

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml, solution buvable.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de la solution buvable de Kaletra contient 80 mg de lopinavir associés à 20 mg de ritonavir qui agit en potentialisant la pharmacocinétique du lopinavir.

Excipients à effet notoire :

1 ml de solution contiennent 356,3 mg d'alcool (42,4% v/v), 168,6 mg de sirop de maïs à haute concentration en fructose, 152,7 mg de propylène glycol (15,3% m/v) (voir rubrique 4.3), 10,2 mg d'huile de ricin polyoxyl 40 hydrogénée et 4,1 mg d'acésulfame de potassium (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable.

La solution est jaune pâle à jaune doré.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Kaletra est indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux pour le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de plus de deux ans infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1).

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

### 4.2 Posologie et mode d'administration

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

#### Posologie

##### *Adultes et adolescents*

La posologie recommandée de Kaletra est de 5 ml de solution buvable (400/100 mg) deux fois par jour à prendre au cours d'un repas.

##### *Enfants (âgés de 2 ans et plus)*

La posologie recommandée de Kaletra est de 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour au cours d'un repas, jusqu'à un maximum de 400/100 mg deux fois par jour. La posologie de 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> pourrait être insuffisante chez certains enfants en cas d'association avec la névirapine ou l'éfavirenz. Il est recommandé d'envisager une augmentation de la dose de Kaletra jusqu'à 300/75 mg/m<sup>2</sup> chez ces patients. Si le calcul de la dose en fonction du poids est préféré, la posologie pour les patients qui

pèsent entre 15 kg et 40 kg est de 10/2,5 mg/kg deux fois par jour quand Kaletra n'est pas co-administré avec la névirapine ou l'éfavirenz.

Il est préférable d'administrer la dose à l'aide d'une seringue pour administration orale calibrée.

La solution buvable est la forme recommandée chez l'enfant pour obtenir la posologie la plus précise, en fonction de la surface corporelle. Cependant, s'il est jugé nécessaire de recourir à la forme orale solide pour des enfants pesant moins de 40 kg ou ayant une surface corporelle comprise entre 0,5 et 1,4m<sup>2</sup> et capables d'avaler des comprimés, Kaletra 100 mg /25 mg, comprimé, peut être utilisé. La posologie adulte de Kaletra comprimé (400 /100 mg deux fois par jour) peut être utilisée chez les enfants pesant 40 kg ou plus ou ayant une surface corporelle supérieure à 1,4 m<sup>2</sup>. Les comprimés de Kaletra sont administrés par voie orale et doivent être avalés en entier et ne doivent pas être mâchés, cassés ou écrasés. Veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de Kaletra 100mg/25mg, comprimé pelliculé.

Les tableaux suivants présentent les recommandations posologiques pour Kaletra solution buvable en fonction du poids et de la surface corporelle.

<b>Recommandations posologiques chez l'enfant en fonction du poids *</b>	
<b>Poids (kg)</b>	<b>Posologie deux fois par jour (en mg/kg)</b>
≥ 15 à 40 kg	10/2,5 mg/kg

\* Les recommandations posologiques en fonction du poids reposent sur des données limitées

<b>Recommandations posologiques chez l'enfant pour une posologie de 230/57,5 mg/m<sup>2</sup></b>	
<b>Surface corporelle * (m<sup>2</sup>)</b>	<b>Posologie deux fois par jour (en mg)</b>
0,25	0,7 ml (57,5/14,4 mg)
0,40	1,2 ml (96/24 mg)
0,50	1,4 ml (115/28,8 mg)
0,75	2,2 ml (172,5/43,1 mg)
0,80	2,3 ml (184/46 mg)
1,00	2,9 ml (230/57,5 mg)
1,25	3,6 ml (287,5/71,9 mg)
1,3	3,7 ml (299/74,8 mg)
1,4	4,0 ml (322/80,5 mg)
1,5	4,3 ml (345/86,3 mg)
1,75	5 ml (402,5/100,6 mg)

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

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

#### *Enfants de moins de deux ans*

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Kaletra chez les enfants de moins de deux ans n'a pas encore été établie. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 mais aucune recommandation posologique ne peut être proposée. Les quantités totales d'alcool et de propylène glycol contenues dans tous les médicaments administrés à des nourrissons, y compris Kaletra, solution buvable, doivent être prises en compte afin d'éviter la survenue de toxicité liée à ces excipients (voir rubrique 4.4).

#### *Insuffisance hépatique*

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

présentant une insuffisance hépatique sévère. Kaletra ne doit pas être administré à ces patients (voir rubrique 4.3).

#### *Insuffisance rénale*

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

#### Mode d'administration

Kaletra solution buvable est administré par voie orale et doit toujours être pris au cours d'un repas (voir rubrique 5.2).

### **4.3 Contre-indications**

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

Insuffisance hépatique sévère.

Kaletra contient du lopinavir et du ritonavir, qui sont tous deux des inhibiteurs de l'isoforme CYP3A du cytochrome P450. Kaletra ne doit pas être associé aux médicaments dont le métabolisme est fortement dépendant de l'isoforme CYP3A et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des effets indésirables graves ou engageant le pronostic vital. Ces médicaments sont notamment :

<b>Classe thérapeutique</b>	<b>Médicaments de la classe thérapeutique</b>	<b>Rationnel</b>
Augmentation des taux de médicaments administrés de manière concomitante		
Antagonistes des récepteurs adrénergiques alpha-1	Alfuzosine	Augmentation des concentrations plasmatiques d'alfuzosine pouvant induire une hypotension sévère. L'administration concomitante avec l'alfuzosine est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).
Antiarythmiques	Amiodarone, dronédarone	Augmentation des concentrations plasmatiques d'amiodarone et de dronédarone entraînant une augmentation du risque d'arythmie ou d'autres effets indésirables graves.
Antibiotiques	Acide fusidique	Augmentation des concentrations plasmatiques d'acide fusidique. L'administration concomitante avec l'acide fusidique est contre-indiquée lorsque l'acide fusidique est utilisé pour traiter des infections dermatologiques (voir rubrique 4.5).

Antigoutteux	Colchicine	Augmentation des concentrations plasmatiques de la colchicine. Possibilité de réactions graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital chez les patients insuffisants rénaux et/ou insuffisants hépatiques (voir rubriques 4.4 et 4.5).
Antihistaminiques	Astémizole, terfenadine	Augmentation des concentrations plasmatiques d'astemizole et de terfenadine, entraînant une augmentation du risque d'arythmies graves induites par ces médicaments.
Antipsychotiques/ Neuroleptiques	Pimozide	Augmentation des concentrations plasmatiques de pimozide entraînant une augmentation du risque de troubles hématologiques graves, ou d'autres effets indésirables graves dus à ce médicament.
	Quétiapine	Augmentation des concentrations plasmatiques de quétiapine pouvant entraîner un coma. L'administration concomitante avec la quétiapine est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).
Alcaloïdes de l'ergot de seigle	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine	Augmentation des concentrations plasmatiques des dérivés de l'ergot de seigle conduisant à une toxicité aiguë de l'ergot de seigle dont vasospasmes et ischémie.
Agents de la motilité gastro-intestinale	Cisapride	Augmentation des concentrations plasmatiques de cisapride, entraînant une augmentation du risque d'arythmies graves dus à ce médicament.
Inhibiteurs de la HMG CoA Réductase	Lovastatine, simvastatine	Augmentation des concentrations plasmatiques de lovastatine et simvastatine entraînant une augmentation du risque de toxicité musculaire dont rhabdomyolyse (voir rubrique 4.5).
Inhibiteurs des Phosphodiesterases 5	Avanafil	Augmentation des concentrations plasmatiques d'avanafil (voir rubriques 4.4 et 4.5).
	Sildénafil	Contre-indiqué uniquement si utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Augmentation des concentrations plasmatiques de sildénafil entraînant une augmentation du risque d'effets indésirables associés au sildénafil (dont hypotension et syncope). Voir rubrique 4.4 et rubrique 4.5 pour la co-administration de sildénafil chez des patients présentant des troubles érectiles.
	Vardénafil	Augmentation des concentrations plasmatiques de vardénafil (voir

		rubriques 4.4 et 4.5).
Sédatifs / Hypnotiques	Midazolam par voie orale, triazolam	Augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam par voie orale et triazolam entraînant une augmentation du risque de sédation profonde et de dépression respiratoire importante induites par ces médicaments. Précaution d'emploi en cas de co-administration avec le midazolam par voie parentérale, voir rubrique 4.5.

#### **Diminution des concentrations de lopinavir/ritonavir**

Préparations à base de plantes	Millepertuis	Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> ) sont contre-indiquées en raison du risque de diminution des concentrations plasmatiques et de réduction de l'efficacité clinique du lopinavir/ritonavir (voir rubrique 4.5).
--------------------------------	--------------	---

Kaletra solution buvable est contre-indiqué chez les enfants de moins de deux ans, les femmes enceintes, les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale et ceux traités par disulfirame ou métronidazole en raison du risque potentiel de toxicité de l'excipient propylène glycol (voir rubrique 4.4).

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### *Patients présentant des pathologies associées*

##### Insuffisance hépatique

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

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

Une augmentation des transaminases associée ou non à une élévation de la bilirubine a été rapportée chez des patients mono-infectés par le VIH-1 ainsi que chez des sujets traités en prophylaxie post-exposition. Ces anomalies ont été observées au plus tôt dans un délai de 7 jours après l'instauration de lopinavir/ritonavir en association avec d'autres antirétroviraux. Dans certains cas, le dysfonctionnement hépatique était grave.

Des examens de laboratoire appropriés doivent être réalisés avant l'initiation du traitement par lopinavir/ritonavir et une surveillance étroite doit être effectuée pendant le traitement.

### Insuffisance rénale

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

### Hémophilie

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

### Pancréatites

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

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

### Syndrome Inflammatoire de Reconstitution Immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis jiroveci*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire.

Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow) ont aussi été rapportées dans le cadre de la reconstitution immunitaire ; cependant le délai d'apparition est plus variable et les manifestations cliniques peuvent survenir de nombreux mois après l'instauration du traitement.

