






Lopinavir + ritonavir

PRESENTATIONS PHARMACEUTIQUES

<p><b>KALETRA® 100 mg/25 mg</b></p>	<p><b>lopinavir (100 mg) + ritonavir (25 mg)</b> comprimés pelliculés de couleur jaune pâle flacons contenant 60 comprimés</p> <p>• <u>Conservation</u> : pas de précautions particulières</p>	
<p><b>KALETRA® 200 mg/50 mg</b></p>	<p><b>lopinavir (200 mg) + ritonavir (50 mg)</b> comprimés pelliculés de couleur jaune flacons et boîtes contenant 120 comprimés</p> <p>• <u>Conservation</u> : pas de précautions particulières</p>	
<p><b>KALETRA® 80 mg/20 mg/ml</b></p>	<p><b>lopinavir (80 mg/ml) + ritonavir (20 mg/ml)</b> solution buvable boîtes de 5 flacons de 60 ml avec seringue graduée</p> <p>• <u>Conservation</u> : - au réfrigérateur (2° à 8°C) - hors réfrigérateur, 42 j à une température &lt; 25°C</p>	

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes et les enfants ≥ 2 ans, en association avec d'autres antirétroviraux

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à l'un des composants
- Insuffisance hépatique sévère
- Associations médicamenteuses contre-indiquées ➔ cf. *interactions significatives*
- Solution buvable* : contre-indiquée chez les enfants < 2 ans, les femmes enceintes, les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, les patients traités par disulfirame ou métronidazole (risque de toxicité de l'excipient propylène glycol)

POSOLOGIE RECOMMANDEE - MODE D'ADMINISTRATION

- Adultes et adolescents :
  - deux comprimés à 200 mg/50 mg deux fois par jour
  - ou • 5 ml de solution buvable deux fois par jour

- Enfants ≥ 2 ans :
  - Comprimés

Poids / S. corporelle	Posologie
≥ 0,5 à < 0,9 m <sup>2</sup>	2 comprimés à 100 mg/25 mg x 2/j
≥ 0,9 à < 1,4 m <sup>2</sup>	3 comprimés à 100 mg/25 mg x 2/j
≥ 40 kg ou ≥ 1,4 m <sup>2</sup>	4 comprimés à 100 mg/25 mg x 2/j

- Comprimés (association avec **efavirenz** ou **névirapine**)

Surface corporelle	Posologie
≥ 0,5 à < 0,8 m <sup>2</sup>	2 comprimés à 100 mg/25 mg x 2/j
≥ 0,8 à < 1,2 m <sup>2</sup>	3 comprimés à 100 mg/25 mg x 2/j
≥ 1,2 à < 1,4 m <sup>2</sup>	4 comprimés à 100 mg/25 mg x 2/j
≥ 1,4 m <sup>2</sup>	5 comprimés à 100 mg/25 mg x 2/j

- *Solution buvable* ➔ 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour

Surface corporelle	Posologie
0,25 m <sup>2</sup>	0,7 ml deux fois par jour
0,4 m <sup>2</sup>	1,2 ml deux fois par jour
0,5 m <sup>2</sup>	1,4 ml deux fois par jour
0,75 m <sup>2</sup>	2,2 ml deux fois par jour
0,8 m <sup>2</sup>	2,3 ml deux fois par jour
1 m <sup>2</sup>	2,9 ml deux fois par jour
1,25 m <sup>2</sup>	3,6 ml deux fois par jour
1,3 m <sup>2</sup>	3,7 ml deux fois par jour
1,4 m <sup>2</sup>	4 ml deux fois par jour
1,5 m <sup>2</sup>	4,3 ml deux fois par jour
1,75 m <sup>2</sup>	5 ml deux fois par jour

- Enfants < 2 ans : administration non recommandée

- *Solution buvable* (association avec **efavirenz** ou **névirapine**) ➔ 300/75 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour

- Comprimés* : prise au cours ou en dehors d'un repas

- Solution buvable* : prise au cours d'un repas

PRECAUTIONS D'EMPLOI

- Insuffisance hépatique légère à modérée : pas d'adaptation posologique
- Maladie hépatique (dont hépatite B ou C chronique) : surveillance étroite ; en cas d'aggravation, interruption ou arrêt du traitement
- Insuffisance rénale légère à modérée : pas d'adaptation posologique
- Insuffisance rénale sévère : administration prudente
- Hémophilie : informer les patients du risque d'augmentation des saignements
- Grossesse : administration non recommandée, sauf si bénéfice > risque
- Conduite et utilisation de machines : absence de données ; la solution buvable contient de l'alcool

