations plasmatiques du lopinavir et du ritonavir obtenues après l'administration de 4 comprimés KALETRA à 100/25 mg étaient semblables à celles obtenues après l'administration de 2 comprimés KALETRA à 200/50 mg à jeun.

### ***Effet de la nourriture sur l'absorption après l'administration par voie orale***

#### **Comprimés KALETRA**

On a comparé la biodisponibilité relative d'une dose de KALETRA à 400/100 mg en comprimés à 200/50 mg prise à jeun à celle prise avec de la nourriture dans une étude de phase I (étude M03-616) monocentrique, ouverte et croisée, à répartition aléatoire, menée chez 63 adultes sains. Aucun

changement significatif sur le plan clinique de la  $C_{\max}$  et de l'ASC n'a été observé après l'administration de KALETRA en comprimés à 200/50 mg avec de la nourriture comparativement aux valeurs obtenues à jeun. Après l'administration de KALETRA en comprimés à 200/50 mg avec un repas à teneur moyenne en matières grasses (558 Cal, dont 24,1 % provenaient de matières grasses), l'ASC<sub>t</sub> et la  $C_{\max}$  du lopinavir ont augmenté de 26,9 % et de 17,6 % respectivement, et l'ASC<sub>t</sub> et la  $C_{\max}$  du ritonavir ont augmenté de 15,6 % et de 4,9 %, respectivement, par comparaison aux valeurs obtenues après l'administration du médicament à jeun. Après l'administration de KALETRA en comprimés à 200/50 mg avec un repas à teneur élevée en matières grasses (998 Cal, dont 51,3 % provenaient de matières grasses), on a observé une augmentation de l'ASC<sub>t</sub> du lopinavir de 18,7 % et aucun changement de la  $C_{\max}$ , et une augmentation de l'ASC<sub>t</sub> et de la  $C_{\max}$  du ritonavir de 24,7 % et de 10,3 %, respectivement, par comparaison aux valeurs obtenues après l'administration du médicament à jeun. Le  $T_{\max}$  moyen du lopinavir après l'administration des comprimés à 200/50 mg à jeun, avec un repas à teneur moyenne en matières grasses et avec un repas à teneur élevée en matières grasses était respectivement de 3,6 heures, 4,0 heures et 5,4 heures. Le  $T_{\max}$  moyen du ritonavir après l'administration des comprimés à 200/50 mg à jeun, avec un repas à teneur moyenne en matières grasses et avec un repas à teneur élevée en matières grasses était respectivement de 3,4 heures, 4,0 heures et 5,4 heures. La demi-vie terminale du lopinavir était semblable peu importe la modalité d'administration et variait, en moyenne, de 2,6 à 2,7 heures. La demi-vie terminale du ritonavir était semblable peu importe la modalité d'administration et variait, en moyenne, de 4,2 à 4,7 heures. Voir **10.3 Pharmacocinétique** pour de plus amples renseignements sur la pharmacocinétique de KALETRA en capsules et en comprimés à 200/50 mg administré dans différentes conditions. Par conséquent, KALETRA en comprimés peut être pris avec ou sans nourriture.

### **Solution buvable KALETRA**

Chez les adultes sains recevant KALETRA en solution buvable avec un repas à teneur moyenne en matières grasses (de 500 à 683 Cal, dont 23 à 25 % provenaient de matières grasses), l'ASC et la  $C_{\max}$  du lopinavir ont augmenté de 80 % et de 54 %, respectivement, par comparaison aux valeurs obtenues après l'administration de médicament à jeun. La prise de KALETRA en solution buvable avec un repas riche en matières grasses (872 Cal, dont 56 % provenaient de matières grasses) s'est traduite par une augmentation de l'ASC et de la  $C_{\max}$  de 130 % et de 56 % respectivement, par comparaison aux valeurs obtenues après l'administration du médicament à jeun. Afin d'améliorer la biodisponibilité et de réduire au minimum les variations pharmacocinétiques, KALETRA en solution buvable doit être pris avec de la nourriture.

### **Distribution**

À l'état d'équilibre, le lopinavir se lie aux protéines plasmatiques dans une mesure d'environ 98 à 99 %. Le lopinavir se lie à la fois à l'alpha-1-glycoprotéine acide et à l'albumine; toutefois, son affinité est plus grande pour l'alpha-1-glycoprotéine acide. À l'état d'équilibre, le degré de liaison du lopinavir aux protéines demeure constant à toutes les concentrations observées après l'administration de KALETRA à raison de 400/100 mg 2 fois par jour, et est comparable chez les volontaires sains et les patients infectés par le VIH.

Après l'administration d'une dose unique (10/5 mg/kg) de lopinavir/ritonavir marqué au carbone 14 à des rats, la radioactivité s'est distribuée de façon uniforme dans tout l'organisme. Quatre heures plus tard, les rapports des concentrations tissulaires/plasmatiques de médicament étaient inférieurs à 1 dans tous les tissus, sauf dans les glandes surrénales, la thyroïde, le foie et les voies digestives. Les concentrations les plus élevées ont été décelées dans le foie, et les plus faibles, dans le cerveau. Les concentrations cérébrales correspondaient à peu près aux concentrations plasmatiques libres, soit

environ 2 %. Enfin, les concentrations observées dans le système lymphatique se situaient entre 6 et 61 % des concentrations décelées dans le plasma.

### **Métabolisme**

Les expériences in vitro effectuées avec des microsomes hépatiques humains indiquent que le métabolisme du lopinavir est principalement oxydatif. Le lopinavir est en grande partie métabolisé par le cytochrome P450 hépatique, presque exclusivement par l'isoenzyme CYP3A. Le ritonavir est un puissant inhibiteur de la CYP3A, ce qui a pour effet d'inhiber le métabolisme du lopinavir et d'en faire augmenter les concentrations plasmatiques. Une étude évaluant le lopinavir marqué au carbone 14 chez l'être humain a révélé que 89 % de la radioactivité plasmatique enregistrée après l'administration d'une dose unique de KALETRA à 400/100 mg était attribuable à la molécule mère. On a identifié au moins 13 métabolites oxydatifs du lopinavir chez l'humain. Comme il induit les enzymes métaboliques, le ritonavir induit aussi son propre métabolisme. Pendant l'administration de doses multiples, les concentrations minimales de lopinavir ont diminué avec le temps, pour enfin se stabiliser après environ 10 à 16 jours.

### **Élimination**

Huit jours après l'administration d'une dose de 400/100 mg de l'association lopinavir/ritonavir marqué au carbone 14, environ  $10,4 \pm 2,3$  et  $82,6 \pm 2,5$  % de la dose se retrouvent dans l'urine et les fèces, respectivement. Environ 2,2 % et 19,8 % de la dose ont été recueillis sous forme de lopinavir inchangé dans l'urine et les fèces, respectivement. Après l'administration de doses multiples, moins de 3 % de la dose de lopinavir sont éliminés sous forme inchangée dans l'urine. La clairance apparente du lopinavir administré par voie orale (Cl/F) est de  $5,98 \pm 5,75$  L/h (moyenne  $\pm$  ÉT, n = 19).

### **Administration 1 fois par jour**

Le comportement pharmacocinétique de KALETRA administré 1 fois par jour a été évalué chez des sujets infectés par le VIH qui n'avaient jamais reçu d'antirétroviraux. Ils ont reçu KALETRA en capsules à 800/200 mg 1 fois par jour en concomitance avec de l'emtricitabine, à raison de 200 mg, et du ténofovir DF, à raison de 300 mg, également 1 fois par jour. L'administration de doses répétées de KALETRA en capsules à 800/200 mg 1 fois par jour pendant 4 semaines avec de la nourriture (n = 24) a entraîné une  $C_{max}$  moyenne  $\pm$  ÉT de lopinavir de  $11,8 \pm 3,7$  mcg/mL, environ 6 heures après l'administration. La concentration minimale moyenne du lopinavir à l'état d'équilibre précédant l'administration de la dose matinale était de  $3,2 \pm 2,1$  mcg/mL et la concentration minimale dans l'intervalle posologique était de  $1,7 \pm 1,6$  mcg/mL. L'ASC du lopinavir au cours d'un intervalle posologique de 24 heures était en moyenne de  $154,1 \pm 61,4$  mcg•h/mL.

### **Populations particulières et états pathologiques**

- **Enfants**

#### **Solution buvable KALETRA**

Le comportement pharmacocinétique de KALETRA en solution buvable administré à des doses de 300/75 mg/m<sup>2</sup> 2 fois par jour et de 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> 2 fois par jour a été étudié chez 53 enfants âgés de 6 mois à 12 ans. Les doses de 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> 2 fois par jour sans névirapine et de 300/75 mg/m<sup>2</sup> 2 fois par jour avec névirapine ont entraîné des concentrations plasmatiques de lopinavir semblables à celles obtenues chez des adultes recevant le médicament à raison de 400/100 mg 2 fois par jour sans névirapine (voir **14.2 Résultats de l'étude**).

Interaction entre KALETRA et la névirapine : La névirapine a été administrée à raison de 7 mg/kg 2 fois par jour (enfants de 6 mois à 8 ans) ou de 4 mg/kg 2 fois par jour (enfants de plus de 8 ans). À l'état d'équilibre, l'ASC, la  $C_{max}$  et la  $C_{min}$  moyennes du lopinavir étaient respectivement de  $72,6 \pm 31,1$ ,  $8,2 \pm 2,9$  et  $3,4 \pm 2,1$  mcg/mL après l'administration de 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> 2 fois par jour de KALETRA seul, sans névirapine (n = 12). Lorsque KALETRA a été administré à raison de 300/75 mg/m<sup>2</sup> 2 fois par jour en concomitance avec la névirapine (n = 12), ces valeurs ont été respectivement de  $85,8 \pm 36,9$ ,  $10,0 \pm 3,3$  et  $3,6 \pm 3,5$  mcg/mL.

### **Comprimés KALETRA**

L'étude KONCERT/PENTA 18 visait à comparer le comportement pharmacocinétique, l'innocuité et l'efficacité de KALETRA en comprimés administrés 2 fois par jour et 1 fois par jour dans le cadre d'un traitement d'association chez des enfants infectés par le VIH-1. La sous-étude pharmacocinétique de l'étude KONCERT/PENTA18 a été réalisée pour évaluer l'exposition au lopinavir chez des patients affectés au hasard à KALETRA en comprimés administrés 2 fois par jour ou 1 fois par jour pendant 4 semaines après stratification selon le poids corporel ( $\geq 15$  à  $\leq 25$  kg,  $> 25$  à  $\leq 35$  kg,  $> 35$  kg). Au moment de leur inscription à l'étude, les enfants recrutés recevaient un traitement antirétroviral d'association qui comprenait KALETRA et ils étaient en état de suppression virale ( $< 50$  copies/mL d'ARN du VIH-1) depuis au moins 24 semaines. Les valeurs moyennes de l'ASC<sub>24</sub>, de la  $C_{max}$ , et de la  $C_{finale}$  du lopinavir à l'état d'équilibre étaient de  $237,3 \pm 86,4$ ,  $13,0 \pm 4,1$  et  $6,5 \pm 3,3$  mcg/mL, respectivement, après l'administration de KALETRA en comprimés 2 fois par jour (n = 26) et de  $171,5 \pm 60,2$ ,  $14,5 \pm 3,5$  et  $1,9 \pm 1,9$  mcg/mL, respectivement, après l'administration de KALETRA en comprimés 1 fois par jour (n = 26) (voir **14.2 Résultats de l'étude**).

- **Personnes âgées**

Le comportement pharmacocinétique du lopinavir n'a pas été étudié chez les patients âgés.

- **Sexe**

Aucune différence pharmacocinétique liée au sexe n'a été observée chez les patients adultes. Une analyse démographique du comportement pharmacocinétique du lopinavir chez des sujets infectés par le VIH révèle que le sexe n'a aucun effet apparent sur l'exposition à ce médicament.

- **Origine ethnique**

Aucune différence pharmacocinétique d'importance clinique due à la race n'a été observée. Une analyse démographique du comportement pharmacocinétique du lopinavir chez des sujets infectés par le VIH révèle que la race n'a aucun effet apparent sur l'exposition à ce médicament.

- **Insuffisance hépatique**

Le lopinavir est principalement métabolisé et éliminé par le foie. L'administration de doses répétées de KALETRA en capsules à raison de 400/100 mg 2 fois par jour à des patients atteints d'une infection concomitante par le VIH et le virus de l'hépatite C (VHC) et présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (n = 12) a entraîné une hausse de 30 % de l'ASC du lopinavir et une hausse de 20 % de la  $C_{max}$ , comparativement aux sujets infectés par le VIH et dont la fonction hépatique était normale (n = 12). De plus, le taux de liaison du lopinavir aux protéines plasmatiques était inférieur chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère et ceux atteints d'une insuffisance hépatique modérée, comparativement aux témoins (99,09 % vs 99,31 %, respectivement). Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre

KALETRA à des insuffisants hépatiques. L'emploi de KALETRA n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

- **Insuffisance rénale**

Le comportement pharmacocinétique du lopinavir n'a pas été étudié chez l'insuffisant rénal. Toutefois, comme moins de 3 % de la dose de lopinavir est éliminée sous forme inchangée dans l'urine, on ne s'attend pas à ce que la clairance totale du lopinavir soit réduite chez l'insuffisant rénal. Une analyse démographique du comportement pharmacocinétique du lopinavir chez des sujets infectés par le VIH révèle qu'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine entre 50 et 80 mL/min, n = 79) n'a aucun effet apparent sur l'exposition à ce médicament.