### Ostéonécrose

L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), cependant des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

### Allongement de l'intervalle PR

Le lopinavir/ritonavir a causé un léger allongement asymptotique de l'intervalle PR chez certains sujets adultes sains. De rares cas de bloc auriculo-ventriculaire du 2<sup>ème</sup> ou du 3<sup>ème</sup> degré ont été observés, pendant le traitement par lopinavir/ritonavir, chez des patients présentant une cardiomyopathie sous-jacente ou des anomalies préexistantes du système de conduction ou chez des patients recevant des médicaments connus pour allonger l'intervalle PR (vérapamil ou atazanavir par exemple). Kaletra doit être administré avec prudence chez ces patients (voir rubrique 5.1).

### Poids corporel et paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en fonction du tableau clinique.

### Interactions médicamenteuses

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

Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que les inhibiteurs de protéase peuvent augmenter l'exposition à la bédaquiline ce qui pourrait potentiellement augmenter le risque d'effets indésirables liés à la bédaquiline. Par conséquent l'association de la bédaquiline et du lopinavir/ritonavir doit être évitée. Cependant, si le bénéfice l'emporte sur le risque, la co-administration de bédaquiline et de lopinavir/ritonavir doit être réalisée avec prudence. Une surveillance plus fréquente de l'électrocardiogramme et une surveillance des transaminases sont recommandées (voir rubrique 4.5 et se référer au RCP de la bédaquiline).

Une administration concomitante de délamanide avec un inhibiteur puissant du CYP3A (tel que lopinavir/ritonavir) est susceptible d'augmenter l'exposition au métabolite du délamanide, ce qui a été associé à un allongement de l'intervalle QTc. Par conséquent, si une administration concomitante de délamanide avec du lopinavir/ritonavir est considérée comme nécessaire, il est recommandé d'effectuer une surveillance très fréquente par ECG pendant toute la période de traitement par délamanide (voir rubrique 4.5 et se reporter au RCP du délamanide).

Des interactions médicamenteuses mettant en jeu le pronostic vital et fatales ont été rapportées chez des patients traités avec de la colchicine et des inhibiteurs puissants du CYP3A comme le ritonavir. L'administration concomitante avec la colchicine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale et/ou hépatique (voir rubriques 4.3 et 4.5).

L'association de Kaletra avec :

- le tadalafil, indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5) ;
- l'acide fusidique utilisé dans les infections ostéo-articulaires n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5) ;
- le salmétérol n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5) ;
- le rivaroxaban n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

L'association de Kaletra avec l'atorvastatine n'est pas recommandée. Si l'utilisation de l'atorvastatine est considérée comme strictement nécessaire, la plus faible dose possible d'atorvastatine doit être administrée avec une surveillance accrue des effets indésirables. La prudence est également recommandée et des réductions posologiques doivent être envisagées si Kaletra est utilisé en même



temps que la rosuvastatine. Si un traitement par un inhibiteur de la HMG CoA réductase est indiqué, la pravastatine ou la fluvastatine sont recommandées (voir rubrique 4.5).

#### *Inhibiteurs de la phosphodiesterase (PDE5)*

Une surveillance particulière doit être mise en œuvre lors de la prescription du sildénafil ou du tadalafil pour le traitement d'un dysfonctionnement érectile chez des patients recevant Kaletra. La co-administration de Kaletra avec ces médicaments provoque une augmentation substantielle de leurs concentrations pouvant entraîner les effets indésirables associés comme une hypotension, une syncope, des troubles visuels et une érection prolongée (voir rubrique 4.5). L'utilisation concomitante d'avanafil ou de vardénafil et du lopinavir/ritonavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). L'utilisation concomitante du sildénafil prescrit pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire avec Kaletra est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

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

La co-administration de Kaletra et de la rifampicine n'est pas recommandée. La rifampicine associée à Kaletra provoque des diminutions importantes des concentrations plasmatiques de lopinavir qui peuvent diminuer significativement l'efficacité du lopinavir. Une exposition suffisante au lopinavir/ritonavir peut être obtenue avec une augmentation de Kaletra mais les risques de toxicités hépatique et gastro-intestinale sont alors augmentés. Par conséquent, cette co-administration doit être évitée à moins qu'elle ne soit strictement nécessaire. (voir rubrique 4.5).

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

#### Autres

Les patients traités par la solution buvable, particulièrement ceux présentant une insuffisance rénale ou une défaillance du métabolisme du propylène glycol (par ex les patients d'origine asiatique) doivent être surveillés pour les effets indésirables potentiellement liés à la toxicité du propylène glycol (c'est à dire, convulsions, stupeur, tachycardie, hyperosmolarité, acidose lactique, toxicité rénale, hémolyse) (voir rubrique 4.3).

Kaletra ne guérit pas de l'infection par le VIH ni du SIDA. Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission. Les personnes traitées par Kaletra peuvent encore développer des infections ou autres maladies associées à l'infection par le VIH ou au SIDA.

En plus du propylène glycol décrit ci-dessus, Kaletra solution buvable contient de l'alcool (42 % v/v) potentiellement nocif pour les patients présentant une maladie du foie, un alcoolisme, une épilepsie, une atteinte ou une maladie cérébrale, mais aussi pour les femmes enceintes et les enfants. Cela peut modifier ou augmenter les effets des autres médicaments. Kaletra solution buvable contient jusqu'à 0,8 g de fructose par dose s'il est administré selon les recommandations posologiques. Cela peut ne pas convenir en cas d'intolérance au fructose. Kaletra solution buvable contient jusqu'à 0,3 g de glycérol par dose. Seulement en cas de doses importantes prises par inadvertance, cela peut entraîner des céphalées et des troubles gastro-intestinaux. De plus, l'huile de ricin polyoxyl 40 hydrogénée et le

potassium présents dans la solution peuvent provoquer des troubles gastro-intestinaux uniquement à hautes doses prises par inadvertance.

Les patients sous régime pauvre en potassium doivent être avertis.

#### Risque particulier de toxicité dû aux quantités d'alcool et de propylène glycol contenues dans Kaletra, solution buvable.

Les professionnels de santé doivent prendre en compte le fait que Kaletra, solution buvable, est fortement concentrée et contient 42,4% d'alcool (v/v) et 15,3% de propylène glycol (m/v). 1 ml de Kaletra, solution buvable, contient 356,3 mg d'alcool et 152,7 mg de propylène glycol.

Une attention particulière doit être accordée au calcul de la dose de Kaletra, à la transcription de la prescription médicale, à l'information donnée lors de la délivrance et aux instructions posologiques afin de minimiser le risque d'erreurs de prescription et de surdosage du médicament. Ceci est particulièrement important pour des nourrissons et des jeunes enfants.

Les quantités totales d'alcool et de propylène glycol contenues dans tous les médicaments administrés à des nourrissons, doivent être prises en compte afin d'éviter la survenue de toxicité liées à ces excipients. Il faut surveiller attentivement chez les nourrissons le risque de toxicité liée à Kaletra, solution buvable, qui inclut : hyperosmolarité, avec ou sans acidose lactique, toxicité rénale, dépression du système nerveux central (SNC) (incluant stupeur, coma et apnée), convulsions, hypotonie, arythmies cardiaques et modification de l'ECG, et hémolyses. Depuis la commercialisation de Kaletra, il a été rapporté des cas de toxicité cardiaque mettant en jeu le pronostic vital (incluant bloc atrio-ventriculaire complet (BAV), bradycardie et cardiomyopathie), d'acidose lactique, d'insuffisance rénale aiguë, de dépression du SNC et de complications respiratoires conduisant au décès principalement chez des nouveau-nés prématurés ayant reçus Kaletra, solution buvable (voir rubriques 4.3 et 4.9).

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

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

Il a été observé que Kaletra induit son propre métabolisme *in vivo* et qu'il augmente la biotransformation de certains médicaments métabolisés par le système enzymatique du cytochrome P450 (dont les isoformes CYP2C9 et CYP2C19) et par glucuroconjugaison. Cela peut se traduire par des baisses des concentrations plasmatiques et une diminution de l'efficacité des médicaments associés.

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

Les interactions connues et potentielles avec certains antirétroviraux et des médicaments autres que des antirétroviraux sont décrites dans le tableau ci-dessous.

##### *Tableau des interactions*

Les interactions entre Kaletra et les médicaments co-administrés sont décrites dans le tableau ci-dessous (« ↑ » signifie « augmentation », « ↓ » signifie « diminution », « ↔ » signifie « pas de changement », « 1x/j » signifie « une fois par jour », « 2x/j » signifie « deux fois par jour », « 3x/j » signifie « trois fois par jour »).

Sauf mention particulière, les études décrites ci-dessous ont été réalisées avec la posologie recommandée de lopinavir/ritonavir (c'est-à-dire 400/100 mg deux fois par jour).