CONCENTRATIONS PLASMATIQUES

- Concentrations plasmatiques résiduelles (lopinavir) : 3000 - 8000 ng/ml



## EFFETS INDESIRABLES - SURVEILLANCE

- Infections et infestations ; tumeurs bénignes ou malignes
  - Otite moyenne, bronchite, sinusite, furonculose, infection bactérienne ou virale, néoplasme cutané bénin, kyste
- Troubles hématologiques et du système lymphatique
  - Lymphadénopathie
- Troubles endocriniens, du métabolisme et de la nutrition
  - Hypogonadisme mâle, syndrome de Cushing, avitaminose, hypothyroïdie, déshydratation, œdème, anorexie, ↑ appétit, acidose lactique, obésité, diabète
- Troubles psychiatriques
  - Insomnie
  - Rêves anormaux, agitation, anxiété, confusion, dépression, dyskinésie, labilité émotionnelle, ↓ libido, nervosité
- Troubles du système nerveux
  - Céphalée, paresthésie
  - Vertiges, amnésie, ataxie, encéphalopathie, hypertonie, paralysie faciale, neuropathie périphérique, somnolence, syndrome extrapyramidal, tremblement, dysgueusie
- Troubles oculaires
  - Troubles de la vision
- Troubles cardio-vasculaires
  - Palpitations, œdème pulmonaire, infarctus du myocarde, HTA, vascularite, varice, thrombose veineuse profonde
  - ↑ espace PR
- Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux
  - Dyspnée, rhinite, ↑ toux
- Troubles gastro-intestinaux
  - **Diarrhée**
  - Nausées, vomissements, douleurs abdominales, dyspepsie, selles anormales, flatulences
  - Pancréatite, ↑ périmètre abdominal, constipation, sécheresse buccale, dysphagie, entérococolite, éructation, œsophagite, incontinence fécale, colite hémorragique, gastrite, gastroentérite, ulcérations buccales, sialadénite, stomatite, stomatite ulcéreuse, périodontite

- Troubles hépatobiliaires
  - Cholécystite, hépatite, hépatomégalie, sensibilité hépatique, stéatose hépatique
  - Ictère
- Troubles de l'oreille et du labyrinthe
  - Acouphènes
- Troubles de la peau et du tissu sous-cutané
  - Eruption cutanée, acné
  - Alopécie, sécheresse cutanée, dermatite exfoliante, prurit, eczéma, anomalie unguéale, séborrhée, décoloration cutanée, ulcération cutanée, œdème facial, transpiration, vergetures
  - Syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe
- Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif
  - Arthralgies, myalgies, douleur dorsale, troubles articulaires
- Troubles rénaux et des voies urinaires
  - Lithiase rénale, néphrite
- Troubles des organes de reproduction et du sein
  - Troubles de l'éjaculation, aménorrhée, ↑ tour de poitrine, gynécomastie, impuissance, ménorragies
- Troubles généraux
  - Asthénie, douleur
  - Douleur thoracique, douleur substernale, frissons, fièvre, syndrome grippal, malaise, œdème périphérique
- Anomalies biologiques
  - ↑ **γGT**, ↑ **triglycéridémie**, ↑ **cholestérolémie**
  - ↑ glycémie, ↑ ALAT, ↑ ASAT, ↑ amylasémie
  - *Enfants* : neutropénie, ↑ ou ↓ natrémie, ↑ ou ↓ kaliémie, ↑ ou ↓ calcémie, ↑ TCA, hypoglobulinémie, thrombocytopénie
  - Anémie, leucopénie, ↑ bilirubinémie, ↑ uricémie, ↑ calciurie, albuminurie, ↓ tolérance au glucose, perturbations hormonales
- Effets indésirables communs aux antirétroviraux
  - Lipodystrophies et anomalies métaboliques (↑ glycémie, ↑ triglycéridémie, ↑ cholestérolémie, résistance à l'insuline, ↑ lactatémie)
  - Syndrome de restauration immunitaire
  - Ostéonécrose