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

### **Température :**

#### ***Comprimés enrobés KALETRA***

Garder les comprimés enrobés KALETRA à une température entre 15 et 30 °C. Il est recommandé de conserver et de distribuer le produit dans son contenant d'origine.

#### ***Solution buvable KALETRA***

Réfrigérer la solution buvable KALETRA à une température entre 2 et 8 °C jusqu'au moment de sa remise au patient. Ne pas exposer à la chaleur excessive. Garder le capuchon hermétiquement fermé. Le produit doit être conservé et distribué dans son contenant d'origine. Le patient n'est pas tenu de réfrigérer la solution buvable KALETRA s'il l'utilise dans les 42 jours et la conserve à une température inférieure à 25 °C.

### **Autre :**

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

## **12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT**

Il n'y a pas de précautions particulières dans la manipulation du produit.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

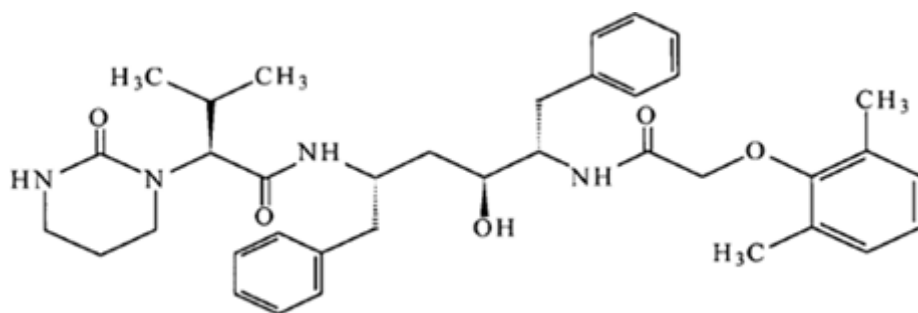
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Lopinavir

Nom chimique : [1S-[1R\*,(R\*), 3R\*, 4R\*]]-N-[4-[[2,6-diméthylphénoxy] acétyl] amino]-3-hydroxy-5-phényl-1-(phénylméthyl)pentyl]tétrahydro-alpha-(1-méthyléthyl)-2-oxo-1(2H)-pyrimidineacétamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>37</sub>H<sub>48</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> et 628,80 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le lopinavir est une poudre dont la couleur varie du blanc à l'ocre clair. Le lopinavir est aisément soluble dans le méthanol et l'éthanol, soluble dans l'isopropanol et presque insoluble dans l'eau.

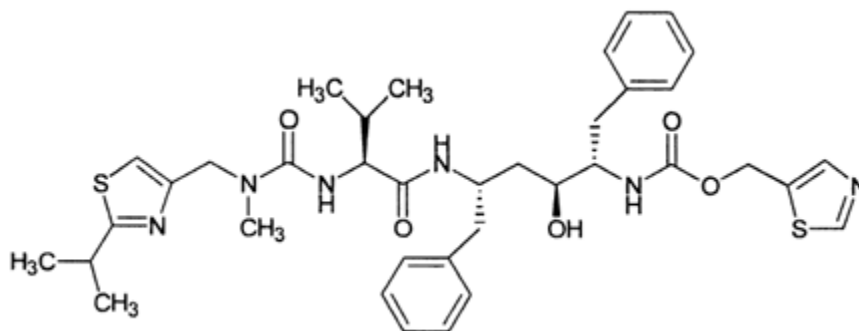
## Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Ritonavir

Nom chimique : 10-hydroxy-2-méthyl-5-(1-méthyléthyl)-1-[2-(1-méthyléthyl)-4-thiazolyl]-3,6-dioxo-8,11-bis (phénylméthyl)-acide 2,4,7,12-tétraazatridécane-13-yl-, 5-thiazolylméthylester, [5S-(5R\*,8R\*,10R\*,11R\*)]

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$  et 720,95 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le ritonavir est une poudre dont la couleur varie du blanc à l'ocre clair. Le ritonavir a un goût métallique amer. Il est aisément soluble dans le méthanol et l'éthanol, soluble dans l'isopropanol et presque insoluble dans l'eau.



## 14 ÉTUDES CLINIQUES

### 14.1 Plan et caractéristiques démographiques des études cliniques

Tableau 18 – Résumé des données démographiques lors des études cliniques portant sur des indications précises

	N° de l'étude	Organisation de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets d'étude	Âge moyen (plage) <sup>a</sup>	Sexe Race (% H/F) (% B/A) <sup>b</sup>	Nombre moyen de cellules CD <sub>4</sub> au départ (plage) <sup>c</sup>	Taux moyen d'ARN VIH-1 plasmatique au départ (plage) <sup>d</sup>
Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux	M98-863	Étude multicentrique à double insu et à répartition aléatoire	KALETRA en capsules (400/100 mg 2 f.p.j.) + stavudine + lamivudine vs nelfinavir (750 mg 3 f.p.j.) + stavudine + lamivudine Voie orale – 48 semaines	653	38 (19 à 84)	80/20 57/43	259 (2 à 949)	4,9 (2,6 à 6,8)
	M97 à 720 (évaluation de 3 doses de KALETRA)	Étude multicentrique à double insu et à répartition aléatoire	Groupe I – KALETRA en capsules (200/100 mg 2 f.p.j.) + stavudine + lamivudine Groupe II – KALETRA en capsules (400/100 mg 2 f.p.j. et 400/200 mg 2 f.p.j.) + stavudine + lamivudine Voie orale – 360 semaines	100	35 (21 à 59)	96/4 70/30	338 (3 à 918)	4,9 (3,3 à 6,3)

	N° de l'étude	Organisation de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets d'étude	Âge moyen (plage) <sup>a</sup>	Sexe Race (% H/F) (% B/A) <sup>b</sup>	Nombre moyen de cellules CD <sub>4</sub> au départ (plage) <sup>c</sup>	Taux moyen d'ARN VIH-1 plasmatique au départ (plage) <sup>d</sup>
	M02-418	Étude multicentrique ouverte et à répartition aléatoire	KALETRA en capsules 1 f.p.j. + ténofovir DF + emtricitabine vs KALETRA en capsules 2 f.p.j. + ténofovir DF + emtricitabine  Voie orale – 48 semaines	190	39 (19 à 75)	78/22 54/46	260 (3 à 1006)	4,8 (2,6 à 6,4)
Patients ayant déjà reçu des antirétroviraux	M98-888	Étude multicentrique ouverte à répartition aléatoire	KALETRA en capsules (400/100 mg 2 f.p.j.) + névirapine et INTI vs IP choisi(s) par le chercheur + névirapine + INTI  Voie orale – 48 semaines	288	40 (18 à 73)	86/14 68/32	322 (10 à 1059)	4,1 (2,6 à 6,0)
	M97-765 (Évaluation de 2 doses de l'association lopinavir/ritonavir)	Étude multicentrique à double insu et à répartition aléatoire	KALETRA en capsules (400/100 mg 2 f.p.j. et 400/200 mg 2 f.p.j.) + névirapine et 2 INTI  Voie orale – 144 semaines	70	40 (22 à 66)	90/10 73/27	372 (72 à 807)	4,0 (2,9 à 5,8)

	N° de l'étude	Organisation de l'étude	Dose, voie d'administration et durée		Sujets d'étude	Âge moyen (plage) <sup>a</sup>	Sexe Race (% H/F) (% B/A) <sup>b</sup>	Nombre moyen de cellules CD <sub>4</sub> au départ (plage) <sup>c</sup>	Taux moyen d'ARN VIH-1 plasmatique au départ (plage) <sup>d</sup>
Emploi chez les enfants	M98-940	Étude multicentrique ouverte	Répartition aléatoire Voie orale 72 semaines	KALETRA en solution buvable (230/57,5 mg par m <sup>2</sup> )	100 (40 % n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux et 56 % ayant déjà reçu des antirétroviraux)	5 (6 mois à 12 ans) (14 % < 2 ans)	43/57 14/86	838	4,7
				KALETRA en solution buvable (300/75 mg par m <sup>2</sup> )					
	KONCERT / PENTA 18	Étude multicentrique ouverte à répartition aléatoire	Stratification selon le poids corporel Voie orale 48 semaines	KALETRA en comprimés ≥ 15 à ≤ 25 kg 400/100 mg 1 f.p.j. vs 2 doses fractionnées	173	11 (4 à 18)	46/54 25/74	937 (267 à 2368)	2,0 (1,7 à 4,9) <sup>e</sup>
		> 25 à ≤ 35 kg 600/150 mg 1 f.p.j. vs 2 doses fractionnées							
		> 35 kg 800/200 mg 1 f.p.j. vs 2 doses fractionnées							

	N° de l'étude	Organisation de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets d'étude	Âge moyen (plage) <sup>a</sup>	Sexe Race (% H/F) (% B/A) <sup>b</sup>	Nombre moyen de cellules CD <sub>4</sub> au départ (plage) <sup>c</sup>	Taux moyen d'ARN VIH-1 plasmatique au départ (plage) <sup>d</sup>
<p>a. Calculé en années</p> <p>b. Pourcentage (%) hommes/femmes; pourcentage (%) Blancs/Autres</p> <p>c. Unités : cellules/mm<sup>3</sup></p> <p>d. Unités : log<sub>10</sub> copies/mL</p> <p>e. Médiane et plage pour 16 sujets ayant un taux d'ARN du VIH-1 de 50 copies/mL ou plus; chez tous les autres sujets, le taux d'ARN du VIH-1 était inférieur à 50 copies/mL.</p> <p>Définitions : f.p.j. = fois par jour; INTI = inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse; IP = inhibiteur de la protéase</p>								

## 14.2 Résultats des études

### Emploi chez l'adulte

#### *Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux*

#### Étude M98-863 : KALETRA en capsules 2 fois par jour + stavudine + lamivudine comparé au nelfinavir 3 fois par jour + stavudine + lamivudine

L'étude M98-863 était une étude multicentrique à double insu et à répartition aléatoire, visant à comparer le traitement par KALETRA (lopinavir/ritonavir) en capsules administré à raison de 400/100 mg 2 fois par jour en concomitance avec de la stavudine et de la lamivudine au traitement par le nelfinavir administré à raison de 750 mg 3 fois par jour en concomitance avec de la stavudine et de la lamivudine chez 653 patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux. Les patients avaient en moyenne 38 ans (plage de 19 à 84 ans); 57 % d'entre eux étaient de race blanche et 80 %, de sexe masculin. Au départ, le nombre de cellules CD<sub>4</sub> s'élevait en moyenne à 259 cellules/mm<sup>3</sup> (plage de 2 à 949 cellules/mm<sup>3</sup>), et le taux moyen d'ARN VIH-1 plasmatique, à 4,9 log<sub>10</sub> copies/mL (plage de 2,6 à 6,8 log<sub>10</sub> copies/mL).

Les pourcentages de patients dont le taux d'ARN viral est passé sous les 400 copies/mL sur une période de 48 semaines et les résultats du traitement au cours de cette même période sont résumés au **Tableau 19**.

**Tableau 19 – Résultats du traitement (avec répartition aléatoire) sur 48 semaines (étude M98-863)**

Résultat	KALETRA en capsules 400/100 mg 2 f.p.j. + d4T + 3TC (N = 326)	Nelfinavir 750 mg 3 f.p.j. + d4T + 3TC (N = 327)
Réponse <sup>a</sup>	75 %	62 %
Échec virologique <sup>b</sup>	9 %	25 %
rebond	7 %	15 %
absence de suppression virale sur 48 semaines	2 %	9 %
Mort	2 %	1 %
Abandon motivé par les effets indésirables	4 %	4 %
Abandon motivé par d'autres raisons <sup>c</sup>	10 %	8 %

a. Patients ayant atteint et maintenu un taux d'ARN viral confirmé de moins de 400 copies/mL jusqu'à la 48<sup>e</sup> semaine.  
b. Comprend les cas confirmés de rebond de la charge virale et de non-atteinte d'une charge inférieure à 400 copies/mL jusqu'à la 48<sup>e</sup> semaine.  
c. Comprend les sujets perdus de vue au suivi, le retrait du patient, la non-observance, les infractions au protocole et d'autres raisons.

Définitions : f.p.j. = fois par jour; d4T = stavudine; 3 TC = lamivudine

Au cours des 48 semaines de traitement, une proportion significativement plus élevée de patients qui recevaient KALETRA plutôt que le nelfinavir ont vu leur taux d'ARN viral passer sous les 400 copies/mL (75 et 62 % respectivement) et sous les 50 copies/mL (67 et 52 % respectivement). La réponse thérapeutique selon la charge virale de départ est exposée au **Tableau 20**.

**Tableau 20 – Proportion de réponse selon la charge virale de départ jusqu'à la 48<sup>e</sup> semaine (étude M98-863)**

Charge virale de départ (taux d'ARN VIH-1 en copies/mL)	KALETRA en capsules à 400/100 mg 2 f.p.j. + d4T + 3TC			Nelfinavir 3 f.p.j. + d4T + 3TC		
	< 400 copies/mL <sup>a</sup>	< 50 copies/mL <sup>b</sup>	n	< 400 copies/mL <sup>a</sup>	< 50 copies/mL <sup>b</sup>	n
< 30 000	74 %	71 %	82	79 %	72 %	87
≥ 30 000 à < 100 000	81 %	73 %	79	67 %	54 %	79
≥ 100 000 à < 250 000	75 %	64 %	83	60 %	47 %	72
≥ 250 000	72 %	60 %	82	44 %	33 %	89

a. Patients ayant atteint et maintenu un taux d'ARN viral confirmé de moins de 400 copies/mL jusqu'à la 48<sup>e</sup> semaine  
b. Patients ayant atteint un taux d'ARN viral de moins de 50 copies/mL à la 48<sup>e</sup> semaine  
Définitions : f.p.j. = fois par jour; d4T = stavudine; 3 TC = lamivudine

Au cours des 48 semaines de traitement, l'augmentation moyenne du nombre de cellules CD<sub>4</sub> par rapport aux valeurs de départ s'établissait à 207 et à 195 cellules/mm<sup>3</sup> dans les groupes recevant respectivement KALETRA et le nelfinavir.