<b>Médicament co-administré par classe thérapeutique</b>	<b>Conséquences sur les concentrations des médicaments</b>	<b>Recommandation clinique concernant la co-administration avec Kaletra</b>
	<b>Modification quantitative (%) de l'ASC, la C<sub>max</sub>, la C<sub>min</sub></b>	
	<b>Mécanisme de l'interaction</b>	
<b>Médicaments antirétroviraux</b>		
<i>Inhibiteurs Nucléosidiques/Nucléotidiques de la Transcriptase Inverse (INTI)</i>		
Stavudine, Lamivudine	Lopinavir : ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Abacavir, Zidovudine	Abacavir, Zidovudine : les concentrations peuvent être diminuées dû à une augmentation de la glucuronoconjugaison par Kaletra.	La pertinence clinique de la diminution des concentrations d'abacavir et de zidovudine est inconnue.
Ténofovir, 300 mg 1x/j	Ténofovir : ASC : ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51%  Lopinavir : ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Des concentrations de ténofovir plus élevées pourraient potentialiser les effets indésirables associés au ténofovir, y compris les effets indésirables rénaux.
<i>Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INNTI)</i>		
Efavirenz, 600 mg 1x/j	Lopinavir : ASC : ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↓ 13% C <sub>min</sub> : ↓ 42%	La posologie de Kaletra comprimé doit être augmentée à 500/125 mg deux fois par jour lors d'une association à l'éfavirenz.
Efavirenz, 600 mg 1x/j (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg 2x/j)	Lopinavir : ↔ (par rapport au lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2x/j administré sans éfavirenz)	
Névirapine, 200 mg 2x/j	Lopinavir : ASC : ↓ 27% C <sub>max</sub> : ↓ 19% C <sub>min</sub> : ↓ 51%	La posologie de Kaletra comprimé doit être augmentée à 500/125 mg deux fois par jour lors d'une association à la névirapine.
Etravirine (Lopinavir/ritonavir comprimé 400/100 mg 2x/j)	Etravirine : ASC : ↓ 35% C <sub>min</sub> : ↓ 45% C <sub>max</sub> : ↓ 30%  Lopinavir : ASC : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Rilpivirine (Lopinavir/ritonavir capsule 400/100 mg 2x/j)	Rilpivirine: ASC : ↑ 52% C <sub>min</sub> : ↑ 74% C <sub>max</sub> : ↑ 29%  Lopinavir: ASC : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 11% C <sub>max</sub> : ↔  (inhibition des enzymes CYP3A)	L'administration concomitante de Kaletra et de rilpivirine provoque une augmentation des concentrations plasmatiques de rilpivirine, mais aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
<i>Antagoniste du co-récepteur CCR5 du VIH</i>		
Maraviroc	Maraviroc : ASC : ↑ 295% C <sub>max</sub> : ↑ 97%  Dû à l'inhibition du CYP3A par lopinavir/ritonavir.	La dose de maraviroc doit être réduite à 150 mg deux fois par jour lors de la co-administration avec Kaletra 400/100 mg deux fois par jour.
<i>Inhibiteur de l'intégrase</i>		
Raltégravir	Raltégravir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>12</sub> : ↓ 30% Lopinavir : ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
<i>Association à d'autres inhibiteurs de la protéase du VIH (IP)</i> Conformément aux recommandations de traitement en vigueur, une double thérapie par des inhibiteurs de protéase n'est généralement pas recommandée.		
Fosamprénavir/ritonavir (700/100 mg 2x/j)  (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2x/j)  ou  Fosamprénavir (1400 mg 2x/j)  (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg 2x/j)	Fosamprénavir : diminution significative des concentrations d'amprénavir.	La co-administration de doses augmentées de fosamprénavir (1400 mg 2x/j) et de lopinavir/ritonavir (533/133 mg 2x/j), chez des patients pré-traités par inhibiteurs de protéase, a entraîné une incidence plus élevée des effets indésirables gastro-intestinaux et des élévations des triglycérides sans augmentation de l'efficacité virologique par rapport aux doses standards de fosamprénavir/ritonavir. L'administration concomitante de ces médicaments n'est pas recommandée.
Indinavir, 600 mg 2x/j	Indinavir : ASC : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 3,5 fois C <sub>max</sub> : ↓ (par rapport à l'indinavir 800 mg 3x/j administré seul)  Lopinavir : ↔ (par rapport aux données historiques)	Les doses adéquates pour cette association, quant à l'efficacité et la tolérance n'ont pas été établies.

Saquinavir, 1000 mg 2x/j	Saquinavir : ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg 2x/j)	Lopinavir: ASC : ↓ 55% C <sub>min</sub> : ↓ 70% C <sub>max</sub> : ↓ 47%	L'administration concomitante de ces médicaments n'est pas recommandée.
<i>Antisécrétoires gastriques</i>		
Oméprazole, 40 mg 1x/j	Oméprazole : ↔  Lopinavir : ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Ranitidine, 150 mg en dose unique	Ranitidine : ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
<i>Antagonistes des récepteurs adrénergiques alpha-1</i>		
Alfuzosine	Alfuzosine : Du fait de l'inhibition des CYP3A par lopinavir/ritonavir, les concentrations d'alfuzosine peuvent augmenter.	L'administration concomitante de Kaletra et d'alfuzosine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3) en raison de l'augmentation possible de la toxicité de l'alfuzosine, dont l'hypotension.
<i>Analgésiques</i>		
Fentanyl	Fentanyl : augmentation du risque d'effets indésirables (dépression respiratoire, sédation) due aux concentrations plasmatiques plus élevées suite à l'inhibition du CYP3A4 par Kaletra.	Une surveillance attentive des effets indésirables (notamment de la dépression respiratoire mais également de la sédation) est recommandée lors de l'administration concomitante du fentanyl avec Kaletra.
<i>Antiarythmiques</i>		
Amiodarone, Dronédarone	Amiodarone, Dronédarone : les concentrations peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A4 par Kaletra.	L'administration concomitante de Kaletra et d'amiodarone ou de dronédarone est contre-indiquée (voir rubrique 4.3) en raison de l'augmentation du risque d'arythmie ou d'autres effets indésirables graves.

Digoxine	Digoxine : les concentrations plasmatiques peuvent être augmentées dû à l'inhibition de la P-glycoprotéine par Kaletra. L'augmentation des concentrations de digoxine pourrait s'atténuer avec le temps à mesure du développement d'une induction de la Pgp.	Des précautions d'emploi doivent être observées et, si possible, la surveillance des concentrations plasmatiques de digoxine est recommandée en cas d'association de Kaletra et de digoxine. Une surveillance particulière doit être mise en œuvre lors de la prescription de Kaletra à des patients prenant déjà de la digoxine car l'effet inhibiteur important du ritonavir sur la Pgp peut entraîner une augmentation significative des concentrations de digoxine. L'initiation d'un traitement par la digoxine chez des patients prenant déjà Kaletra pourrait entraîner une augmentation plus faible des concentrations de digoxine.
Bépridil, Lidocaïne [voie systémique], Quinidine	Bépridil, Lidocaïne [voie systémique], Quinidine : les concentrations peuvent être augmentées en cas d'association avec Kaletra.	Des précautions d'emploi doivent être observées et la surveillance des concentrations plasmatiques est recommandée, si possible.
<i>Antibiotiques</i>		
Clarithromycine	Clarithromycine : des augmentations modérées de l'ASC de la clarithromycine sont attendues dû à l'inhibition du CYP3A par Kaletra.	Pour les patients insuffisants rénaux (CrCL < 30 ml/min), une diminution de la posologie de la clarithromycine doit être envisagée (voir rubrique 4.4). Des précautions d'emploi doivent être observées lors de l'administration de clarithromycine et de Kaletra chez des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.
<i>Antinéoplasiques</i>		
La plupart des inhibiteurs de la tyrosine kinase comme le dasatinib et le nilotinib, Vincristine, Vinblastine	La plupart des inhibiteurs de la tyrosine kinase comme le dasatinib et le nilotinib et également vincristine, vinblastine : risque d'augmentation des effets indésirables dus aux concentrations sériques plus élevées suite à l'inhibition du CYP3A4 par Kaletra.	Surveillance attentive de la tolérance de ces antinéoplasiques.

<i>Anticoagulants</i>		
Warfarine	Warfarine : les concentrations peuvent être modifiées dû à l'induction du CYP2C9 lors de la co-administration avec Kaletra.	Il est recommandé de surveiller l'I.N.R. (International Normalised Ratio).
Rivaroxaban (Ritonavir 600 mg deux fois par jour)	Rivaroxaban : ASC : ↑ 153% C <sub>max</sub> : ↑ 55% Dû à l'inhibition du CYP3A et du P-gp par lopinavir/ritonavir.	La co-administration de rivaroxaban et de Kaletra peut augmenter l'exposition au rivaroxaban ce qui peut augmenter le risque de saignement. L'utilisation du rivaroxaban n'est pas recommandée chez les patients recevant un traitement concomitant avec Kaletra (voir rubrique 4.4).
<i>Anticonvulsivants</i>		
Phénytoïne	Phénytoïne : les concentrations à l'état d'équilibre sont modérément diminuées dû à l'induction du CYP2C9 et CYP2C19 par Kaletra.  Lopinavir : les concentrations sont diminuées dû à l'induction du CYP3A par la phénytoïne.	La prudence est requise lors de l'administration de Kaletra avec la phénytoïne.  Les concentrations de phénytoïne doivent être suivies en cas de co-administration avec le lopinavir/ritonavir.  Lors de la co-administration avec la phénytoïne, une augmentation posologique de Kaletra peut être envisagée. L'adaptation posologique n'a pas été évaluée en clinique.
Carbamazépine, Phénobarbital	Carbamazépine : les concentrations sériques peuvent être augmentées dû à l'inhibition du CYP3A par Kaletra.  Lopinavir : les concentrations peuvent être diminuées dû à l'induction du CYP3A par la carbamazépine et le phénobarbital.	La prudence est requise lors de l'administration de Kaletra avec la carbamazépine ou le phénobarbital.  Les concentrations de carbamazépine et de phénobarbital doivent être suivies en cas de co-administration avec le lopinavir/ritonavir.  Lors de la co-administration avec la carbamazépine ou le phénobarbital, une augmentation posologique de Kaletra peut être envisagée. L'adaptation posologique n'a pas été évaluée en clinique.