## INTERACTIONS SIGNIFICATIVES

- **INTI**
- **Didanosine**
  - ➔ prise **1 h avant ou 2 h après** le lopinavir/rtv (*solution*)
- **INNTI**
- **Efavirenz, névirapine** : [↓ lopinavir] ➔ surveillance étroite ; ↑ dose de lopinavir/rtv [*comprimé* : **600 mg/150 mg 2 fois/j** – *solution* : **6,5 ml 2 fois/j**] – *enfants* : cf. posologie recommandée]
- **IP**
- **Nelfinavir** : [↑], [↓ lopinavir] ➔ surveillance étroite ; ↑ dose de lopinavir/rtv [*comprimé* : **600 mg/150 mg 2 fois/j**]
- **Amiodarone, cisapride, pimozide** : [↑] ⇒ *arythmie cardiaque*
- **Antinéoplasiques** (vinblastine, vincristine,...) : [↑] ➔ surv. étroite
- **Astémizole, terféndine** : [↑] ⇒ *arythmie cardiaque*
- **Atorvastatine, rosuvastatine** : [↑] ➔ administration prudente
- **Bépridil, lidocaïne [systémique], quinidine** : [↑]
  - ➔ surveillance étroite ; suivi des CP de ces médicaments
- **Carbamazépine, phénobarbital** : [↓ lopinavir]
- **Ciclosporine, sirolimus, tacrolimus** : [↑]
  - ➔ suivi des CP de ces médicaments jusqu'à stabilisation
- **Clarithromycine** : [↑]
  - ➔ si insuffisance rénale ou hépatique, ↓ dose de clarithromycine
- **Contraceptifs oraux** : [↓] ➔ autre méthode de contraception
- **Dérivés de l'ergot de seigle** (**dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylegonovine,...**) : [↑] ⇒ *ergotisme*
- **Digoxine** : [↑] ➔ suivi des CP de digoxine
- **Fluticasone, corticoïdes métabolisés par le CYP3A4** (*interaction avec le ritonavir*) : [↑] ⇒ *s. de Cushing, inhibition surrénalienne*
  - ➔ si nécessaire, ↓ dose de glucocorticoïdes ou passage à un glucocorticoïde non substrat de CYP3A4 et surveillance étroite ; à l'arrêt, ↓ progressive de la dose sur une période plus longue
- **Itraconazole, kétoconazole** : [↑] (■ doses > 200 mg/j)
- **Lovastatine, simvastatine** : [↑] ⇒ *myopathie, rhabdomyolyse*
- **Méthadone** : [↓] ➔ suivi des CP de méthadone
- **Midazolam [oral], triazolam** : [↑] ⇒ *effets indésirables graves*
- **Midazolam [IV]** : [↑] ⇒ *détresse respiratoire, sédation prolongée*
  - ➔ surveillance étroite ; adaptation posologique du midazolam
- **Millepertuis** : [↓ lopinavir/rtv]
  - ➔ arrêt du millepertuis, suivi des CP et adaptation posologique du lopinavir/rtv (effet persistant ≥ 2 semaines après l'arrêt)
- **Phénytoïne** : [↓], [↓ lopinavir] ➔ suivi des CP de phénytoïne
- **Rifabutine** : [↑] ➔ ↓ dose de rifabutine à **150 mg un jour sur 2**
- **Rifampicine** : [↓ lopinavir] ➔ si nécessaire, ↑ progressive de la dose de lopinavir/rtv à **400mg/400 mg 2 fois/j** après instauration de la rifampicine ; surveillance étroite et suivi des CP
- **Sildénafil, tadalafil** : [↑] ➔ surveillance étroite
- **Trazodone** : [↑] ➔ ↓ dose de trazodone
- **Vardénafil** : [↑]
- **Warfarine** ➔ surveillance de l'INR



## MUTATIONS DE RESISTANCE (protéase)

- Mutations associées à une résistance
  - Au moins 6 mutations parmi les suivantes : L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, L33F, M46I/L, I50V, F53L, I54M/L/T/V, L63P, A71I/L/V/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M
  - I47A
  - L76V
- Mutations associées à une résistance possible
  - 4 ou 5 mutations parmi les suivantes : L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, L33F, M46I/L, I50V, F53L, I54M/L/T/V, L63P, A71I/L/V/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M