Étude M97-720 : KALETRA en capsules 2 fois par jour + stavudine + lamivudine

L'étude M97-720 était une étude multicentrique avec répartition aléatoire et à double insu visant à évaluer 3 doses de KALETRA en capsules (groupe I : 200/100 mg 2 fois par jour et 400/100 mg 2 fois par jour; groupe II : 400/100 mg 2 fois par jour et 400/200 mg 2 fois par jour) en concomitance avec la lamivudine (150 mg 2 fois par jour) et la stavudine (40 mg 2 fois par jour) chez 100 patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux. Entre les semaines 48 et 72 de l'étude, on est passé à la phase sans insu et tous les patients ont reçu KALETRA en capsules à raison de 400/100 mg 2 fois par jour. Les patients avaient en moyenne 35 ans (plage de 21 à 59 ans); 70 % d'entre eux étaient de race blanche et 96 %, de sexe masculin. Au départ, le nombre de cellules CD<sub>4</sub> s'élevait en moyenne à 338 cellules/mm<sup>3</sup> (plage de 3 à 918 cellules/mm<sup>3</sup>), et le taux moyen d'ARN VIH-1 plasmatique, à 4,9 log<sub>10</sub> copies/mL (plage de 3,3 à 6,3 log<sub>10</sub> copies/mL).

Au cours des 360 semaines de traitement, le taux d'ARN viral est passé sous les 400 copies/mL chez 61 % des patients (et sous les 50 copies/mL chez 59 % des patients) (n = 100) (voir le **Tableau 21**), et l'augmentation moyenne correspondante du nombre de cellules CD<sub>4</sub> s'établissait à 501 cellules/mm<sup>3</sup> (voir le **Tableau 22**). En tout, 39 patients (39 %) n'ont pas terminé l'étude, dont 15 (15 %) à cause d'effets indésirables et 1 (1 %) parce qu'il est mort. Une perte de la réponse virologique (définie comme 2 rebonds consécutifs de la charge virale en ARN VIH-1 à une valeur supérieure à 400 copies/mL ou un rebond de la charge virale en ARN VIH-1 suivi de l'arrêt du traitement ou encore une incapacité du traitement à faire chuter le taux d'ARN viral à moins de 400 copies/mL) est survenue chez 18 patients (18 %). Une analyse

génomique des isolats du virus a été menée chez ces patients et chez 10 autres patients dont la charge virale en ARN VIH-1 était supérieure à 400 copies/mL, après la semaine 24. Les résultats chez 19 patients ont confirmé l'absence de mutation primaire ou de mutation du site actif de la protéase (acides aminés aux positions 8, 30, 32, 36, 47, 48, 50, 82, 84 et 90) ou de résistance phénotypique à l'inhibiteur de la protéase (IP).

**Tableau 21 – Résumé du taux d'ARN VIH-1 (étude M97-720)**

Semaine	Proportion de patients ayant des taux d'ARN VIH-1 inférieurs à 400 copies/mL		Proportion de patients ayant des taux d'ARN VIH-1 inférieurs à 50 copies/mL	
	Patients traités	ITT (NC=F)*	Patients traités	ITT (NC=F)
24	87/92 (95 %)	90/100 (90 %)	71/90 (79 %)	74/100 (74 %)
48	85/94 (90 %)	85/100 (85 %)	76/94 (81 %)	76/100 (76 %)
72	82/84 (98 %)	87/100 (87 %)	76/84 (91 %)	79/100 (79 %)
204	71/72 (99 %)	71/100 (71 %)	70/72 (97 %)	70/100 (70 %)
360	61/62 (98 %)	61/100 (61 %)	59/62 (95 %)	59/100 (59 %)

\* Intent-to-Treat (Noncompleter=Failure) = Patients en intention de traiter (les patients n'ayant pas terminé l'étude équivalent à des échecs)

**Tableau 22 – Variation moyenne du nombre de cellules CD<sub>4</sub> jusqu'à la semaine 360 par rapport aux valeurs de départ (étude M97-720)**

Nombre de cellules CD <sub>4</sub> au départ	N <sup>a</sup>	Nombre moyen de cellules/microlitre au départ	Nombre moyen de cellules/microlitre à la semaine 360	Variation moyenne (ÉT) du nombre de cellules entre les valeurs initiales et finales
< 50	15	22,8	555,6	532,8 (111,61)
50 - 199	12	121,8	597,8	476,1 (65,56)
200 - 349	11	272,0	745,5	473,5 (72,66)
350 - 499	11	408,7	1010,7	602,0 (84,13)
≥ 500	11	656,2	1065,9	409,7 (75,65)

a. L'analyse englobait tous les patients pour lesquels on possédait le nombre de cellules CD<sub>4</sub> au début de l'étude et à la semaine 360; n = 60  
Définition : ÉT = écart-type

**Étude M02-418 : KALETRA en capsules 1 fois par jour + ténofovir DF + emtricitabine vs KALETRA en capsules 2 fois par jour + ténofovir DF + emtricitabine**

L'étude M02-418 était une étude multicentrique ouverte, à répartition aléatoire visant à comparer le traitement par KALETRA en capsules administré à raison de 800/200 mg 1 fois par jour en concomitance avec du ténofovir DF et de l'emtricitabine au traitement par KALETRA en capsules administré à raison de

400/100 mg 2 fois par jour en concomitance avec du ténofovir DF et de l'emtricitabine, chez 190 patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux. L'âge moyen des patients était de 39 ans (plage de 19 à 75 ans); 54 % étaient de race blanche et 78 % de sexe masculin. Au départ, le nombre de cellules CD<sub>4</sub> s'élevait en moyenne à 260 cellules/mm<sup>3</sup> (plage de 3 à 1006 cellules/mm<sup>3</sup>) et le taux moyen d'ARN VIH-1 plasmatique était de 4,8 log<sub>10</sub> copies/mL (plage de 2,6 à 6,4 log<sub>10</sub> copies/mL).

Les réponses virologiques et les résultats du traitement sont présentés au **Tableau 23** et au **Tableau 24** – , respectivement. Au cours des 48 semaines de traitement, la proportion de patients ayant un taux d'ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies/mL était de 71 % (KALETRA 1 fois par jour [N = 115]) et 65 % (KALETRA 2 fois par jour [N = 75]).

**Tableau 23 – Réponse virologique sur 48 semaines (étude M02-418)<sup>a,b</sup>**

Semaine	Pourcentage de patients avec un taux d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL dans la population en ITT (algorithme TLOVR*)	
	KALETRA en capsules à 800/200 mg 1 f.p.j. + TDF + FTC	KALETRA en capsules à 400/100 mg 2 f.p.j. + TDF + FTC
	(N = 115)	(N = 75)
4	6 %	0 %
8	18 %	17 %
16	40 %	45 %
24	58 %	57 %
32	68 %	62 %
40	72 %	65 %
48	71 %	65 %

\* Algorithme TLOVR pour *Time To Loss of Virologic Response* de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis dans la population en intention de traiter (ITT).

a. Dosage AMPLICOR HIV-1 MONITOR de Roche.

b. Pour chacune des évaluations, les répondants sont ceux qui ont atteint et maintenu un taux d'ARN VIH-1 sous les 50 copies/mL sans abandon du traitement.

Définitions : f.p.j. = fois par jour; TDF = ténofovir DF; FTC = emtricitabine

**Tableau 24 – Résultats du traitement (avec répartition aléatoire) sur 48 semaines (étude M02-418)**

Résultat	KALETRA en capsules à 800/200 mg 1 f.p.j. + TDF + FTC	KALETRA en capsules à 400/100 mg 2 f.p.j. + TDF + FTC
	(N = 115)	(N = 75)
Réponse <sup>1a</sup>	71 %	65 %
Échec virologique <sup>b</sup>	10 %	9 %
rebond	6 %	5 %
absence de suppression virale sur 48 semaines	3 %	4 %



Mort	0 %	1 %
Abandon motivé par les effets indésirables	12 %	7 %
Abandon motivé par d'autres raisons <sup>c</sup>	7 %	17 %
<p>1. Correspond aux taux atteints à la 48<sup>e</sup> semaine dans le <b>Tableau 23</b>.</p> <p>a. Patients ayant atteint et maintenu un taux d'ARN viral confirmé de moins de 50 copies/mL jusqu'à la 48<sup>e</sup> semaine.</p> <p>b. Comprend les cas confirmés de rebond de la charge virale et de non-atteinte d'une charge inférieure à 50 copies/mL jusqu'à la 48<sup>e</sup> semaine.</p> <p>c. Comprend les sujets perdus de vue au suivi, le retrait du patient, la non-observance, les infractions au protocole et d'autres raisons.</p> <p>Définitions : f.p.j. = fois par jour; TDF = ténofovir DF; FTC = emtricitabine</p>		

Au cours des 48 semaines de traitement, 71 % des patients du groupe KALETRA en capsules 1 fois par jour et 65 % de ceux du groupe KALETRA 2 fois par jour ont atteint et maintenu un taux d'ARN viral inférieur à 50 copies/mL (IC à 95 % pour la différence, - 7,6 à 19,5 %). L'augmentation du nombre moyen de cellules CD<sub>4</sub> par rapport aux valeurs de départ s'établissait à 185 cellules/mm<sup>3</sup> dans le groupe KALETRA 1 fois par jour et à 196 cellules/mm<sup>3</sup> dans le groupe KALETRA 2 fois par jour.

Étude M05-730 : KALETRA en comprimés 1 fois par jour + ténofovir DF + emtricitabine comparé à KALETRA en comprimés 2 fois par jour + ténofovir DF + emtricitabine

L'étude M05-730 était une étude multicentrique ouverte, à répartition aléatoire, visant à comparer le traitement par KALETRA administré à raison de 800/200 mg 1 fois par jour en concomitance avec du ténofovir DF et de l'emtricitabine au traitement par KALETRA administré à raison de 400/100 mg 2 fois par jour en concomitance avec du ténofovir DF et de l'emtricitabine, chez 664 patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux. Les patients ont été répartis de façon aléatoire dans un rapport de 1:1 pour recevoir soit KALETRA administré à raison de 800/200 mg 1 fois par jour (n=333), soit KALETRA administré à raison de 400/100 mg 2 fois par jour (n=331). Chaque groupe de patients a été soumis à une stratification supplémentaire dans un rapport de 1:1 (comprimés vs capsules). Les patients qui prenaient les capsules sont passés aux comprimés à la semaine 8 tout en poursuivant le schéma d'administration qui leur avait été assigné aléatoirement. Les patients ont reçu de l'emtricitabine à raison de 200 mg 1 fois par jour et du ténofovir DF à raison de 300 mg 1 fois par jour. L'âge moyen des patients inscrits était de 39 ans (plage de 19 à 71 ans); 75 % étaient de race blanche et 78 %, de sexe masculin. Le nombre moyen de cellules CD<sub>4</sub> au départ était de 216 cellules/mm<sup>3</sup> (plage de 20 à 775 cellules/mm<sup>3</sup>) et le taux moyen d'ARN VIH-1 plasmatique au départ était de 5,0 log<sub>10</sub> copies/mL (plage de 1,7 à 7,0 log<sub>10</sub> copies/mL).

La réponse au traitement et les résultats du traitement assigné de façon aléatoire obtenus jusqu'à la 48<sup>e</sup> semaine sont présentés au **Tableau 25**.

**Tableau 25 – Résultats du traitement (avec répartition aléatoire) sur 48 semaines (étude M05-730)**

Résultat <sup>a</sup>	KALETRA en comprimés à 800/200 mg 1 f.p.j. + TDF + FTC (N = 333)	KALETRA en comprimés à 400/100 mg 2 f.p.j. + TDF + FTC (N = 331)
Réponse <sup>b</sup>	78 %	77 %
Échec virologique <sup>c</sup>	10 %	9 %
rebond	5 %	5 %
absence de suppression virale et participant toujours à l'étude à la 48 <sup>e</sup> semaine	5 %	2 %
abandon motivé par une réponse virologique insuffisante	1 %	2 %
Mort	1 %	0 %
Abandon motivé par les effets indésirables	4 %	3 %
Abandon motivé par d'autres raisons <sup>d</sup>	8 %	12 %
<p>a. D'après les résultats de l'algorithme TLOVR pour Time To Loss of Virologic Response de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis, un paramètre d'évaluation secondaire de l'étude.</p> <p>b. Patients ayant atteint et maintenu un taux d'ARN viral confirmé de moins de 50 copies/mL jusqu'à la 48<sup>e</sup> semaine.</p> <p>c. Comprend les cas confirmés de rebond de la charge virale, d'absence de suppression virale et participant toujours à l'étude à la 48<sup>e</sup> semaine, et d'abandon motivé par une réponse virologique insuffisante.</p> <p>d. Comprend les sujets perdus de vue au suivi, le retrait du patient, la non-observance, les infractions au protocole et d'autres raisons.</p> <p>Définitions : f.p.j. = fois par jour; TDF = ténofovir DF; FTC = emtricitabine</p>		

Au cours des 48 semaines de traitement, 78 % des patients du groupe KALETRA 1 fois par jour et 77 % de ceux du groupe KALETRA 2 fois par jour ont obtenu et maintenu un taux d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL d'après l'algorithme TLOVR. La différence dans les taux de réponse entre les groupes était de 0,4 % (intervalle de confiance à 95 % pour la différence, - 5,9 % à 6,8 %); cette différence n'était toutefois pas significative ( $p = 0,926$ ). L'augmentation du nombre moyen de cellules CD<sub>4</sub> à la 48<sup>e</sup> semaine était de 186 cellules/mm<sup>3</sup> pour les patients du groupe KALETRA 1 fois par jour et de 198 cellules/mm<sup>3</sup> pour ceux du groupe KALETRA 2 fois par jour.