Lamotrigine et Valproate	<p>Lamotrigine :  ASC : ↓ 50%  C<sub>max</sub> : ↓ 46%  C<sub>min</sub> : ↓ 56%</p> <p>Dû à l'induction de la glucuronisation de lamotrigine.</p> <p>Valproate : ↓</p>	<p>Les patients doivent être étroitement surveillés à la recherche d'une diminution de l'effet valproate lorsque Kaletra et l'acide valproïque ou le valproate sont co-administrés.</p> <p><u>Chez les patients débutant ou arrêtant Kaletra alors qu'ils prennent actuellement la dose d'entretien de lamotrigine</u> : il peut être nécessaire d'augmenter la dose de lamotrigine si Kaletra est ajouté, ou de la diminuer si Kaletra est arrêté ; par conséquent une surveillance du taux plasmatique de lamotrigine doit être réalisée, en particulier avant et pendant les 2 semaines après le début ou l'arrêt de Kaletra, afin de voir si un ajustement de la dose de lamotrigine est nécessaire.</p> <p><u>Chez les patients prenant actuellement Kaletra et débutant lamotrigine</u> : aucun ajustement des doses recommandées pour la titration de lamotrigine ne devrait être nécessaire.</p>
<i>Antidépresseurs et anxiolytiques</i>		
Trazodone en dose unique (Ritonavir, 200 mg 2x/j)	<p>Trazodone :  ASC : ↑ 2,4 fois</p> <p>Des effets indésirables (nausées, sensations vertigineuses, hypotension et syncope) ont été observés suite à la co-administration de trazodone et de ritonavir.</p>	<p>On ne sait pas si l'association de lopinavir/ritonavir entraîne une augmentation similaire de l'exposition à la trazodone. L'association doit être utilisée avec prudence et une dose plus faible de trazodone doit être envisagée.</p>
<i>Antifongiques</i>		
Kétoconazole, Itraconazole	<p>Kétoconazole, Itraconazole : les concentrations plasmatiques peuvent être augmentées dû à l'inhibition du CYP3A par Kaletra.</p>	<p>Des posologies élevées de kétoconazole et d'itraconazole (&gt; 200 mg/jour) ne sont pas recommandées.</p>



Voriconazole	Voriconazole : les concentrations peuvent être diminuées.	La co-administration de voriconazole et d'une faible dose de ritonavir (100 mg 2x/j) comme celle contenue dans Kaletra doit être évitée sauf si l'évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient justifie l'utilisation du voriconazole.
<i>Médicaments contre la goutte</i>		
Colchicine dose unique  (Ritonavir 200 mg deux fois par jour)	Colchicine : ASC : ↑ 3 fois C <sub>max</sub> : ↑ 1,8 fois En raison de l'inhibition des P-gp et/ou des CYP3A4 par le ritonavir.	L'administration concomitante de Kaletra avec la colchicine chez les patients présentant une insuffisance rénale et/ou hépatique est contre-indiquée du fait d'une augmentation potentielle des réactions graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital liées à la colchicine telles que la toxicité neuromusculaire (dont rhabdomyolyse) (voir rubriques 4.3 et 4.4). Si le traitement par Kaletra est nécessaire, une réduction de la dose de colchicine ou une interruption du traitement par la colchicine sont recommandées chez les patients ayant une fonction rénale ou hépatique normale. Se référer aux informations concernant la prescription de colchicine.
<i>Anti-infectieux</i>		
Acide fusidique	Acide fusidique : Augmentation des concentrations due à l'inhibition des CYP3A par lopinavir/ritonavir.	L'administration concomitante de Kaletra avec l'acide fusidique est contre-indiquée lorsque l'acide fusidique est utilisé dans des indications dermatologiques du fait de l'augmentation du risque d'effets indésirables liés à l'acide fusidique, notamment rhabdomyolyse (voir rubrique 4.3). Dans le cas d'infections ostéo-articulaires où la co-administration ne peut être évitée, une surveillance clinique étroite des effets indésirables musculaires est fortement recommandée (voir rubrique 4.4).

<i>Antimycobactériens</i>		
<p>Bédaquiline (dose unique)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2x/j, doses multiples)</p>	<p>Bédaquiline: ASC: ↑ 22% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Un effet plus prononcé sur l'exposition plasmatique à la bédaquiline peut être observé lors d'une co-administration prolongée avec le lopinavir/ritonavir.</p> <p>Inhibition du CYP3A4 probablement due au lopinavir/ritonavir.</p>	<p>En raison du risque d'effets indésirables liés à la bédaquiline, l'association de la bédaquiline et du lopinavir/ritonavir doit être évitée. Cependant, si le bénéfice l'emporte sur le risque, la co-administration de bédaquiline et de lopinavir/ritonavir doit être réalisée avec prudence. Une surveillance plus fréquente de l'électrocardiogramme et une surveillance des transaminases sont recommandées (voir rubrique 4.4 et se référer au RCP de la bédaquiline).</p>
<p>Délamanide (100 mg 2x/j)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2x/j)</p>	<p>Délamanide : ASC : ↑ 22%</p> <p>DM-6705 (métabolite actif du délamanide) : ASC : ↑ 30 %</p> <p>Un effet plus prononcé sur l'exposition plasmatique au DM-6705 peut être observé lors d'une co-administration prolongée avec le lopinavir/ritonavir.</p>	<p>En raison du risque d'allongement de l'intervalle QTc associé au DM-6705, si une administration concomitante de délamanide avec du lopinavir/ritonavir est considérée comme nécessaire, il est recommandé d'effectuer une surveillance très fréquente par ECG pendant toute la période de traitement par délamanide (voir rubrique 4.4 et se reporter au RCP du délamanide).</p>
<p>Rifabutine, 150 mg 1x/j</p>	<p>Rifabutine (molécule-mère et métabolite actif 25-O- désacétyl) : ASC : ↑ 5,7 fois C<sub>max</sub> : ↑ 3,5 fois</p>	<p>Lorsque la rifabutine est administrée avec Kaletra, une dose de rifabutine de 150 mg administrée 3 fois par semaine à jours fixes (par exemple, lundi-mercredi-vendredi) est recommandée. Une surveillance accrue des effets indésirables associés à la rifabutine, dont la neutropénie et l'uvéite, est nécessaire du fait de l'augmentation attendue de l'exposition à la rifabutine. Une réduction posologique supplémentaire de la rifabutine à 150 mg deux fois par semaine à des jours fixes est recommandée chez les patients ne tolérant pas la dose de 150 mg trois fois par semaine. Il convient de noter que la posologie de 150 mg deux fois par semaine pourrait ne pas permettre une exposition</p>

		optimale à la rifabutine, conduisant ainsi à un risque de résistance à la rifamycine et à l'échec du traitement. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour Kaletra.
Rifampicine	Lopinavir : des diminutions importantes des concentrations de lopinavir peuvent être observées dû à l'induction du CYP3A par la rifampicine.	La co-administration de Kaletra avec la rifampicine n'est pas recommandée car les diminutions importantes des concentrations plasmatiques de lopinavir peuvent diminuer significativement son efficacité thérapeutique. Une adaptation posologique de Kaletra à 400 mg/400 mg (c'est-à-dire Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) deux fois par jour a permis de compenser l'effet inducteur sur le CYP 3A4 de la rifampicine. Cependant, une telle adaptation posologique peut être associée à une élévation des ALAT/ASAT et à une augmentation des troubles gastro-intestinaux. Par conséquent cette co-administration doit être évitée à moins qu'elle ne soit jugée strictement nécessaire. Si la co-administration ne peut être évitée, l'augmentation de posologie de Kaletra à 400 mg/400 mg deux fois par jour associée à la rifampicine doit se faire sous étroite surveillance de la tolérance et des concentrations plasmatiques. La posologie de Kaletra doit être augmentée progressivement après que le traitement par la rifampicine a été instauré (voir rubrique 4.4).
<i>Antipsychotiques</i>		
Quétiapine	Augmentation attendue des concentrations de quétiapine due à l'inhibition des CYP3A par lopinavir/ritonavir.	L'administration concomitante de Kaletra et de quétiapine est contre-indiquée car elle peut augmenter la toxicité liée à la quétiapine.

<i>Benzodiazépines</i>		
Midazolam	Midazolam [voie orale] : ASC : ↑ 13 fois Midazolam [voie parentérale] : ASC : ↑ 4 fois Dû à l'inhibition du CYP3A par Kaletra.	Kaletra ne doit pas être co-administré avec le midazolam administré par voie orale (voir rubrique 4.3), tandis que des précautions doivent être prises en cas de co-administration de Kaletra avec le midazolam administré par voie parentérale. Si Kaletra est co-administré avec du midazolam administré par voie parentérale, cela doit être réalisé dans une unité de soins intensifs (USI) ou dans une structure similaire afin d'assurer une surveillance clinique étroite et une prise en charge médicale appropriée en cas de dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Un ajustement de la posologie du midazolam doit être envisagé, particulièrement si plus d'une dose de midazolam est administrée.
<i>Agoniste du récepteur bêta2-adrénérgique (longue durée d'action)</i>		
Salmétérol	Salmétérol : Augmentation attendue des concentrations due à l'inhibition des CYP3A par lopinavir/ritonavir.	L'association peut conduire à une augmentation du risque d'effets indésirables cardiovasculaires liés au salmétérol, notamment un allongement de l'espace QT, des palpitations et une tachycardie sinusale. De ce fait, l'administration concomitante de Kaletra avec le salmétérol n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
<i>Inhibiteurs des canaux calciques</i>		
Féلودipine, Nifédipine, Nicardipine	Féلودipine, Nifédipine, Nicardipine : les concentrations peuvent être augmentées dû à l'inhibition du CYP3A par Kaletra.	Une surveillance clinique de l'efficacité et des effets indésirables est recommandée quand ces médicaments sont administrés concomitamment à Kaletra.
<i>Corticostéroïdes</i>		
Dexaméthasone	Lopinavir : les concentrations peuvent être diminuées dû à l'induction du CYP3A par la dexaméthasone.	Une surveillance clinique de l'efficacité virologique est recommandée quand ces médicaments sont co-administrés avec Kaletra.