#### **Patients ayant déjà reçu des antirétroviraux**

#### **Étude M98-888 : KALETRA en capsules 2 fois par jour + névirapine + plusieurs INTI comparé à un ou des IP choisis par le chercheur + névirapine + plusieurs INTI**

L'étude M98-888 était une étude multicentrique, ouverte et avec répartition aléatoire visant à comparer le traitement par KALETRA en capsules administré à raison de 400/100 mg 2 fois par jour, en concomitance avec de la névirapine et plusieurs INTI au traitement associant un ou plusieurs IP choisis

par le chercheur, de la névirapine et plusieurs INTI chez 288 patients ayant déjà reçu un IP mais jamais d'INNTI. Les patients étaient âgés en moyenne de 40 ans (plage de 18 à 73 ans), 68 % étaient de race blanche et 86 %, de sexe masculin. Au début de l'étude, le nombre moyen de cellules CD<sub>4</sub> s'établissait à 322 cellules/mm<sup>3</sup> (plage de 10 à 1059 cellules/mm<sup>3</sup>) et le taux moyen d'ARN VIH-1 plasmatique, à 4,1 log<sub>10</sub> copies/mL (plage de 2,6 à 6,0 log<sub>10</sub> copies/mL). La réponse au traitement et les résultats du traitement assigné de façon aléatoire obtenus jusqu'à la 48<sup>e</sup> semaine sont présentés au **Tableau 26**.

Au cours des 48 semaines de traitement, une proportion significativement plus élevée de patients qui recevaient KALETRA en capsules plutôt que le ou les IP choisis par le chercheur ont vu leur taux d'ARN viral passer sous les 400 copies/mL (57 et 33 % respectivement).

Au cours des 48 semaines de traitement, l'augmentation moyenne du nombre de cellules CD<sub>4</sub> par rapport aux valeurs de départ s'établissait à 111 et à 112 cellules/mm<sup>3</sup> dans les groupes recevant respectivement KALETRA en capsules et le ou les IP choisis par le chercheur.

**Tableau 26 – Résultats du traitement (avec répartition aléatoire) sur 48 semaines (étude M98-888)**

Résultat	KALETRA en capsules à 400/100 mg 2 f.p.j. + névirapine + INTI**	IP(s) choisi(s) par le chercheur + névirapine + INTI**
	(N = 148)	(N = 140)
Réponse <sup>1a</sup>	57 %	33 %
Échec virologique <sup>b</sup>	24 %	41 %
rebond	11 %	19 %
absence de suppression virale sur 48 semaines	13 %	23 %
Mort	1 %	2 %
Abandon motivé par les effets indésirables	5 %	11 %
Abandon motivé par d'autres raisons <sup>c</sup>	14 %	13 %
<p>1. Correspond aux réponses à la 48<sup>e</sup> semaine.</p> <p>a. Patients ayant atteint et maintenu un taux d'ARN viral confirmé de moins de 400 copies/mL jusqu'à la 48<sup>e</sup> semaine.</p> <p>b. Comprend les cas confirmés de rebond de la charge virale et de non-atteinte d'une charge inférieure à 400 copies/mL jusqu'à la 48<sup>e</sup> semaine.</p> <p>c. Comprend les sujets perdus de vue au suivi, le retrait du patient, la non-observance, les infractions au protocole et d'autres raisons.</p> <p>Définitions : f.p.j. = fois par jour; INTI = inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse; IP = inhibiteur de la protéase</p>		

#### Étude M97-765 : KALETRA en capsules 2 fois par jour + névirapine + 2 INTI

L'étude M97-765 était une étude multicentrique avec répartition aléatoire et à double insu évaluant 2 doses de KALETRA en capsules (400/100 mg 2 fois par jour et 400/200 mg 2 fois par jour) en concomitance avec la névirapine (200 mg 2 fois par jour) et 2 INTI chez 70 patients ayant déjà pris un IP,

mais n'ayant jamais reçu d'INNTI. Les patients avaient en moyenne 40 ans (plage de 22 à 66 ans); 73 % d'entre eux étaient de race blanche et 90 %, de sexe masculin. Au départ, le nombre de cellules CD<sub>4</sub> s'élevait en moyenne à 372 cellules/mm<sup>3</sup> (plage de 72 à 807 cellules/mm<sup>3</sup>), et le taux moyen d'ARN VIH-1 plasmatique, à 4,0 log<sub>10</sub> copies/mL (plage de 2,9 à 5,8 log<sub>10</sub> copies/mL).

Au cours des 144 semaines de traitement dans le cadre de l'étude M97-765, le taux d'ARN viral est passé sous les 400 copies/mL chez 54 % des patients (et sous les 50 copies/mL chez 50 % des patients) (n = 70), et l'augmentation moyenne correspondante du nombre de cellules CD<sub>4</sub> par rapport aux valeurs de départ s'établissait à 212 cellules/mm<sup>3</sup>. En tout, 27 patients (39 %) n'ont pas terminé l'étude, dont 9 (13 %) à cause d'effets indésirables et 2 (3 %) parce qu'ils sont morts.

Étude M06-802 : KALETRA en comprimés à 800/200 mg 1 fois par jour comparé à KALETRA à 400/100 mg 2 fois par jour administré en concomitance avec des INTI chez des sujets infectés par le VIH-1 ayant déjà reçu des antirétroviraux

L'étude M06-802 était une étude ouverte avec répartition aléatoire visant à comparer l'innocuité, la tolérabilité et l'activité antivirale des comprimés KALETRA administrés 1 fois ou 2 fois par jour chez 599 sujets dont la charge virale était décelable pendant le traitement antiviral en cours. Les patients ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport 1:1 pour recevoir KALETRA à raison de 800/200 mg 1 fois par jour (n = 300) ou à raison de 400/100 mg 2 fois par jour (n = 299). Les patients ont reçu au moins 2 INTI choisis par le chercheur. Ils avaient en moyenne 41 ans (plage de 21 à 73 ans); 51 % d'entre eux étaient de race blanche et 66 %, de sexe masculin. Au départ, le nombre de cellules CD<sub>4</sub> s'élevait en moyenne à 254 cellules/mm<sup>3</sup> (plage de 4 à 952 cellules/mm<sup>3</sup>), et le taux moyen d'ARN VIH-1 plasmatique, à 4,3 log<sub>10</sub> copies/mL (plage de 1,7 à 6,6 log<sub>10</sub> copies/mL).

Les réponses virologiques et les résultats du traitement (avec répartition aléatoire) sur 48 semaines sont présentés au **Tableau 27**.

**Tableau 27 – Résultats du traitement (avec répartition aléatoire) sur 48 semaines (étude M06-802)**

Résultat	KALETRA 1 f.p.j. + INTI	KALETRA 2 f.p.j. + INTI
	(n = 300)	(n = 299)
Réponse <sup>a</sup>	55 %	52 %
Échec virologique <sup>b</sup>	25 %	28 %
rebond	12 %	14 %
absence de suppression virale sur 48 semaines	13 %	15 %
Mort	1 %	1 %
Abandon motivé par les effets indésirables	4 %	6 %
Abandon motivé par d'autres raisons <sup>c</sup>	15 %	14 %
<p>a. Patients ayant atteint et maintenu un taux d'ARN VIH-1 confirmé de moins de 50 copies/mL jusqu'à la 48<sup>e</sup> semaine.</p> <p>b. Comprend les cas confirmés de rebond de la charge virale et de non-atteinte d'une charge inférieure à 50 copies/mL jusqu'à la 48<sup>e</sup> semaine.</p>		

- c. Comprend les sujets perdus de vue au suivi, le retrait du patient, la non-observance, les infractions au protocole et d'autres raisons.

Définitions : INTI = inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

### **Emploi chez l'enfant**

#### Étude M98-940 : KALETRA en solution buvable administré à raison de 2 fois par jour à des enfants n'ayant jamais ou ayant déjà reçu des antirétroviraux

L'étude M98-940 était une étude multicentrique ouverte évaluant la pharmacocinétique, la tolérabilité, l'innocuité et l'efficacité de KALETRA en solution buvable (80 mg/mL de lopinavir et 20 mg/mL de ritonavir) chez 100 enfants dont 56 % avaient déjà suivi un traitement antirétroviral, et 44 % n'avaient jamais reçu de tel traitement. Aucun des patients n'avait reçu d'INNTI dans le passé. Les patients ont reçu au hasard soit 230 mg de lopinavir/57,5 mg de ritonavir par mètre carré (m<sup>2</sup>) de surface corporelle ou 300 mg de lopinavir/75 mg de ritonavir par m<sup>2</sup> de surface corporelle. On a ajouté la lamivudine et la stavudine au schéma thérapeutique des patients n'ayant jamais été traités; la névirapine, de même qu'un ou 2 INTI, ont été incorporés au traitement des enfants qui avaient déjà reçu des antirétroviraux.

L'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique des 2 schémas posologiques ont été évaluées chez chacun des patients après 3 semaines de traitement. Après l'analyse de ces données, le traitement a été poursuivi à raison de 300 mg de lopinavir/75 mg de ritonavir par m<sup>2</sup> de surface corporelle chez tous les patients. Les patients avaient en moyenne 5 ans (plage de 6 mois à 12 ans); seuls 14 % d'entre eux étaient âgés de moins de 2 ans. Au départ, le nombre de cellules CD<sub>4</sub> s'élevait en moyenne à 838 cellules/mm<sup>3</sup>, et le taux moyen d'ARN VIH-1 plasmatique, à 4,7 log<sub>10</sub> copies/mL.

Au cours des 72 semaines de traitement, le taux d'ARN viral est passé et s'est maintenu sous les 400 copies/mL chez 75 % (33/44) des patients n'ayant jamais pris d'antirétroviraux, 72 % (23/32) des patients déjà traités par les INTI et 50 % (12/24) de ceux qui avaient déjà reçu un traitement par les IP et les INTI. Durant cette période, l'augmentation moyenne du nombre de cellules CD<sub>4</sub> par rapport aux valeurs de départ s'établissait à 387 cellules/mm<sup>3</sup> chez les patients n'ayant jamais pris d'antirétroviraux et à 435 cellules/mm<sup>3</sup> chez ceux qui avaient déjà été traités. Deux (2 %) patients se sont retirés de l'étude avant la fin à cause d'un effet indésirable ou d'une manifestation liée à l'infection par le VIH, dont 1 qui n'avait jamais reçu d'antirétroviral auparavant, en raison d'un effet indésirable imputable à l'emploi de KALETRA, et un autre qui avait déjà reçu des antirétroviraux, à cause d'une manifestation liée à l'infection par le VIH.

La dose à administrer aux patients de 6 mois à 12 ans a été fondée sur les résultats suivants : les doses de 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> 2 fois par jour sans névirapine et de 300/75 mg/m<sup>2</sup> 2 fois par jour avec névirapine se sont traduites par des concentrations plasmatiques de lopinavir semblables à celles qui sont obtenues chez des adultes recevant la dose de 400/100 mg 2 fois par jour sans névirapine.

#### Étude KONCERT/PENTA 18 : Administration 2 fois par jour par comparaison à l'administration 1 fois par jour des comprimés KALETRA à 100/25 mg, à une dose établie en fonction du poids, dans le cadre d'un traitement antirétroviral d'association chez des enfants infectés par le VIH-1 en état de suppression virale

L'étude KONCERT/PENTA 18 était une étude multicentrique ouverte, prospective et à répartition aléatoire visant à comparer le comportement pharmacocinétique, l'efficacité et l'innocuité de KALETRA en comprimés à 100/25 mg administrés 2 fois par jour et 1 fois par jour, à une dose établie en fonction du poids, dans le cadre d'un traitement antirétroviral d'association chez des enfants infectés par le VIH-1 en état de suppression virale (n = 173). Les enfants étaient admissibles s'ils étaient âgés de moins de 18 ans, pesaient 15 kg ou plus, recevaient un traitement antirétroviral d'association comprenant KALETRA,

présentaient un taux d'ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies/mL depuis au moins 24 semaines et étaient capables d'avaler des comprimés. À la 24<sup>e</sup> semaine, l'efficacité et l'innocuité de KALETRA en administration biquotidienne (n = 87) en comprimés à 100/25 mg concordait avec les résultats relatifs à l'efficacité et à l'innocuité observés au cours d'études antérieures chez des adultes et des enfants recevant KALETRA 2 fois par jour (voir **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

## 15 MICROBIOLOGIE

### Activité antivirale in vitro

L'activité antivirale in vitro du lopinavir a été évaluée à partir de lignées lymphoblastiques et de lymphocytes périphériques chez lesquels on a provoqué une infection aiguë au moyen de souches de laboratoire et d'isolats cliniques du VIH, respectivement. En l'absence de sérum humain, la concentration moyenne de lopinavir nécessaire pour inhiber 50 % (CI<sub>50</sub>) de la réplication virale variait de 10 à 27 nM (de 0,006 à 0,017 mcg/mL, 1 mcg/mL = 1,6 microM) chez 5 différentes souches de laboratoire du VIH-1; elle s'établissait entre 4 et 11 nM (entre 0,003 et 0,007 mcg/mL) dans les cas de plusieurs des isolats cliniques du sous-type B du VIH-1 (n = 6). En présence de 50 % de sérum humain, la CI<sub>50</sub> moyenne du lopinavir pour ces 5 souches de laboratoire se situait entre 65 et 289 nM (entre 0,04 et 0,18 mcg/mL), ce qui représente une atténuation d'un facteur 7 à 11.

### Résistance

On n'a pas encore caractérisé la sélection d'une résistance à KALETRA chez des patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux. Les 24<sup>e</sup>, 32<sup>e</sup>, 40<sup>e</sup> et (ou) 48<sup>e</sup> semaines d'une étude de phase III (étude M98-863) portant sur 653 patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux, on a analysé des isolats viraux de chaque patient traité dont la charge virale était supérieure à 400 copies/mL. Aucun signe de résistance à KALETRA (0 %) n'a été décelé chez 37 des patients traités par KALETRA qui se prêtaient à l'évaluation. Des signes de résistance génotypique au nelfinavir (définie comme la présence de mutations D30N et (ou) L90M de la protéase virale) ont été observés chez 25 des 76 (33 %) patients traités par le nelfinavir qui se prêtaient à l'évaluation. Par ailleurs, la sélection de résistance à KALETRA chez l'enfant n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux (étude M98-940) semble correspondre à celle chez le patient adulte (étude M98-863).

Il n'existe actuellement pas suffisamment de données pour identifier les profils de mutation associés au lopinavir chez les patients recevant KALETRA. Cependant, lors d'études de phase II portant sur 227 patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux ou ayant déjà reçu des IP, 4 des 23 patients chez qui la présence d'ARN viral était quantifiable (> 400 copies/mL) après un traitement de 12 à 100 semaines par KALETRA étaient porteurs d'isolats significativement moins sensibles au lopinavir que les isolats prélevés au début. Trois de ces patients avaient déjà reçu un seul inhibiteur de la protéase (nelfinavir, indinavir ou saquinavir); l'autre en avait déjà reçu plusieurs (indinavir, saquinavir et ritonavir). On a observé chez ces 4 patients au moins 4 mutations associées à une résistance aux IP immédiatement avant le traitement par KALETRA. À la suite du rebond de la charge virale, les isolats prélevés chez ces patients contenaient tous des mutations supplémentaires, dont certaines ont été associées à la résistance aux IP.

## Résistance croisée

### *Études précliniques*

On a observé divers degrés de résistance croisée parmi les inhibiteurs de la protéase du VIH. Il n'existe que peu de données sur la résistance croisée des virus ayant développé une sensibilité réduite au lopinavir durant le traitement par KALETRA.

On a évalué l'activité in vitro du lopinavir à partir d'isolats cliniques provenant de patients ayant déjà reçu un seul IP. Les isolats dont la sensibilité au nelfinavir (n = 13) et au saquinavir (n = 4) était réduite de plus de 4 fois ont montré une sensibilité réduite de moins de 4 fois au lopinavir. Chez les isolats dont la sensibilité à l'indinavir (n = 16) et au ritonavir (n = 3) était réduite de plus de 4 fois, la sensibilité au lopinavir a été réduite en moyenne de 5,7 et de 8,3 fois, respectivement. Les isolats provenant de patients ayant déjà reçu au moins 2 IP ont montré une diminution plus marquée de la sensibilité au lopinavir, comme il est décrit à la section Études cliniques qui suit.

### *Études cliniques — Activité antivirale de KALETRA chez des patients ayant déjà reçu des inhibiteurs de la protéase (IP)*

On a examiné la portée clinique d'une diminution de la sensibilité in vitro au lopinavir en évaluant la réponse virologique au traitement par KALETRA, compte tenu du génotype et du phénotype viraux de départ, chez 56 patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) et dont le taux d'ARN viral était > 1000 copies/mL, malgré l'emploi antérieur d'au moins 2 IP (parmi le nelfinavir, l'indinavir, le saquinavir ou le ritonavir; étude M98-957). Durant cette étude, les patients devaient d'abord recevoir 1 des 2 doses de KALETRA en concomitance avec de l'éfavirenz et des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) suivant une répartition aléatoire. La  $CI_{50}$  de lopinavir s'est révélée de 0,5 à 96 fois plus élevée dans les 56 isolats viraux prélevés au début de l'étude qu'elle ne l'a été pour le VIH de type sauvage (« wild type »). Dans 55 % (31/56) de ces isolats prélevés au début de l'étude, la sensibilité au lopinavir était réduite de plus de 4 fois et était en moyenne réduite de 27,9 fois.

Le **Tableau 28** montre la réponse virologique à la 48<sup>e</sup> semaine de traitement (taux d'ARN viral < 400 et < 50 copies/mL) selon la sensibilité et le nombre de mutations génotypiques au départ, chez 50 patients se prêtant à l'évaluation et inscrits dans l'étude M98-957 décrite plus haut. Étant donné que les patients à l'étude ont été choisis et que l'échantillon était petit, les données présentées dans le **Tableau 28** ne constituent pas des seuils de sensibilité définitifs sur le plan clinique. D'autres données sont nécessaires pour déterminer les seuils de sensibilité significatifs sur le plan clinique pour KALETRA.

**Tableau 28 – Réponse virologique (taux d'ARN viral) à la 48<sup>e</sup> semaine de traitement selon la sensibilité à KALETRA et le nombre de mutations associées aux inhibiteurs de la protéase au départ<sup>a</sup> — Étude M98-957**

Sensibilité au lopinavir <sup>b</sup> au départ	Taux d'ARN viral < 400 copies/mL (%)	Taux d'ARN viral < 50 copies/mL (%)
< 10 fois	25/27 (93)	22/27 (81)
> 10 fois et < 40 fois	11/15 (73)	9/15 (60)
≥ 40 fois	2/8 (25)	2/8 (25)
<b>Nombre de mutations associées aux inhibiteurs de la protéase au départ</b>		
Jusqu'à 5	21/23 (91) <sup>c</sup>	19/23 (83)
> 5	17/27 (63)	14/27 (52)
<p>a. La sensibilité au lopinavir a été déterminée à l'aide de la technique de recombinaison du phénotype de ViroLogic; le génotypage a également été réalisé par ViroLogic.</p> <p>b. Facteur de modification de la sensibilité par rapport au virus de type sauvage.</p> <p>c. Treize des 23 isolats contenaient des mutations de la protéase aux positions 82, 84 et (ou) 90.</p>		

Après 48 semaines de traitement par KALETRA, l'éfavirenz et les INTI, le taux d'ARN viral plasmatique était égal ou inférieur à 400 copies/mL chez 93 % (25/27), 73 % (11/15) et 25 % (2/8) respectivement des patients présentant une sensibilité réduite au lopinavir de moins de 10 fois, d'entre 10 et 40 fois et d'une valeur égale ou supérieure à 40 fois au début de l'étude.

Présentement, il n'existe pas assez de données pour identifier, à partir des isolats, les profils de mutations liées au lopinavir chez les patients recevant KALETRA. D'autres études sont nécessaires pour déterminer le lien entre des profils de mutations particuliers et les taux de réponse virologique.

***Corrélat génotypiques de la réponse virologique réduite chez des patients ayant déjà reçu des antirétroviraux et qui commencent un traitement d'association comprenant KALETRA***

Il a été démontré que la réponse virologique à KALETRA est réduite chez les patients qui présentent au départ 3 substitutions d'acides aminés spécifiques ou plus au niveau de la protéase. Ces substitutions sont les suivantes : L10F/I/R/V, K20M/N/R, L24I, L33F, M36I, I47V, G48V, I54L/T/V, V82A/C/F/S/T et I84V. Le **Tableau 29** montre la réponse virologique à la 48<sup>e</sup> semaine de traitement (taux d'ARN viral < 400 copies/mL), selon le nombre de mutations associées aux inhibiteurs de la protéase au départ, dans le cadre des études M98-888, M97-765 et M98-957.

**Tableau 29 – Réponse virologique (taux d'ARN viral < 400 copies/mL) à la 48<sup>e</sup> semaine de traitement selon la sensibilité à KALETRA et le nombre de substitutions d'acides aminés au niveau de**



**la protéase au départ (substitutions associées à une diminution de la réponse à KALETRA)<sup>1</sup>**

Nombre de mutations associées aux IP au départ <sup>a</sup>	Étude M98-888 Patients ayant déjà reçu un IP <sup>b</sup> , mais aucun INNTI	Étude M97-765 Patients ayant déjà reçu un IP <sup>c</sup> , mais aucun INNTI	Étude M98-957 Patients ayant déjà reçu de nombreux IP <sup>d</sup> , mais aucun INNTI
	<b>(n = 130)</b>	<b>(n = 56)</b>	<b>(n = 50)</b>
0 à 2	76/103 (74 %)	34/45 (76 %)	19/20 (95 %)
3 à 5	13/26 (50 %)	8/11 (73 %)	18/26 (69 %)
6 ou plus	0/1 (0 %)	s.o.	1/4 (25 %)

a. Les substitutions prises en compte dans le cadre de l'analyse sont les suivantes : L10F/I/R/V, K20M/N/R, L24I, L33F, M36I, I47V, G48V, I54L/T/V, V82A/C/F/S/T et I84V.  
b. Indinavir : 43 %; nelfinavir : 42 %; ritonavir : 10 %; saquinavir : 15 %  
c. Indinavir : 41 %; nelfinavir : 38 %; ritonavir : 4 %; saquinavir : 16 %  
d. Indinavir : 86 %; nelfinavir : 54 %; ritonavir : 80 %; saquinavir : 70 %  
Définitions : INNTI = inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse; IP = inhibiteur de la protéase; s.o. = sans objet

Le **Tableau 30** Error! Reference source not found. montre la réponse virologique à la 48<sup>e</sup> semaine de traitement (taux d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL), selon le nombre de mutations associées à la résistance aux inhibiteurs de la protéase au départ figurant au **Tableau 29**, dans le cadre de l'étude M06-802 (voir **14 ÉTUDES CLINIQUES**). D'après les données provenant d'un nombre limité de patients (voir le **Tableau 30**, l'administration de KALETRA 1 fois par jour chez les adultes porteurs de 3 mutations associées à la résistance au lopinavir ou plus n'est pas recommandée.

**Tableau 30 – Réponse virologique (taux d'ARN viral < 50 copies/mL) à la 48<sup>e</sup> semaine de traitement selon le nombre de substitutions d'acides aminés au niveau de la protéase au départ (substitutions associées à une diminution de la réponse à KALETRA)<sup>1</sup>**

Nombre de mutations associées aux IP au départ <sup>a</sup>	Étude M06-802 (patients ayant déjà reçu des antirétroviraux <sup>b</sup> ) KALETRA 1 f.p.j. + INTI	Étude M06-802 (patients ayant déjà reçu des antirétroviraux <sup>c</sup> ) KALETRA 2 f.p.j. + INTI
	<b>(n = 268)</b>	<b>(n = 264)</b>
0 à 2	167/255 (65 %)	154/250 (62 %)
3 à 5	4/13 (31 %)	8/14 (57 %)
6 ou plus	s.o.	s.o.

- a. Les substitutions prises en compte dans le cadre de l'analyse sont les suivantes : L10F/I/R/V, K20M/N/R, L24I, L33F, M36I, I47V, G48V, I54L/T/V, V82A/C/F/S/T et I84V.
- b. Patients ayant déjà reçu des INNTI : 88 %; patients ayant déjà reçu des IP : 47 % (nelfinavir : 24 %; indinavir : 19 %; atazanavir : 13 %).
- c. Patients ayant déjà reçu des INNTI : 81 %; patients ayant déjà reçu des IP : 46 % (nelfinavir : 20 %; indinavir : 17 %; atazanavir : 13 %).

Définitions : INTI = inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse; INNTI = inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse; IP = inhibiteur de la protéase; s.o. = sans objet

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

La toxicité du lopinavir a été évaluée chez la souris, le rat, le chien et le lapin. Les études ont porté sur l'administration orale d'une dose unique et sur des traitements oraux pouvant durer jusqu'à 9 mois. Selon les résultats des études de toxicité précliniques, les effets toxiques semblent toucher principalement le foie.

### Toxicologie générale (études à dose unique et à doses répétées)

#### *Toxicité aiguë*

Chez les rongeurs, l'administration orale de lopinavir seul ou en association avec le ritonavir (rapport de 2:1) n'entraîne qu'un faible degré de toxicité aiguë, mais ce dernier augmente lors de l'administration par injection intraveineuse. Chez les rats ayant reçu le lopinavir seul par voie orale, la dose létale approximative (DLA) aiguë s'est établie à > 2 500 mg/kg. Les signes de toxicité se sont limités à des râles et à une respiration difficile/bruyante chez les rats ayant reçu une dose supérieure ou égale à 500 mg/kg. La DLA orale de l'association lopinavir/ritonavir était > 1 250/625 mg/kg chez les souris et les rats. La baisse de l'activité physique, l'ataxie, la dyspnée et le strabisme comptent au nombre des signes de toxicité observés chez les 2 espèces. Chez le rat, on a également noté une augmentation de la salivation.