<p>Propionate de fluticasone, 50 µg par voie nasale 4 fois par jour</p> <p>(Ritonavir, 100 mg 2x/j)</p>	<p>Propionate de fluticasone : Concentrations plasmatiques : ↑ Taux de cortisol : ↓ 86%</p>	<p>Des effets plus importants sont attendus lorsque le propionate de fluticasone est inhalé. Des effets systémiques liés à la corticothérapie tels qu'un syndrome de Cushing ou une inhibition de la fonction surrénalienne ont été rapportés chez des patients recevant le ritonavir associé au propionate de fluticasone inhalé ou administré par voie nasale ; ces effets pourraient également survenir avec d'autres corticostéroïdes métabolisés par le CYP3A comme le budésonide. Par conséquent, l'administration concomitante de Kaletra et de ces glucocorticoïdes n'est pas recommandée, à moins que le bénéfice attendu pour le patient ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie (voir rubrique 4.4). Dans ce cas, une réduction des doses de glucocorticoïdes, ou le passage à un glucocorticoïde qui n'est pas un substrat du CYP3A4 (par exemple, la béclo-métasone) devra être envisagé et s'accompagner d'une surveillance étroite des effets locaux et systémiques. De plus, lors de l'arrêt des glucocorticoïdes, la diminution progressive de la posologie devra être réalisée sur une période plus longue.</p>
<p><i>Inhibiteurs de la phosphodiesterase (PDE5)</i></p>		
<p>Avanafil (Ritonavir, 600 mg 2x/j)</p>	<p>Avanafil : ASC : ↑ 13 fois Dû à l'inhibition du CYP3A par lopinavir/ritonavir.</p>	<p>L'utilisation d'avanafil avec Kaletra est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).</p>

Tadalafil	Tadalafil : ASC : ↑ 2 fois Dû à l'inhibition du CYP3A4 par lopinavir/ritonavir.	<u>Dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire :</u> La co-administration de Kaletra avec le sildénafil est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). La co-administration de Kaletra avec le tadalafil n'est pas recommandée.
Sildénafil	Sildénafil : ASC : ↑ 11 fois Dû à l'inhibition du CYP3A par lopinavir/ritonavir.	<u>Dans le cas de troubles érectiles :</u> Une attention particulière doit être portée lors de la prescription de sildénafil ou de tadalafil à des patients recevant Kaletra, avec une surveillance accrue des effets indésirables dont hypotension, syncope, troubles de la vision et érection prolongée (voir rubrique 4.4). En cas de co-administration avec Kaletra, les doses de sildénafil ne doivent jamais dépasser 25 mg par 48 heures et celles de tadalafil ne doivent jamais dépasser 10 mg par 72 heures.
Vardénafil	Vardénafil : ASC : ↑ 49 fois Dû à l'inhibition du CYP3A par Kaletra.	L'utilisation de vardénafil avec Kaletra est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
<i>Inhibiteurs de protéase du VHC</i>		
Bocéprévir 800 mg trois fois par jour	Bocéprévir : ASC : ↓ 45% C <sub>max</sub> : ↓ 50% C <sub>min</sub> : ↓ 57%  Lopinavir : ASC : ↓ 34% C <sub>max</sub> : ↓ 30% C <sub>min</sub> : ↓ 43%	Il n'est pas recommandé de co-administrer Kaletra et bocéprévir.
Siméprévir 200 mg une fois par jour (Ritonavir 100 mg 2x/j)	Siméprévir : ASC : ↑ 7,2 fois C <sub>max</sub> : ↑ 4,7 fois C <sub>min</sub> : ↑ 14,4 fois	Il n'est pas recommandé de co-administrer Kaletra avec siméprévir.
Télaprévir 750 mg trois fois par jour	Télaprévir : ASC : ↓ 54% C <sub>max</sub> : ↓ 53% C <sub>min</sub> : ↓ 52%  Lopinavir : ↔	Il n'est pas recommandé de co-administrer Kaletra avec télaprévir.

<i>Médicaments à base de plantes</i>		
Millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Lopinavir : les concentrations peuvent être diminuées dû à l'induction du CYP3A par des préparations à base de plantes contenant du millepertuis.	Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis ne doivent pas être associées à du lopinavir et du ritonavir. Si un patient prend déjà du millepertuis, la prise du millepertuis doit être arrêtée et la charge virale doit être contrôlée si possible. Les concentrations de lopinavir et de ritonavir peuvent augmenter à l'arrêt du millepertuis. Un ajustement posologique de Kaletra peut être nécessaire. L'effet inducteur peut persister durant au moins 2 semaines après l'arrêt du traitement à base de millepertuis (voir rubrique 4.3). En conséquence, Kaletra peut être administré en toute sécurité, 2 semaines après l'arrêt du traitement à base de millepertuis.
<i>Immunosuppresseurs</i>		
Ciclosporine, Sirolimus (rapamycine), Tacrolimus	Ciclosporine, Sirolimus (rapamycine), Tacrolimus : les concentrations peuvent être augmentées dû à l'inhibition du CYP3A par Kaletra.	Il est recommandé de surveiller plus fréquemment les concentrations thérapeutiques jusqu'à ce que les concentrations plasmatiques de ces médicaments soient stabilisées.
<i>Hypolipémiants</i>		
Lovastatine, Simvastatine	Lovastatine, Simvastatine : les concentrations plasmatiques peuvent être fortement augmentées dû à l'inhibition du CYP3A par Kaletra.	Les augmentations des concentrations plasmatiques des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase pouvant provoquer des myopathies voire des rhabdomyolyses, l'association de ces médicaments avec Kaletra est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Atorvastatine	Atorvastatine : ASC : ↑ 5,9 fois C <sub>max</sub> : ↑ 4,7 fois dû à l'inhibition du CYP3A par Kaletra.	L'association de Kaletra avec l'atorvastatine n'est pas recommandée. Si l'utilisation de l'atorvastatine est considérée comme strictement nécessaire, la plus faible dose possible d'atorvastatine doit être administrée avec une surveillance accrue des effets indésirables (voir rubrique 4.4).

Rosuvastatine, 20 mg 1x/j	Rosuvastatine : ASC : ↑ 2 fois C <sub>max</sub> : ↑ 5 fois Bien que la rosuvastatine soit faiblement métabolisée par le CYP3A4, une augmentation de ses concentrations plasmatiques a été observée. Le mécanisme de cette interaction pourrait résulter de l'inhibition de transporteurs protéiques.	La prudence est recommandée et des réductions posologiques doivent être envisagées en cas de co-administration de Kaletra avec la rosuvastatine (voir rubrique 4.4).
Fluvastatine, Pravastatine	Fluvastatine, Pravastatine : Aucune interaction cliniquement pertinente n'est attendue. La pravastatine n'est pas métabolisée par le CYP450. La fluvastatine est partiellement métabolisée par le CYP2C9.	Si un traitement avec un inhibiteur de la HMG-CoA réductase est indiqué, la fluvastatine ou la pravastatine sont recommandées.
<i>Opioides</i>		
Buprénorphine, 16 mg 1x/j	Buprénorphine : ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Méthadone	Méthadone : ↓	La surveillance des concentrations plasmatiques de méthadone est recommandée.
<i>Contraceptifs oraux</i>		
Ethinyl-oestradiol	Ethinyl-oestradiol : ↓	En cas d'association de Kaletra et de contraceptifs contenant de l'éthinyl-estradiol (quelle que soit la formulation du contraceptif, par ex. orale ou patch), des méthodes contraceptives additionnelles doivent être utilisées.
<i>Sevrage tabagique</i>		
Bupropion	Bupropion et son métabolite actif, hydroxybupropion : ASC et C <sub>max</sub> ↓ ~50%.  Cet effet peut être dû à l'induction du métabolisme du bupropion.	Si la co-administration de lopinavir/ritonavir avec du bupropion est inévitable, elle doit être réalisée sous étroite surveillance clinique de l'efficacité du bupropion, sans dépasser les doses recommandées, malgré l'induction métabolique constatée.



<i>Agents vasodilatateurs</i>		
Bosentan	<p>Lopinavir – ritonavir : Les concentrations plasmatiques de lopinavir/ritonavir peuvent diminuer du fait de l'induction des CYP3A4 par le bosentan.</p> <p>Bosentan : AUC : ↑ 5 fois C<sub>max</sub> : ↑ 6 fois Augmentation initiale de la C<sub>min</sub> de bosentan d'environ 48 fois. Due à l'inhibition des CYP3A4 par lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Des précautions d'emploi doivent être observées lors de l'administration de Kaletra avec le bosentan.</p> <p>Lorsque Kaletra est administré de manière concomitante avec le bosentan, l'efficacité du traitement de l'infection par le VIH doit être surveillée et les signes de toxicité du bosentan doivent être attentivement recherchés chez les patients, particulièrement pendant la première semaine de co-administration.</p>
<i>Autres médicaments</i>		
<p>En tenant compte des profils métaboliques connus, aucune interaction cliniquement pertinente n'est attendue lors de l'association de Kaletra avec la dapsons, le triméthoprime/sulfaméthoxazole, l'azithromycine ou le fluconazole.</p>		

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

En règle générale, l'utilisation des antirétroviraux pour traiter l'infection par le VIH chez les femmes enceintes et par conséquent réduire le risque de transmission verticale du VIH chez le nourrisson, nécessite de prendre en compte les données obtenues chez l'animal ainsi que l'expérience clinique acquise avec les antirétroviraux chez les femmes enceintes afin de déterminer la sécurité d'emploi pour le fœtus.

Le lopinavir/ritonavir a été évalué chez plus de 3000 femmes pendant la grossesse, dont plus de 1000 au cours du premier trimestre.

Dans le cadre de la surveillance après commercialisation provenant du registre de suivi des grossesses sous antirétroviraux, mis en place depuis janvier 1989, aucune augmentation du risque de malformations congénitales suite à une exposition à Kaletra n'a été rapportée chez plus de 1000 femmes exposées au cours du 1er trimestre. La prévalence des malformations congénitales suite à une exposition au lopinavir, quel que soit le trimestre, est comparable à celle observée dans la population générale. Aucun type de malformations congénitales évocateur d'une étiologie commune n'a été observé. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Sur la base des données disponibles, le risque malformatif est peu probable dans l'espèce humaine. Le lopinavir peut être utilisé pendant la grossesse si nécessaire.

##### Allaitement

Des études réalisées chez les rats ont montré que le lopinavir est excrété dans le lait. Le passage éventuel de ce médicament dans le lait maternel humain n'a pas été établi. En règle générale, il est recommandé aux mères infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant, quelles que soient les circonstances, afin d'éviter la transmission post-natale du VIH.

##### Fertilité

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet sur la fertilité. Aucune donnée chez l'homme concernant l'effet du lopinavir/ritonavir sur la fertilité n'est disponible.

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

Les effets de Kaletra sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les patients doivent être informés que des nausées ont été rapportées lors de traitements par Kaletra (voir rubrique 4.8).