Lors de l'administration intraveineuse, les DLA se sont établies à > 62,5/31,3 mg/kg chez la souris et à 31,3/15,6 mg/kg chez le rat. Les signes de toxicité observés chez la souris comprenaient le strabisme et la coloration rouge ou verdâtre de l'urine. Chez le rat, les signes de toxicité comprenaient la coloration rouge de l'urine et l'ataxie. Les rats ont succombé aux doses supérieures ou égales à 31,3/15,6 mg/kg.

#### *Toxicité chronique*

Selon les résultats d'études portant sur l'administration de doses répétées à des rongeurs et à des chiens, les effets toxiques touchent le foie, la thyroïde, le sang, la rate et le rein.

Étant donné la survenue de toxicité hépatique (rats) et gastro-intestinale (chiens), l'exposition générale des animaux lors d'une étude de 6 mois (rats) et d'études de 6 et 9 mois (chiens) a été inférieure à l'exposition que connaît l'être humain aux doses thérapeutiques recommandées. Les degrés d'exposition atteints lors des études évaluant la toxicité à long terme chez le rat et le chien ne permettent pas d'établir la pertinence clinique des données relevées chez l'animal. Chez l'homme, le taux d'exposition habituel lors d'un traitement par l'association lopinavir/ritonavir est d'environ 160/10 mcg•h/mL.

Dans plusieurs espèces (souris, rat, chien), les effets hépatiques étaient assez semblables et particulièrement évidents après un traitement prolongé (3 mois ou plus). Cette toxicité se manifestait

principalement par une augmentation du taux des enzymes hépatiques (alanine aminotransférase [ALT], aspartate-transaminase [AST] et parfois gamma-glutamyltranspeptidase [GGT] ou phosphatase alcaline) et du taux de cholestérol ainsi que par des modifications histopathologiques telles que l'hépatomégalie, la nécrose de cellules isolées et la vacuolisation, principalement dans les hépatocytes. Une toxicité moins grave a été observée lorsque le traitement était administré à des rats nouveau-nés (âgés de 3 à 4 jours) et à de jeunes rats (âgés de 16 jours) comparativement à des rats adultes.

On a signalé une hypertrophie légère, mais proportionnelle à la dose des cellules folliculaires de la thyroïde, de même qu'une baisse des taux sériques de thyroxine (T<sub>4</sub>) et une hausse des taux sériques de thyrotropine (TSH) chez des rats adultes ayant reçu l'association lopinavir/ritonavir pendant 2 à 26 semaines. Les rats nouveau-nés et les jeunes rats ont semblé être moins sensibles aux effets thyroïdiens de l'association lopinavir/ritonavir que les rats adultes. Tous les changements étaient réversibles. Aucun effet thyroïdien n'a été observé chez des souris traitées durant un maximum de 3 mois et chez des chiens traités durant un maximum de 9 mois.

Les altérations des variables érythrocytaires comprenaient une diminution du nombre d'érythrocytes, de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine ainsi qu'une augmentation de l'incidence et (ou) de la gravité de l'anisocytose (irrégularité de la taille des érythrocytes) et de la poïkilocytose (irrégularité de la forme des érythrocytes); ces modifications ont été observées chez des rats traités pendant 3 mois ou plus.

Seules les souris ont présenté des modifications rénales, prenant la forme d'une vacuolisation cytoplasmique microvésiculaire. Des changements vacuolaires semblables ont été observés dans la rate de rats traités.

On a noté une dégénérescence testiculaire, généralement légère ou négligeable, chez des chiens traités pendant 6 mois. Cette dégénérescence se caractérisait par la perte et la dégénérescence des cellules germinales ainsi que par la vacuolisation tubulaire.

Des troubles gastro-intestinaux, observés peu de temps après l'administration (1 à 2 heures) et consistant en vomissements, en diarrhée et (ou) en selles molles, ont constitué un effet limitant la dose chez le chien.

### **Cancérogénicité et mutagénicité**

Des souris et des rats ont fait l'objet d'études de la carcinogénicité à long terme de l'association lopinavir/ritonavir administrée suivant un ratio de 2 pour 1 pendant une période pouvant atteindre 2 ans et aux doses maximales tolérées. Chez la souris, l'administration de l'association lopinavir/ritonavir à raison de 0/0, 20/10, 60/30 et 120/60 mg/kg/jour s'est traduite par une exposition plasmatique pouvant atteindre 2 (lopinavir) et 5 fois (ritonavir) les concentrations thérapeutiques établies chez l'homme. On a observé une induction mitogène et non génotoxique d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires. La portée de cette observation en ce qui a trait au risque chez l'homme est inconnue. Chez le rat, l'administration de l'association lopinavir/ritonavir à raison de 0/0, 10/5, 20/10 et 50/25 mg/kg/jour s'est traduite par des expositions plasmatiques maximales légèrement inférieures aux concentrations thérapeutiques (respectivement 0,6 et 0,8 fois les concentrations plasmatiques de lopinavir et de ritonavir thérapeutiques). Aucun effet cancérogène n'a été observé chez le rat. Cependant, le lopinavir et le ritonavir, employés seuls ou en association, se sont révélés dépourvus de pouvoir mutagène ou clastogène dans le cadre d'une série de tests in vitro et in vivo, dont le test d'Ames (épreuve de mutation inverse sur des bactéries) réalisé sur des souches de *S. typhimurium* et de *E. coli*, le test de mutagénicité du lymphome

de la souris, le test du micronoyau chez la souris et la recherche d'aberrations chromosomiques dans des lymphocytes humains.

## **Toxicologie pour la reproduction et le développement**

### ***Fertilité***

L'administration concomitante de lopinavir et de ritonavir dans un rapport de 2:1 à des doses de 10/5, de 30/15 ou de 100/50 mg/kg/jour n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats mâles et femelles. D'après la mesure des ASC, les rats recevant les doses les plus élevées ont été exposés à des concentrations de lopinavir et de ritonavir équivalant respectivement à environ 0,7 et 1,8 fois celles qu'on obtient chez l'être humain à la dose thérapeutique recommandée (400/100 mg 2 fois par jour).

### ***Reproduction***

Aucune malformation liée au traitement n'a été notée lors de l'administration concomitante de lopinavir et de ritonavir à des rates ou à des lapines gravides. Chez le rat, les effets toxiques sur le développement embryonnaire et fœtal (résorption précoce, diminution de la viabilité du fœtus, diminution du poids fœtal, incidence accrue de variations squelettiques et retards osseux) se sont manifestés aux doses s'étant révélées toxiques pour la mère (100/50 mg/kg/jour). D'après la mesure des ASC, les rats mâles et femelles recevant la dose de 100/50 mg/kg/jour ont été exposés à des concentrations de lopinavir et de ritonavir équivalant respectivement à environ 0,7 et 1,8 fois celles qu'on obtient chez l'être humain à la dose thérapeutique recommandée (400/100 mg 2 fois par jour). Au cours d'une étude péri- et postnatale menée chez des rats, les effets toxiques sur le développement (diminution du taux de survie de la progéniture entre la naissance et le 21<sup>e</sup> jour) sont survenus aux doses égales ou supérieures à 40/20 mg/kg/jour.

Chez des lapins, l'administration de doses s'étant révélées toxiques pour la mère (80/40 mg/kg/jour) n'a produit aucun effet toxique sur le développement embryonnaire et fœtal. D'après la mesure des ASC, les lapins recevant la dose de 80/40 mg/kg/jour ont été exposés à des concentrations de lopinavir et de ritonavir équivalant respectivement à environ 0,6 et 1,0 fois ceux qu'on obtient chez l'être humain à la dose thérapeutique recommandée (400/100 mg 2 fois par jour).

### **Distribution dans les tissus maternels et fœtaux**

Par suite de l'administration orale d'une dose unique de lopinavir marqué au carbone 14 en association avec le ritonavir à des rates gravides, on a constaté que la radioactivité attribuable au lopinavir marqué au carbone 14 s'était distribuée largement dans les tissus analysés, avait traversé la barrière placentaire et avait atteint le fœtus. La radioactivité s'est principalement concentrée dans le foie de la mère et de son fœtus; la pénétration cérébrale a été minime.

### **Excrétion dans le lait maternel**

Des quantités appréciables de radioactivité ont été décelées dans le lait maternel suivant l'administration concomitante d'une dose unique orale de lopinavir marqué au carbone 14 (10 mg/kg) et de ritonavir (5 mg/kg). Le rapport des concentrations de radioactivité lait:plasma variait entre 0,084 et 1,53 au cours des 24 heures suivant l'administration du médicament. La radioactivité attribuable au lopinavir marqué au carbone 14 était décelable dans le lait dès le 1<sup>er</sup> échantillonnage, effectué 0,5 heure après la dose. Cinq

heures après l'administration de la dose, la concentration maximale moyenne de radioactivité dans le lait était de 1,93 µg équivalent de lopinavir marqué au carbone 14/g. Par la suite, les concentrations ont baissé avec le temps, pour se chiffrer en moyenne à 0,026 µg équivalent de lopinavir marqué au carbone 14/g, 24 heures après la dose.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

### LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### **KALETRA®**

#### **comprimés de lopinavir/ritonavir**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **KALETRA** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **KALETRA** sont disponibles.

Si votre enfant prend **KALETRA**, l'information contenue dans ces RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS s'applique à lui également. En tant que personne qui s'occupe de l'enfant, veuillez lire ces renseignements avant qu'il commence à prendre **KALETRA**. Parlez au professionnel de la santé de votre enfant si vous avez besoin de renseignements supplémentaires sur la maladie ou le traitement.

#### **Mises en garde et précautions importantes**

KALETRA peut causer une **pancréatite** (inflammation du pancréas).

Prévenez votre médecin si vous présentez des symptômes, tels que :

- douleurs abdominales
- nausées
- vomissements

Ce sont peut-être là des signes de **pancréatite**. Votre médecin doit déterminer si ces symptômes sont associés à une pancréatite et quelles mesures il devra prendre, le cas échéant.

#### **Pourquoi utilise-t-on KALETRA?**

- KALETRA est utilisé pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
- Le VIH est le virus qui cause le syndrome d'immunodéficience acquise (sida).
- KALETRA est utilisé chez les adultes et les enfants de 6 mois et plus.
- KALETRA est administré en association avec d'autres médicaments pour traiter l'infection par le VIH.

#### **Comment KALETRA agit-il?**

- KALETRA agit en empêchant le VIH de se multiplier. Il contribue ainsi à réduire la quantité de VIH présente dans le corps et à la maintenir à un niveau bas.
- KALETRA ne guérit pas de l'infection par le VIH ni du sida. Vous pouvez quand même contracter des infections ou d'autres maladies graves associées à l'infection par le VIH et au sida.

- KALETRA ne réduit pas le risque de transmission du VIH par relation sexuelle ou par voie sanguine. Vous devez prendre les précautions nécessaires, comme avoir des relations sexuelles sans danger et ne pas réutiliser ni partager des aiguilles.

### **Quels sont les ingrédients de KALETRA?**

Ingrédients médicinaux : lopinavir et ritonavir

Ingrédients non médicinaux :

Les comprimés KALETRA à 100/25 mg de couleur jaune pâle contiennent aussi les ingrédients suivants : dioxyde de silicium colloïdal, copovidone, stéarylfumarate de sodium et monolaurate de sorbitane.

Composition de l'enrobage : polyéthylèneglycol 3350, alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune (E172).

Les comprimés KALETRA à 100/25 mg de couleur rose pâle contiennent aussi les ingrédients suivants : dioxyde de silicium colloïdal, copovidone, stéarylfumarate de sodium et monolaurate de sorbitane.

Composition de l'enrobage : polyéthylèneglycol 3350, alcool polyvinylique, oxyde de fer rouge (E172), talc et dioxyde de titane.

Les comprimés KALETRA à 200/50 mg de couleur jaune contiennent aussi les ingrédients suivants : dioxyde de silicium colloïdal, copovidone, stéarylfumarate de sodium et monolaurate de sorbitane.

Composition de l'enrobage : dioxyde de silicium colloïdal, hydroxypropylcellulose, hypromellose, polyéthylèneglycol 400, polyéthylèneglycol 3350, polysorbate 80, talc, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune (E172).

Les comprimés KALETRA à 200/50 mg de couleur rouge contiennent aussi les ingrédients suivants : dioxyde de silicium colloïdal, copovidone, stéarylfumarate de sodium et monolaurate de sorbitane.

Composition de l'enrobage : dioxyde de silicium colloïdal, hydroxypropylcellulose, hypromellose, polyéthylèneglycol 400, polyéthylèneglycol 3350, polysorbate 80, oxyde de fer rouge (E172), talc et dioxyde de titane.

### **KALETRA se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :**

En comprimés contenant 100 mg de lopinavir et 25 mg de ritonavir

En comprimés contenant 200 mg de lopinavir et 50 mg de ritonavir

### **N'utilisez pas KALETRA dans les cas suivants :**

- vous êtes allergique au lopinavir, au ritonavir ou à tout ingrédient de KALETRA.