Kaletra solution buvable contient 42 % v/v d'alcool.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### a. Résumé du profil de sécurité d'emploi

La sécurité d'emploi de Kaletra a été évaluée au cours d'études cliniques de phase II-IV chez plus de 2600 patients, dont plus de 700 ont reçu une posologie de 800/200mg (6 capsules ou 4 comprimés) une fois par jour. Dans certaines études, avec les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTIs), Kaletra était également associé à l'éfavirenz ou à la névirapine.

La diarrhée, les nausées et vomissements, l'hypertriglycémie et l'hypercholestérolémie ont été les effets indésirables les plus fréquemment liés au traitement par Kaletra durant ces études. La diarrhée, les nausées et vomissements peuvent survenir au début du traitement tandis que l'hypertriglycémie et l'hypercholestérolémie peuvent survenir plus tardivement. La survenue d'effets indésirables liés au traitement a conduit à une sortie prématurée des études de phase II-IV pour 7% des patients.

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

##### b. Tableau des effets indésirables

*Effets indésirables suite aux études cliniques et à l'expérience après commercialisation chez les patients adultes et enfants :*

Les événements suivants ont été identifiés comme effets indésirables. Le classement par fréquence comprend tous les effets indésirables reportés d'intensité modérée à sévère, quelle que soit l'évaluation individuelle de la cause. Les effets indésirables sont mentionnés par classe de système organe. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) et inconnue (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables avec une fréquence « inconnue » ont été identifiés lors du suivi après commercialisation.

**Effets indésirables rapportés chez les adultes  
au cours des études cliniques et lors du suivi après commercialisation**

<b>Classe de système organe</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effets indésirables</b>
Infections et infestations	Très fréquent	Infection respiratoire haute
	Fréquent	Infection respiratoire basse, infections cutanées dont cellulite, folliculite et furoncle
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Anémie, leucopénie, neutropénie, lymphadénopathie
Affections du système immunitaire	Fréquent	Hypersensibilité dont urticaire et angioedème
	Peu fréquent	Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire
Affections endocriniennes	Peu fréquent	Hypogonadisme
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Anomalies du glucose sanguin dont diabète sucré, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, perte de poids, perte de l'appétit
	Peu fréquent	Prise de poids, augmentation de l'appétit
Affections psychiatriques	Fréquent	Anxiété
	Peu fréquent	Rêves anormaux, diminution de la libido
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalée (dont migraine), neuropathie (dont neuropathie périphérique), étourdissement, insomnie
	Peu fréquent	Accident cérébrovasculaire, convulsions, dysgueusie, agueusie, tremblement
Affections oculaires	Peu fréquent	Altération de la vision
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Acouphène, vertiges
Affections cardiaques	Peu fréquent	Athérosclérose comme infarctus du myocarde, bloc atrioventriculaire, insuffisance de la valve tricuspide
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension
	Peu fréquent	Thrombose veineuse profonde
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée, nausée
	Fréquent	Pancréatite <sup>1</sup> , vomissement, reflux gastroesophagien, gastroentérite et colite, douleur abdominale (haute et basse), distension abdominale, dyspepsie, hémorroïdes, flatulence
	Peu fréquent	Hémorragie gastrointestinale dont ulcère gastrointestinal, duodénite, gastrite et hémorragie rectale, stomatite et ulcères bucaux, incontinence fécale, constipation, bouche sèche

Affections hépatobiliaires	Fréquent	Hépatite dont augmentation des ASAT, ALAT, $\gamma$ GT
	Peu fréquent	Stéatose hépatique, hépatomégalie, angiocholite, hyperbilirubinémie
	Inconnue	Ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Eruption maculopapulaire, dermatite/éruption dont eczema et dermatite séborrhéique, sueurs nocturnes, prurit
	Peu fréquent	Alopécie, capillarite, vascularite
	Inconnue	Syndrome de Stevens-Johnson, érythème multiforme
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Myalgie, douleur musculosquelettique dont arthralgie et douleur dorsale, anomalies musculaires comme faiblesse musculaire et spasmes
	Peu fréquent	Rhabdomyolyse, ostéonécrose
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Diminution de la clairance de la créatinine, néphrite, hématurie
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Dysfonctionnement érectile, troubles menstruels, aménorrhée, ménorragie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue dont asthénie

<sup>1</sup> voir rubrique 4.4 : pancréatites et lipides

### c. Description d'effets indésirables particuliers

Le syndrome de Cushing a été rapporté chez des patients recevant du ritonavir et du propionate de fluticasone administré par inhalation ou par voie intranasale ; cet effet indésirable pourrait également survenir avec d'autres corticostéroïdes métabolisés par le cytochrome P450 3A par exemple le budésonide (voir rubriques 4.4 et 4.5).

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

#### Paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4).

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow) ont aussi été rapportées ; cependant le délai d'apparition est plus variable et les manifestations cliniques peuvent survenir de nombreux mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, particulièrement chez des patients avec des facteurs de risque généralement connus, une infection avancée par le VIH ou une exposition à long terme au traitement par association d'antirétroviraux. La fréquence de cet effet indésirable est inconnue (voir rubrique 4.4).

#### d. Population pédiatrique

Chez les enfants de deux ans et plus, le profil de sécurité d'emploi est similaire à celui observé chez les adultes (voir tableau à la section b).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

### **4.9 Surdosage**

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

Des cas de surdosages de Kaletra, solution buvable ont été rapportés (dont des cas mortels). Les symptômes suivants ont été décrits suite aux surdosages accidentels survenus chez des nouveau-nés prématurés : bloc atrio-ventriculaire complet, cardiomyopathie, acidose lactique et insuffisance rénale aiguë.

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

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

Cependant, la dialyse permet d'éliminer l'alcool et le propylène glycol en cas de surdosage avec Kaletra, solution buvable.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : antiviraux pour usage systémique, antiviraux pour le traitement des infections par le VIH, associations, code ATC : J05AR10

#### Mécanisme d'action

Le lopinavir est responsable de l'activité antivirale de Kaletra. Le lopinavir est un inhibiteur des protéases du VIH-1 et du VIH-2. L'inhibition des protéases du VIH empêche le clivage de la polyprotéine *gag-pol* ce qui conduit à la production d'un virus immature, non-infectieux.

#### Effets sur l'électrocardiogramme

L'intervalle QTcF a été évalué dans une étude croisée, randomisée contrôlée contre placebo et contre comparateur actif (moxifloxacine 400 mg une fois par jour) menée chez 39 sujets adultes sains, au cours de laquelle 10 mesures ont été effectuées sur une période de 12 heures au 3<sup>ème</sup> jour. Les différences maximales des moyennes [limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95%] du QTcF par rapport au placebo ont été de 3,6 [6,3] et de 13,1 [15,8] pour respectivement la dose de 400/100mg deux fois par jour et la dose suprathérapeutique de 800/200mg deux fois par jour de lopinavir/ritonavir. L'allongement induit du complexe QRS de 6 ms à 9,5 ms avec la dose élevée de lopinavir/ritonavir (800/200 mg deux fois par jour) contribue à l'allongement de l'intervalle QT. Ces deux traitements ont conduit à des expositions de LPV/r au 3<sup>ème</sup> jour qui étaient approximativement

1,5 et 3 fois plus élevées que celles observées à l'état d'équilibre avec les doses recommandées de LPV/r en une ou deux fois par jour. Aucun sujet n'a présenté d'allongement du QTcF supérieur ou égal à 60 ms par rapport aux valeurs initiales ni d'intervalle QTcF excédant le seuil éventuellement cliniquement significatif de 500 ms.

Un léger allongement de l'intervalle PR a également été observé le 3<sup>ème</sup> jour chez les sujets recevant du lopinavir/ritonavir dans la même étude. Les modifications moyennes de l'intervalle PR par rapport aux valeurs initiales se sont réparties entre 11,6 ms et 24,4 ms dans les 12 heures post-dose. L'intervalle PR maximal a été de 286 ms et aucun sujet n'a présenté de bloc cardiaque du 2<sup>ème</sup> ou du 3<sup>ème</sup> degré (voir rubrique 4.4).

#### Activité antivirale *in vitro*

L'activité antivirale *in vitro* du lopinavir contre des isolats cliniques ou des souches virales de laboratoire a été testée respectivement sur des lignées sévèrement infectées de cellules lymphoblastiques et de lymphocytes circulants. En l'absence de sérum humain, la valeur moyenne de la CI<sub>50</sub> du lopinavir pour 5 souches virales de laboratoire différentes du VIH-1 a été de 19 nM. En l'absence et en présence de 50 % de sérum humain, la valeur moyenne de la CI<sub>50</sub> du lopinavir pour les souches de VIH<sub>1 III B</sub> dans les cellules MT<sub>4</sub> a été respectivement de 17 nM et de 102 nM. En l'absence de sérum humain, la valeur moyenne de la CI<sub>50</sub> du lopinavir pour plusieurs isolats VIH-1 cliniques a été de 6,5 nM.

#### Résistance

##### *Sélection de résistance *in vitro**

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

##### *Analyse de la résistance chez des patients naïfs aux ARV*

Dans les études cliniques avec un nombre limité d'isolats analysés, la sélection de résistance au lopinavir n'a pas été observée chez les patients naïfs sans résistance primaire à l'inhibiteur de protéase à l'initiation du traitement. Se reporter aux études cliniques pour une information détaillée.

##### *Analyse de la résistance chez des patients prétraités par un IP*

La sélection d'une résistance au lopinavir chez des patients ayant présenté un échec au traitement par un inhibiteur de protéase a été caractérisée par l'analyse d'isolats longitudinaux de 19 sujets prétraités par un inhibiteur de protéase dans 2 études de phase II et une étude de phase III, qui avaient présenté soit une suppression virologique incomplète soit un rebond viral après une réponse initiale à Kaletra et qui présentaient une augmentation de la résistance *in vitro* entre la réponse initiale et le rebond (définie comme l'émergence de nouvelles mutations ou une modification de 2 fois de la sensibilité phénotypique au lopinavir). L'augmentation de la résistance a été plus fréquente chez les sujets dont les isolats initiaux présentaient plusieurs mutations associées à l'inhibiteur de protéase, mais une sensibilité initiale au lopinavir réduite de < 40 fois. Les mutations émergentes les plus fréquentes ont été les mutations V82A, I54V et M46I. Les mutations L33F, I50V et V32I associées à I47V/A ont également été observées. Les 19 isolats ont montré une augmentation de 4,3 fois de la CI<sub>50</sub> comparativement aux isolats initiaux (augmentation de 6,2 à 43 fois par rapport au virus sauvage).

Analyse de la sensibilité génotypique des souches virales de sensibilité phénotypique diminuée au lopinavir, sélectionnées par les autres inhibiteurs de protéase. L'activité antivirale du lopinavir *in vitro*

sur 112 isolats cliniques de patients en échec d'une monothérapie ou d'un traitement avec une ou plusieurs antiprotéases a été évaluée. Dans cet échantillon, les mutations suivantes du gène de la protéase du VIH ont été associées à une réduction *in vitro* de la sensibilité au lopinavir : L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V et L90M. La médiane de la CE<sub>50</sub> du lopinavir pour ces isolats présentant de 0 à 3, de 4 à 5, de 6 à 7 et de 8 à 10 mutations sur les positions des acides aminés citées précédemment, a été respectivement de 0,8 ; 2,7 ; 13,5 et 44,0 fois supérieure à la CE<sub>50</sub> pour le virus de type sauvage. Les 16 souches virales ayant montré une modification supérieure à 20 fois de leur sensibilité comportaient toutes des mutations au niveau des positions 10, 54, 63 et 82 et/ou 84. De plus, une médiane de 3 mutations a été observée au niveau des acides aminés positionnés en 20, 24, 46, 53, 71 et 90. En plus des mutations décrites ci-dessus, les mutations V32I et I47A ont été observées dans les cas de rebond virologique avec une réduction de la sensibilité au lopinavir chez des patients prétraités par un inhibiteur de protéase recevant un traitement par Kaletra et les mutations I47A et L76V ont été observées sur des isolats de rebond virologique présentant une réduction de la sensibilité au lopinavir chez des patients recevant un traitement par Kaletra.

Les conclusions concernant la pertinence de chaque mutation ou des profils de mutations sont sujettes à modification en fonction de données futures, et il est recommandé de toujours consulter les règles d'interprétation en vigueur pour analyser les résultats d'un test de résistance.

#### *Activité antivirale de Kaletra chez les patients en échec d'un traitement par un inhibiteur de protéase*

La diminution de la sensibilité *in vitro* au lopinavir a été évaluée en relation avec la réponse virologique à un traitement par Kaletra, en se référant aux résultats initiaux de l'analyse génotypique et phénotypique, chez 56 patients en multi-échec d'antiprotéases. La CE<sub>50</sub> du lopinavir pour les 56 souches virales initiales isolées a été de 0,6 à 96 fois supérieure à la CE<sub>50</sub> pour le virus VIH de type sauvage. Après 48 semaines de traitement avec Kaletra, l'éfavirenz et des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, une charge virale  $\leq 400$  copies/ml a été observée chez 93 % (25/27), 73 % (11/15) et 25 % (2/8) des patients avec respectivement une réduction de la sensibilité initiale au lopinavir,  $< 10$  fois, de 10 à 40 fois, et de plus de 40 fois. De plus, une réponse virologique a été observée chez 91 % (21/23), 71 % (15/21) et 33 % (2/6) des patients qui présentaient respectivement de 0 à 5, de 6 à 7, et de 8 à 10 mutations aux positions précédemment citées sur le gène de la protéase du VIH, associées à une réduction de la sensibilité au lopinavir. Ces patients n'ayant pas été préalablement exposés ni au Kaletra ni à l'éfavirenz, une partie de la réponse virologique peut être attribuée à l'activité antivirale de l'éfavirenz, particulièrement pour les patients présentant des virus hautement résistants au lopinavir. Cette étude ne comprenait pas de groupe témoin dans lequel les patients ne recevaient pas Kaletra.

#### Résistance croisée

Activité des autres inhibiteurs de protéase contre les isolats ayant développé une augmentation de la résistance au lopinavir après un traitement par Kaletra chez les patients prétraités par un IP : la présence d'une résistance croisée à d'autres inhibiteurs de protéase a été analysée dans 18 cas de rebond virologique ayant développé une résistance au lopinavir au cours de 3 études de phase II et d'une étude de phase III de Kaletra chez des patients prétraités par un inhibiteur de protéase. L'augmentation médiane de la CI<sub>50</sub> du lopinavir pour ces 18 isolats initialement et lors du rebond a été respectivement de 6,9 et 63 fois comparativement au virus sauvage. En règle générale, les isolats prélevés lors des rebonds virologiques sont restés stables (s'ils présentaient une résistance croisée initiale) ou ont développé une résistance croisée importante à l'indinavir, au saquinavir et à l'atazanavir. Des diminutions modestes de l'activité de l'amprénavir ont été observées, avec une augmentation médiane de la CI<sub>50</sub> de 3,7 fois dans les isolats initiaux à 8 fois dans les isolats prélevés lors des rebonds virologiques. Les isolats sont restés sensibles au tipranavir, avec une augmentation médiane de la CI<sub>50</sub> de 1,9 fois dans les isolats initiaux et de 1,8 fois dans les isolats prélevés lors des rebonds virologiques comparativement au virus sauvage. Veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit d'Aptivus pour plus d'informations sur l'utilisation du tipranavir, y compris les prédicteurs génotypiques de la réponse, dans le traitement de l'infection par le VIH-1 résistante au lopinavir.

### Résultats cliniques

Les effets de Kaletra (en association avec d'autres médicaments antirétroviraux) sur les marqueurs biologiques (charge virale et taux de cellules T CD<sub>4+</sub>), ont été étudiés au cours d'études cliniques contrôlées d'une durée de 48 à 360 semaines.

#### Chez l'adulte

Patients naïfs de tout traitement antirétroviral

L'étude M98-863 était une étude randomisée en double aveugle menée chez 653 patients naïfs de traitement antirétroviral recevant Kaletra (400/100 mg, 2 fois par jour) ou nelfinavir (750 mg trois fois par jour) en association à la stavudine et la lamivudine. La valeur initiale moyenne du taux de cellules T CD<sub>4+</sub> était de 259 cellules/mm<sup>3</sup> (de 2 à 949 cellules/mm<sup>3</sup>) et la valeur moyenne initiale de la charge virale était de 4,9 log<sub>10</sub> copies/ml (de 2,6 à 6,8 log<sub>10</sub> copies/ml).

Tableau 1

<b>Résultats à la semaine 48 : étude M98-863</b>		
	<b>Kaletra (N=326)</b>	<b>Nelfinavir (N=327)</b>
Charge virale < 400 copies/ml*	75%	63%
Charge virale < 50 copies/ml*†	67%	52%
Augmentation moyenne du taux de cellules T CD <sub>4+</sub> par rapport à la valeur initiale (cellules/mm <sup>3</sup> )	207	195

\* analyse en intention de traiter : patients avec valeurs manquantes considérés en échec virologique

† p<0,001

Cent treize patients traités par nelfinavir et 74 patients traités par lopinavir/ritonavir avaient une charge virale supérieure à 400 copies/ml bien que sous traitement de la semaine 24 à la semaine 96. Parmi ces patients, les isolats de 96 patients traités par nelfinavir et 51 patients traités par lopinavir/ritonavir ont pu être amplifiés pour test de résistance. Une résistance au nelfinavir, définie par la présence de la mutation D30N ou L90M au niveau de la protéase, a été observée chez 41/96 (43%) patients. Une résistance au lopinavir, définie par la présence de mutations sur le site primaire ou actif de la protéase (voir au-dessus) a été observée chez 0/51 (0%) patients. L'absence de résistance au lopinavir a été confirmée par analyse phénotypique.

Une réponse virologique prolongée à Kaletra (associé à des inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse) a également été observée au cours d'une étude de phase II (M97-720) à 360 semaines de traitement. Cent patients ont été initialement traités par Kaletra au cours de l'étude (dont 51 patients par 400/100 mg deux fois par jour et 49 patients soit par 200/100 mg deux fois par jour soit par 400/200 mg deux fois par jour). Tous les patients sont passés à la dose de Kaletra de 400/100 mg deux fois par jour, en ouvert, entre la semaine 48 et la semaine 72. Trente-neuf patients (39 %) ont arrêté l'étude, pour 16 d'entre eux (16 %) en raison d'effets indésirables, dont un associé au décès du patient. Soixante-et-un patients ont terminé l'étude (35 patients ont reçu la dose recommandée de 400/100 mg deux fois par jour pendant toute la durée de l'étude).

Tableau 2

<b>Résultats à la semaine 360 : étude M97-720</b>	
	<b>Kaletra (N=100)</b>
Charge virale < 400 copies/ml	61%
Charge virale < 50 copies/ml	59%
Augmentation moyenne du taux de cellules T CD <sub>4+</sub> par rapport à la valeur initiale (cellules/mm <sup>3</sup> )	501



Au cours des 360 semaines de traitement, l'analyse génotypique des isolats viraux conduite avec succès chez 19 des 28 patients avec une charge virale confirmée supérieure à 400 copies/ml n'a pas mis en évidence de mutation sur le site primaire ou actif de la protéase (amino acides en position 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 et 90) ou de résistance phénotypique à l'inhibiteur de la protéase.

#### Patients prétraités par des antirétroviraux

L'étude M97-765 est une étude randomisée, en double aveugle, évaluant Kaletra à deux posologies (400/100 mg et 400/200 mg, deux fois par jour) en association à la névirapine (200 mg, deux fois/jour) et deux inhibiteurs de la transcriptase inverse chez 70 patients prétraités par un seul inhibiteur de protéase et naïfs aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. La médiane du taux initial de CD<sub>4</sub> était de 349 cellules/mm<sup>3</sup> (de 72 à 807 cellules/mm<sup>3</sup>) et la médiane de la charge virale de 4,0 log<sub>10</sub> copies/ml (de 2,9 à 5,8 log<sub>10</sub> copies/ml).