Ne prenez pas KALETRA si vous prenez actuellement l'un des médicaments suivants. La prise de KALETRA avec ces médicaments peut entraîner des complications graves et la mort :

- alfuzosine, utilisée pour traiter l'hypertension;
- apalutamide, utilisé contre le cancer de la prostate;
- astémizole et terféndine, utilisés pour soulager les symptômes d'allergie;

- carbamazépine, phénytoïne et phénobarbital, utilisés comme anticonvulsivants;
- cisapride, utilisée pour soulager certains problèmes d'estomac;
- colchicine, lorsqu'elle est utilisée pour traiter la goutte chez des patients ayant des problèmes aux reins ou au foie;
- dronédarone, utilisée pour corriger l'arythmie cardiaque;
- elbasvir/grazoprévir, utilisés pour traiter l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC);
- éfavirenz, névirapine et nelfinavir, utilisés pour traiter l'infection par le VIH;
- ergotamine, dihydroergotamine (utilisées pour le traitement des maux de tête), ergonovine, méthylergonovine (utilisées après le travail et l'accouchement);
- acide fusidique, utilisé comme antibiotique;
- lurasidone et pimozide, utilisés pour traiter des problèmes de santé mentale;
- nératinib, utilisé pour traiter le cancer du sein;
- triazolam et midazolam par voie orale, utilisés pour soulager l'anxiété et les troubles du sommeil;
- ranolazine, utilisée pour traiter l'angine de poitrine chronique (douleurs à la poitrine);
- rifampine, utilisée pour traiter la tuberculose;
- millepertuis (herbe de Saint-Jean ou *Hypericum perforatum*), une plante médicinale utilisée pour traiter la dépression;
- lovastatine, lomitapide ou simvastatine, utilisés pour faire baisser le taux de cholestérol;
- inhibiteurs de la PDE5 suivants : vardénafil, utilisé pour traiter la dysfonction érectile, ou sildénafil, utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire;
- salmétérol, utilisé contre l'asthme et la maladie pulmonaire obstructive chronique;
- vénétoclax, à l'instauration du traitement et pendant la période d'augmentation graduelle de la dose, utilisé pour traiter la leucémie lymphoïde chronique.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir KALETRA, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :**

- si vous avez des problèmes de foie;
- si vous avez une hépatite B ou C. Les maladies du foie, telles que l'hépatite B ou C, peuvent s'aggraver chez les personnes qui prennent KALETRA;
- si vous souffrez de diabète ou présentez des symptômes tels qu'un besoin fréquent d'uriner et (ou) de boire;
- si vous souffrez d'hémophilie, car KALETRA peut augmenter les saignements chez ces patients;
- si vous avez une maladie cardiaque, y compris le syndrome du QT long congénital;



- si vous avez un faible taux sanguin de potassium;
- si vous avez un taux sanguin de triglycérides élevé;
- si vous avez eu une maladie appelée pancréatite.

## **Autres mises en garde**

### Grossesse

Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, dites-le à votre médecin. On ignore si KALETRA peut nuire à un bébé à naître. Avisez votre médecin si vous devenez enceinte pendant le traitement par KALETRA.

### Registre des femmes enceintes

Il existe un registre pour les femmes enceintes qui prennent des antirétroviraux durant leur grossesse. Le but de ce registre est de recueillir de l'information sur votre santé et celle de votre bébé. Si vous devenez enceinte pendant le traitement par KALETRA, demandez à votre médecin si vous pouvez vous inscrire à ce registre.

### Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par KALETRA. Vous ne devez pas non plus allaiter si vous êtes infectée par le VIH, car vous risqueriez de transmettre le VIH à votre bébé.

### Graves problèmes de foie

De graves problèmes de foie, y compris des décès, ont été signalés chez des personnes prenant KALETRA. Ces cas sont survenus plus fréquemment chez les personnes atteintes d'une infection par le VIH à un stade avancé, d'une autre maladie du foie ou prenant un grand nombre de médicaments. Il n'existe aucune preuve reliant ces cas à la prise de KALETRA. Les symptômes d'un grave problème de foie sont les suivants : jaunissement de la peau et du blanc des yeux, nausées, fatigue, perte d'appétit, fièvre, éruption cutanée, douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, selles pâles et urines foncées. Parlez-en à votre médecin si vous présentez un ou plusieurs de ces symptômes.

### Contraception

Si vous utilisez des contraceptifs oraux (« la pilule ») ou des timbres contraceptifs (éthinyloestradiol) comme moyen anticonceptionnel, vous devez recourir à un autre type de contraception, car KALETRA peut réduire l'efficacité des contraceptifs oraux ou des timbres contraceptifs.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.**

Les médicaments suivants ne devraient être pris avec KALETRA que sur la recommandation de votre médecin.

### **Les produits ci-dessous pourraient interagir avec KALETRA :**

- médicaments utilisés pour traiter la dysfonction érectile, comme le tadalafil;

- médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire, comme le bosentan ou le tadalafil;
- médicaments utilisés pour réduire le taux de cholestérol sanguin, comme la rosuvastatine et l'atorvastatine;
- certains médicaments affectant le système immunitaire, comme la cyclosporine, le sirolimus et le tacrolimus;
- certains médicaments utilisés dans le traitement des allergies saisonnières et des infections des oreilles et des yeux, comme le dexaméthasone, le propionate de fluticasone et la triamcinolone;
- médicaments utilisés pour traiter l'asthme, comme le budésonide;
- contraceptifs utilisés comme anticonceptionnels (p. ex., l'éthinylœstradiol);
- médicaments utilisés pour traiter le sida et les infections qui y sont liées, comme l'amprénavir, le fosamprénavir, l'indinavir, le saquinavir, la didanosine, le ténofovir, le maraviroc, la rifabutine, l'étravirine, la rilpivirine et le tipranavir lorsqu'il est utilisé avec une faible dose de ritonavir;
- médicaments utilisés pour traiter le VHC et les infections qui y sont liées, comme le télaprévir, le bocéprévir, le glécaprévir/pibrentasvir, le sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir, le siméprévir et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir;
- médicaments utilisés pour traiter la dépression, comme la trazodone et le bupropion;
- certains médicaments utilisés pour traiter les troubles cardiaques, comme les inhibiteurs calciques, y compris la félodipine, la nifédipine et la nicardipine;
- médicaments utilisés pour régulariser le rythme cardiaque, comme l'amiodarone, le flécaïnide, le bepridil, la lidocaïne systémique, le propafénone, la quinidine et la digoxine;
- antifongiques, comme le kétoconazole, l'itraconazole et le voriconazole;
- médicaments semblables à la morphine utilisés pour soulager les douleurs intenses, comme la méthadone;
- anticonvulsivants, comme la lamotrigine et le valproate;
- anticoagulants, comme la warfarine ou le rivaroxaban;
- certains antibiotiques, comme la clarithromycine;
- médicaments utilisés dans le traitement du cancer comme l'abémaciclib, le dasatinib, l'encorafénib, l'ibrutinib, le nilotinib, la vincristine et la vinblastine, car KALETRA peut augmenter les concentrations de ces médicaments et les effets secondaires;
- médicaments utilisés pour traiter une diminution du nombre de plaquettes sanguines, comme le fostamatinib;
- fentanyl, quelle que soit la préparation, utilisé pour soulager la douleur, car l'interaction entre KALETRA et le fentanyl peut compromettre la respiration;
- quétiapine, utilisée dans le traitement de la schizophrénie, du trouble bipolaire et du trouble dépressif majeur;

- médicaments utilisés pour soulager la douleur associée à l'endométriose, comme l'élagolix.

### **Comment KALETRA s'administre-t-il?**

- Prenez KALETRA exactement comme votre médecin vous l'a dit.
- Ne modifiez pas la dose et n'arrêtez pas de prendre KALETRA sans en parler à votre médecin.
- Vous devez continuer d'être suivi par votre médecin pendant que vous prenez KALETRA.
- Avalez les comprimés KALETRA entiers. Il ne faut pas les croquer, les briser en morceaux ni les broyer.
- Vous pouvez prendre les comprimés KALETRA avec ou sans nourriture.

### **Dose habituelle**

- Votre médecin vous dira quelle dose de KALETRA vous devez prendre et quand vous devez la prendre.
- KALETRA est toujours pris avec d'autres médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH.
- La dose habituelle chez les adultes est de 2 comprimés à 200/50 mg 2 fois par jour.
- Le médecin pourrait prescrire la dose de 4 comprimés à 200/50 mg 1 fois par jour à certains patients.
- La dose habituelle chez les enfants âgés de 6 mois à 18 ans sera déterminée en fonction du poids et de la taille de l'enfant. Le médecin de l'enfant décidera quelle dose il doit recevoir.
- KALETRA doit toujours être administré 2 fois par jour chez les enfants.

### **Surdose**

Si vous pensez que vous avez pris une trop grande quantité de KALETRA, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### **Dose omise**

Si vous omettez de prendre une dose de KALETRA, vous devriez la prendre dès que possible. Toutefois, s'il est presque temps de prendre votre prochaine dose, ne prenez pas la dose omise et prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne prenez jamais 2 doses en même temps.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à KALETRA?**

Lorsque vous prenez KALETRA, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- Diarrhée;
- Sensation de faiblesse ou de fatigue;
- Maux de tête;
- Éruption cutanée;
- Certains patients présentent une augmentation importante de leurs taux de triglycérides et de cholestérol (types de gras qui se trouvent dans le sang).

Des modifications touchant votre système immunitaire (syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire) peuvent survenir après le début d'un traitement par des médicaments anti-VIH. Votre système immunitaire peut se renforcer et commencer à combattre des infections latentes depuis longtemps.

Des maladies auto-immunes (dans lesquelles le système immunitaire s'attaque aux tissus sains de l'organisme) peuvent également se déclarer après que vous avez commencé à prendre des médicaments anti-VIH. En voici des exemples : **maladie de Basedow-Graves** (qui touche la glande thyroïde), **syndrome de Guillain-Barré** (qui touche le système nerveux), **polymyosite** (qui touche les muscles) ou **hépatite auto-immune** (qui touche le foie). Ces maladies pourraient apparaître à n'importe quel moment, même des mois après le début du traitement.

Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous ressentez de nouveaux symptômes, par exemple :

- température élevée (fièvre), rougeur, éruption cutanée ou enflure;
- fatigue;
- douleur articulaire ou musculaire;
- engourdissement, picotements ou faiblesse qui commencent dans les mains et les pieds et qui remontent vers le tronc;
- palpitations (douleurs thoraciques) ou fréquence cardiaque rapide;
- jaunissement de la peau ou des yeux;
- anxiété et irritabilité accompagnées de tremblements des mains ou des doigts;
- faiblesse musculaire au niveau des hanches, des cuisses, des épaules, des bras et du cou.

Votre médecin pourrait mesurer vos taux sanguins de gras (lipides), de cholestérol et de glucose avant et pendant le traitement par KALETRA.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>FRÉQUENT</b>			
<b>Neuropathie et neuropathie périphérique</b> : sensation de picotements au niveau des mains, des pieds et autour des lèvres	✓		
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
Douleur à la poitrine		✓	
<b>Pancréatite (inflammation du pancréas)</b> : douleurs abdominales, nausées et vomissements		✓	
<b>Graves problèmes de foie</b> : jaunissement de la peau et du blanc des yeux, nausées, fatigue, perte d'appétit, fièvre, éruption cutanée, douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, selles pâles et urines foncées		✓	
<b>Diabète et taux élevé de sucre dans le sang</b> : soif intense, besoin fréquent d'uriner		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires ([www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html](http://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

## Conservation

Gardez entre 15 et 30 °C. Il est recommandé de conserver et de distribuer le produit dans son contenant d'origine.

N'utilisez pas le médicament après la date de péremption qui est inscrite sur l'emballage.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

## Pour en savoir plus sur KALETRA :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada ([www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html](http://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html)), le site Web du fabricant ([www.abbvie.ca](http://www.abbvie.ca)), ou peut être obtenu en composant le 1-888-704-8271.

Le présent feuillet a été rédigé par Corporation AbbVie.

Dernière révision : 06 août 2021.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

### LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### KALETRA®

##### solution buvable de lopinavir/ritonavir

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **KALETRA** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **KALETRA** sont disponibles.

Si votre enfant prend **KALETRA**, l'information contenue dans ces RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS s'applique à lui également. En tant que personne qui s'occupe de l'enfant, veuillez lire ces renseignements avant qu'il commence à prendre **KALETRA**. Parlez au professionnel de la santé de votre enfant si vous avez besoin de renseignements supplémentaires sur la maladie ou le traitement.

#### Mises en garde et précautions importantes

KALETRA peut causer une **pancréatite** (inflammation du pancréas).

Prévenez votre médecin si vous présentez des symptômes, tels que :

- douleurs abdominales
- nausées
- vomissements

Ce sont peut-être là des signes de **pancréatite**. Votre médecin doit déterminer si ces symptômes sont associés à une pancréatite et quelles mesures il devra prendre, le cas échéant.

#### Pourquoi utilise-t-on KALETRA?

- KALETRA est utilisé pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
- Le VIH est le virus qui cause le syndrome d'immunodéficience acquise (sida).
- KALETRA est utilisé chez les adultes et les enfants de 6 mois et plus.
- KALETRA est administré en association avec d'autres médicaments pour traiter l'infection par le VIH.

#### Comment KALETRA agit-il?

- KALETRA agit en empêchant le VIH de se multiplier. Il contribue ainsi à réduire la quantité de VIH présente dans le corps et à la maintenir à un niveau bas.
- KALETRA ne guérit pas de l'infection par le VIH ni du sida. Vous pouvez quand même contracter des infections ou d'autres maladies graves associées à l'infection par le VIH et au sida.

- KALETRA ne réduit pas le risque de transmission du VIH par relation sexuelle ou par voie sanguine. Vous devez prendre les précautions nécessaires, comme avoir des relations sexuelles sans danger et ne pas réutiliser ni partager des aiguilles.

### **Quels sont les ingrédients de KALETRA?**

Ingrédients médicinaux : lopinavir et ritonavir

Ingrédients non médicinaux : La solution buvable KALETRA contient aussi les ingrédients suivants : acésulfame de potassium, alcool, arôme artificiel de barbe à papa, acide citrique, glycérine, sirop de maïs à teneur élevée en fructose, arôme Magnasweet-110, menthol, arôme de vanille naturel et artificiel, essence de menthe, huile de ricin hydrogénée polyoxyl-40, povidone, propylèneglycol, saccharine sodique, chlorure de sodium, citrate de sodium et eau.

### **KALETRA se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :**

En solution buvable. Chaque mL de KALETRA contient 80 mg de lopinavir et 20 mg de ritonavir.

### **N'utilisez pas KALETRA dans les cas suivants :**

- vous êtes allergique au lopinavir, au ritonavir ou à tout ingrédient de KALETRA.

Ne prenez pas KALETRA si vous prenez actuellement l'un des médicaments suivants. La prise de KALETRA avec ces médicaments peut entraîner des complications graves et la mort :

- alfuzosine, utilisée pour traiter l'hypertension;
- apalutamide, utilisé contre le cancer de la prostate;
- astémizole et terféndine, utilisés pour soulager les symptômes d'allergie;
- carbamazépine, phénytoïne et phénobarbital, utilisés comme anticonvulsifs;
- cisapride, utilisée pour soulager certains problèmes d'estomac;
- colchicine, lorsqu'elle est utilisée pour traiter la goutte chez des patients ayant des problèmes aux reins ou au foie;
- dronédarone, utilisée pour corriger l'arythmie cardiaque;
- elbasvir/grazoprévir, utilisés pour traiter l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC);
- éfavirenz, névirapine et nelfinavir, utilisés pour traiter l'infection par le VIH;
- ergotamine, dihydroergotamine (utilisées pour le traitement des maux de tête), ergonovine, méthylergonovine (utilisées après le travail et l'accouchement);
- acide fusidique, utilisé comme antibiotique;
- lurasidone et pimozide, utilisés pour traiter des problèmes de santé mentale;
- nératinib, utilisé pour traiter le cancer du sein;



- triazolam et midazolam par voie orale, utilisés pour soulager l'anxiété et (ou) les troubles du sommeil;
- ranolazine, utilisée pour traiter l'angine de poitrine chronique (douleurs à la poitrine);
- rifampine, utilisée pour traiter la tuberculose;
- millepertuis (herbe de Saint-Jean ou *Hypericum perforatum*), une plante médicinale utilisée pour traiter la dépression;
- lovastatine, lomitapide ou simvastatine, utilisés pour faire baisser le taux de cholestérol;
- inhibiteurs de la PDE5 suivants : vardénafil, utilisé pour traiter la dysfonction érectile, ou sildénafil, utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire;
- salmétérol, utilisé contre l'asthme et la maladie pulmonaire obstructive chronique;
- vénétoclax, à l'instauration du traitement et pendant la période d'augmentation graduelle de la dose, utilisé pour traiter la leucémie lymphoïde chronique.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir KALETRA, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :**

- si vous avez des problèmes de foie;
- si vous avez une hépatite B ou C. Les maladies du foie, telles que l'hépatite B ou C, peuvent s'aggraver chez les personnes qui prennent KALETRA;
- si vous souffrez de diabète ou présentez des symptômes tels qu'un besoin fréquent d'uriner et (ou) de boire;
- si vous souffrez d'hémophilie, car KALETRA peut augmenter les saignements chez ces patients;
- si vous avez une maladie cardiaque, y compris le syndrome du QT long congénital;
- si vous avez un faible taux sanguin de potassium;
- si vous souffrez d'intolérance héréditaire au fructose, car la solution buvable KALETRA contient du fructose;
- si vous avez des troubles rénaux ou une incapacité à métaboliser le propylèneglycol (comme chez les patients d'origine asiatique), car la solution buvable KALETRA contient du propylèneglycol;
- si vous souffrez d'alcoolisme, d'épilepsie ou de lésions au cerveau, car la solution buvable KALETRA contient de l'alcool;
- si vous avez un taux sanguin de triglycérides élevé;
- si vous avez eu une maladie appelée pancréatite.

## **Autres mises en garde**

### Grossesse

Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, dites-le à votre médecin. On ignore si KALETRA peut nuire à un bébé à naître. Avisez votre médecin si vous devenez enceinte pendant le traitement par KALETRA. La solution buvable KALETRA ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, car elle contient de l'alcool et du propylèneglycol.

### Registre des femmes enceintes

Il existe un registre pour les femmes enceintes qui prennent des antirétroviraux durant leur grossesse. Le but de ce registre est de recueillir de l'information sur votre santé et celle de votre bébé. Si vous devenez enceinte pendant le traitement par KALETRA, demandez à votre médecin si vous pouvez vous inscrire à ce registre.

### Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par KALETRA. Vous ne devez pas non plus allaiter si vous êtes infectée par le VIH, car vous risqueriez de transmettre le VIH à votre bébé.

### Graves problèmes de foie

De graves problèmes de foie, y compris des décès, ont été signalés chez des personnes prenant KALETRA. Ces cas sont survenus plus fréquemment chez les personnes atteintes d'une infection par le VIH à un stade avancé, d'une autre maladie du foie ou prenant un grand nombre de médicaments. Il n'existe aucune preuve reliant ces cas à la prise de KALETRA. Les symptômes d'un grave problème de foie sont les suivants : jaunissement de la peau et du blanc des yeux, nausées, fatigue, perte d'appétit, fièvre, éruption cutanée, douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, selles pâles et urines foncées. Parlez-en à votre médecin si vous présentez un ou plusieurs de ces symptômes.

### Contraception

Si vous utilisez des contraceptifs oraux (« la pilule ») ou des timbres contraceptifs (éthinyloestradiol) comme moyen anticonceptionnel, vous devez recourir à un autre type de contraception, car KALETRA peut réduire l'efficacité des contraceptifs oraux ou des timbres contraceptifs.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.**

Les médicaments suivants ne devraient être pris avec KALETRA que sur la recommandation de votre médecin.

#### **Les produits ci-dessous pourraient interagir avec KALETRA :**

- médicaments utilisés pour traiter la dysfonction érectile, comme le tadalafil;
- médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire, comme le bosentan ou le tadalafil;

- médicaments utilisés pour réduire le taux de cholestérol sanguin, comme la rosuvastatine et l'atorvastatine;
- certains médicaments affectant le système immunitaire, comme la cyclosporine, le sirolimus et le tacrolimus;
- certains médicaments utilisés dans le traitement des allergies saisonnières et des infections des oreilles et des yeux, comme le dexaméthasone, le propionate de fluticasone et la triamcinolone;
- médicaments utilisés pour traiter l'asthme, comme le budésonide;
- contraceptifs utilisés comme anticonceptionnels (p. ex., l'éthinylœstradiol);
- médicaments utilisés pour traiter le sida et les infections qui y sont liées, comme l'amprénavir, le fosamprénavir, l'indinavir, le saquinavir, la didanosine, le ténofovir, le maraviroc, la rifabutine, l'étravirine, la rilpivirine et le tipranavir lorsqu'il est utilisé avec une faible dose de ritonavir;
- médicaments utilisés pour traiter le VHC et les infections qui y sont liées, comme le télaprévir, le bocéprévir, le glécaprévir/pibrentasvir, le sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir, le siméprévir et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir;
- médicaments utilisés pour traiter la dépression, comme la trazodone et le bupropion;
- certains médicaments utilisés pour traiter les troubles cardiaques, comme les inhibiteurs calciques, y compris la félodipine, la nifédipine et la nicardipine;
- médicaments utilisés pour régulariser le rythme cardiaque, comme l'amiodarone, le flécaïnide, le bepridil, la lidocaïne systémique, le propafénone, la quinidine et la digoxine;
- antifongiques, comme le kétoconazole, l'itraconazole et le voriconazole;
- médicaments semblables à la morphine utilisés pour soulager les douleurs intenses, comme la méthadone;
- anticonvulsivants, comme la lamotrigine et le valproate;
- anticoagulants, comme la warfarine ou le rivaroxaban;
- certains antibiotiques, comme la clarithromycine;
- médicaments utilisés dans le traitement du cancer, comme l'abémaciclib, le dasatinib, l'encorafénib, l'ibrutinib, le nilotinib, la vincristine et la vinblastine, car KALETRA peut augmenter les concentrations de ces médicaments et les effets secondaires;
- médicaments utilisés pour traiter une diminution du nombre de plaquettes sanguines, comme le fostamatinib;
- fentanyl, quelle que soit la préparation, utilisé pour soulager la douleur, car l'interaction entre KALETRA et le fentanyl peut compromettre la respiration;
- quétiapine, utilisée dans le traitement de la schizophrénie, du trouble bipolaire et du trouble dépressif majeur;
- médicaments utilisés pour soulager la douleur associée à l'endométriose, comme l'élagolix.

### **Comment KALETRA s'administre-t-il?**

- Prenez KALETRA exactement comme votre médecin vous l'a dit.
- Ne modifiez pas la dose et n'arrêtez pas de prendre KALETRA sans en parler à votre médecin.
- Vous devez continuer d'être suivi par votre médecin pendant que vous prenez KALETRA.

### **Dose habituelle**

- Votre médecin vous dira quelle dose de KALETRA vous devez prendre et quand vous devez la prendre.
- KALETRA est toujours pris avec d'autres médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH.
- La dose habituelle chez les adultes est de 5,0 mL de solution buvable 2 fois par jour.
- Le médecin pourrait prescrire la dose de 10,0 mL de solution buvable 1 fois par jour à certains patients.
- La dose habituelle chez les enfants âgés de 6 mois à 18 ans sera déterminée en fonction du poids et de la taille de l'enfant.
- KALETRA doit toujours être administré 2 fois par jour chez les enfants.
- Vous devez prendre la solution buvable KALETRA avec de la nourriture.

### **Surdose**

Si vous pensez que vous avez pris une trop grande quantité de KALETRA, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

La solution buvable KALETRA contient 42 % d'alcool et 15 % de propylèneglycol et son ingestion accidentelle par un jeune enfant peut être toxique, voire mortelle. Conservez KALETRA et tous les autres médicaments hors de la portée et de la vue des enfants.

### **Dose omise**

Si vous omettez de prendre une dose de KALETRA, vous devriez la prendre dès que possible. Toutefois, s'il est presque temps pour vous de prendre votre prochaine dose, ne prenez pas la dose omise et prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne prenez jamais 2 doses en même temps.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à KALETRA?**

Lorsque vous prenez KALETRA, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- Diarrhée;
- Sensation de faiblesse ou de fatigue;
- Maux de tête;
- Éruption cutanée;
- Certains patients présentent une augmentation importante de leurs taux de triglycérides et de cholestérol (types de gras qui se trouvent dans le sang).

Des modifications touchant votre système immunitaire (syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire) peuvent survenir après le début d'un traitement par des médicaments anti-VIH. Votre système immunitaire peut se renforcer et commencer à combattre des infections latentes depuis longtemps.

Des maladies auto-immunes (dans lesquelles le système immunitaire s'attaque aux tissus sains de l'organisme) peuvent également se déclarer après que vous avez commencé à prendre des médicaments anti-VIH. En voici des exemples : **maladie de Basedow-Graves** (qui touche la glande thyroïde), **syndrome de Guillain-Barré** (qui touche le système nerveux), **polymyosite** (qui touche les muscles) ou **hépatite auto-immune** (qui touche le foie). Ces maladies pourraient apparaître à n'importe quel moment, même des mois après le début du traitement.

Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous ressentez de nouveaux symptômes, par exemple :

- température élevée (fièvre), rougeur, éruption cutanée ou enflure;
- fatigue;
- douleur articulaire ou musculaire;
- engourdissement, picotements ou faiblesse qui commencent dans les mains et les pieds et qui remontent vers le tronc;
- palpitations (douleurs thoraciques) ou fréquence cardiaque rapide;
- jaunissement de la peau ou des yeux;
- anxiété et irritabilité accompagnées de tremblements des mains ou des doigts;
- faiblesse musculaire au niveau des hanches, des cuisses, des épaules, des bras et du cou.

Votre médecin pourrait mesurer vos taux sanguins de gras (lipides), de cholestérol et de glucose avant et pendant le traitement par KALETRA.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>FRÉQUENT</b>			
<b>Neuropathie et neuropathie périphérique</b> : sensation de picotements au niveau des mains, des pieds et autour des lèvres	✓		
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
Douleur à la poitrine		✓	
<b>Pancréatite (inflammation du pancréas)</b> : douleurs abdominales, nausées et vomissements		✓	
<b>Graves problèmes de foie</b> : jaunissement de la peau et du blanc des yeux, nausées, fatigue, perte d'appétit, fièvre, éruption cutanée, douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, selles pâles et urines foncées		✓	
<b>Diabète et taux élevé de sucre dans le sang</b> : soif intense, besoin fréquent d'uriner		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires ([www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html](http://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

## Conservation

Gardez au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. Si vous gardez KALETRA en dehors du réfrigérateur, ne le conservez pas à une température dépassant 25 °C et jetez tout médicament inutilisé après 42 jours (6 semaines). Tenez-le loin de la chaleur excessive. Gardez le capuchon hermétiquement fermé.

Il est important de laisser KALETRA dans son contenant d'origine. Ne le transvidez pas dans un autre contenant.

N'utilisez pas le médicament après la date de péremption qui est inscrite sur l'emballage.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

## Pour en savoir plus sur KALETRA :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada ([www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html](http://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html)), le site Web du fabricant ([www.abbvie.ca](http://www.abbvie.ca)), ou peut être obtenu en composant le 1-888-704-8271.

Le présent feuillet a été rédigé par Corporation AbbVie.

Dernière révision : 06 août 2021