Tableau 3

<b>Résultats à la semaine 24 : étude M97-765</b>	
	<b>Kaletra 400/100 mg (N=36)</b>
Charge virale < 400 copies/ml (ITT)*	75%
Charge virale < 50 copies/ml (ITT)*	58%
Augmentation moyenne du taux de cellules T CD <sub>4+</sub> par rapport à la valeur initiale (cellules/mm <sup>3</sup> )	174

\* analyse en intention de traiter : patients avec valeurs manquantes considérés en échec virologique

L'étude M98-957 est une étude randomisée en ouvert évaluant le traitement par Kaletra à deux posologies (400/100 mg et 533/133 mg, deux fois par jour) associé à l'éfavirenz (600 mg une fois par jour) et des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse chez 57 patients prétraités par plusieurs inhibiteurs de protéase et naïfs d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. Entre la semaine 24 et la semaine 48, les patients randomisés à la posologie 400 mg/100 mg ont été convertis à la posologie 533 mg/133 mg. La médiane du taux initial de CD<sub>4</sub> était de 220 cellules / mm<sup>3</sup> (de 13 à 1030 cellules/mm<sup>3</sup>).

Tableau 4

<b>Résultats à la semaine 48 : étude M98-957</b>	
	<b>Kaletra 400/100 mg (N=57)</b>
Charge virale < 400 copies/ml (ITT)*	65%
Augmentation moyenne du taux de cellules T CD <sub>4+</sub> par rapport à la valeur initiale (cellules/mm <sup>3</sup> )	94

\* analyse en intention de traiter : patients avec valeurs manquantes considérés en échec virologique

#### *Chez l'enfant*

L'étude M98-940 était une étude en ouvert réalisée chez 100 enfants avec la forme liquide de Kaletra dont 44 % des patients étaient naïfs et 56 % prétraités. Tous les patients étaient naïfs aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. Les patients ont été randomisés et répartis dans deux groupes recevant soit 230 mg de lopinavir/57,5 mg de ritonavir par m<sup>2</sup> de surface corporelle ou 300 mg de lopinavir/75 mg de ritonavir par m<sup>2</sup> de surface corporelle. Les patients naïfs ont également reçu des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. Les patients prétraités ont reçu de la névirapine et jusqu'à 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. La sécurité, l'efficacité et le profil pharmacocinétique des deux schémas posologiques ont été évalués après 3 semaines de traitement pour

chaque patient. Par la suite, tous les patients ont continué avec une posologie de 300/75 mg par m<sup>2</sup> de surface corporelle. Les patients présentaient un âge moyen de 5 ans (de 6 mois à 12 ans), 14 patients avaient moins de 2 ans et 6 patients un an ou moins. La valeur moyenne du taux initial de cellules T CD<sub>4+</sub> était de 838 cellules/mm<sup>3</sup> et la charge virale plasmatique initiale avait une valeur moyenne de 4,7 log<sub>10</sub> copies/ml.

Tableau 5

<b>Résultats à la semaine 48 : étude M98-940</b>		
	<b>Patients naïfs d'antirétroviraux (N=44)</b>	<b>Patients pré-traités (N=56)</b>
Charge virale < 400 copies/ml	84%	75%
Augmentation moyenne du taux de cellules T CD <sub>4+</sub> par rapport à la valeur initiale (cellules/mm <sup>3</sup> )	404	284

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du lopinavir associé au ritonavir ont été évaluées chez des adultes volontaires sains et chez des patients infectés par le VIH ; aucune différence significative n'a été observée entre les 2 groupes. Le lopinavir est essentiellement métabolisé par l'isoforme CYP3A. Le ritonavir inhibe le métabolisme du lopinavir, et augmente donc les concentrations plasmatiques du lopinavir. Au cours des essais cliniques, l'administration de Kaletra à la posologie de 400/100 mg deux fois par jour, chez les patients infectés par le VIH, permet d'obtenir des concentrations moyennes de lopinavir à l'état d'équilibre de 15 à 20 fois supérieures à celles du ritonavir. Les taux plasmatiques de ritonavir représentent moins de 7% de ceux obtenus après une dose de ritonavir de 600 mg deux fois/jour. La CE<sub>50</sub> antivirale *in vitro* du lopinavir est environ 10 fois inférieure à celle du ritonavir. L'activité antivirale de Kaletra est, par conséquent, due au lopinavir.

### Absorption

Plusieurs doses de Kaletra de 400/100 mg deux fois par jour pendant 2 semaines et sans restriction alimentaire ont produit un pic plasmatique moyen ± SD (C<sub>max</sub>) de 12,3 ± 5,4 µg/ml, atteint approximativement 4 heures après l'administration. A l'état d'équilibre, les concentrations moyennes avant la prise du matin étaient de 8,1 ± 5,7 µg/ml. L'ASC du lopinavir sur un intervalle de 12 heures présentait une valeur moyenne de 113,2 ± 60,5 µg•h/ml. La biodisponibilité absolue du lopinavir associée au ritonavir n'a pas été établie chez l'homme.

### Effets de l'alimentation sur l'absorption orale

Les capsules molles et la solution buvable de Kaletra sont bioéquivalentes avec une alimentation sans restriction (alimentation à teneur lipidique modérée). L'administration d'une dose unique de 400/100 mg de Kaletra capsules molles avec un repas lipidique modéré (500-682 kcal, composé de 22,7-25,1% de lipides) a été associée respectivement à une augmentation moyenne de 48 % et de 23 % de l'ASC et de la C<sub>max</sub> du lopinavir par rapport à une administration à jeun. Pour la solution buvable de Kaletra, les augmentations correspondantes de l'ASC et de la C<sub>max</sub> du lopinavir ont été respectivement de 80 et 54 %. L'administration de Kaletra avec un repas hyperlipidique (872 kcal, composé de 55,8 % de lipides) a augmenté l'ASC et la C<sub>max</sub> du lopinavir respectivement de 96 à 43 % pour les capsules molles et respectivement de 130 à 56 % pour la solution buvable. Kaletra doit être administré avec un repas pour augmenter sa biodisponibilité et diminuer la variabilité.

### Distribution

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

### Biotransformation

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

### Élimination

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

### Populations particulières

#### *Enfants*

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

#### *Sexe, race et âge*

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

#### *Insuffisance rénale*

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

#### *Insuffisance hépatique*

Dans une étude à doses répétées lopinavir/ritonavir 400/100 mg, deux fois par jour, les paramètres pharmacocinétiques à l'équilibre du lopinavir chez les patients infectés par le VIH présentant une insuffisance hépatique légère à modérée ont été comparés à ceux des patients infectés par le VIH présentant une fonction hépatique normale. Une augmentation limitée d'environ 30 % des

concentrations totales en lopinavir a été observée, cependant aucun retentissement clinique n'est attendu (voir rubrique 4.2).

### 5.3 Données de sécurité précliniques

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

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

Au cours d'études *in vitro*, les canaux potassiques cardiaques humains clonés (HERG) ont été inhibés de 30 % aux concentrations testées les plus élevées de lopinavir/ritonavir, celles-ci correspondent à une exposition de 7 fois les pics de concentrations plasmatiques des fractions totales de lopinavir et de 15 fois les pics de concentrations plasmatiques de la fraction libre de lopinavir atteints chez l'homme à la dose thérapeutique maximale recommandée. En revanche, des concentrations similaires de lopinavir/ritonavir n'ont démontré aucun retard de repolarisation des fibres cardiaques de Purkinje de chien. Des concentrations plus basses de lopinavir/ritonavir n'ont pas entraîné de blocage significatif du courant potassique (HERG). Les études de distribution tissulaire conduites chez le rat ne suggèrent pas de rétention significative de la substance active au niveau cardiaque, l'ASC cardiaque à 72 heures représentait approximativement 50 % de l'ASC mesurée au niveau plasmatique. Par conséquent, il est raisonnable de s'attendre à ce que les concentrations cardiaques de lopinavir ne soient pas significativement supérieures aux concentrations plasmatiques.

Chez le chien, des ondes U proéminentes ont été observées sur l'électrocardiogramme associées à un intervalle PR prolongé et à une bradycardie. Il a été suggéré que ces effets étaient attribués à un désordre électrolytique.

La pertinence clinique de ces données pré-cliniques n'est pas connue, toutefois, les effets cardiaques potentiels du médicament chez l'homme ne peuvent être exclus (voir rubriques 4.4 et 4.8).

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

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

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

La solution buvable contient :

alcool (42,4 % v/v),  
sirop de maïs à haute concentration en fructose,  
propylène glycol (15,3% m/v),  
eau purifiée,  
glycérol,  
povidone,  
arôme Magnasweet-110 (mélange de monoammonium glycyrrhizinate et de glycérol),  
arôme vanille (contenant acide p-hydroxybenzoïque, p-hydroxybenzaldéhyde, acide vanillique, vanilline, tournesol, éthyl vanilline),  
huile de ricin polyoxyl 40 hydrogénée,  
arôme barbe à papa (contenant éthyl maltol, éthyl vanilline, acétoïne, dihydrocoumarines, propylène glycol),  
acésulfame de potassium,  
saccharinate de sodium,  
chlorure de sodium,  
huile de menthe,  
citrate de sodium,  
acide citrique,  
menthol.

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Conserver au réfrigérateur (2°C - 8°C).

En cours d'utilisation, si la solution buvable est placée en dehors du réfrigérateur, ne pas la conserver au-dessus de 25°C et ne plus l'utiliser après 42 jours (6 semaines). Il est conseillé d'inscrire la date de sortie du réfrigérateur sur le flacon.

Eviter l'exposition à une chaleur excessive.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacons ambrés multi-doses de polyéthylène téréphtalate (PET) d'une contenance de 60 ml.

Conditionnements multiples contenant 300 ml de solution buvable (5 flacons de 60 ml) et 5 seringues pour administration orale de 0 à 5 ml (400/100 mg) avec des graduations de 0,1 ml.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Pas d'exigence particulière.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Royaume-Uni

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

EU/1/01/172/003

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 20 mars 2001  
Date du dernier renouvellement : 20 mars 2011

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

{MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu> .

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Kaletra solution buvable:

Aesica Queenborough Limited, Queenborough, Kent ME11 5EL, Royaume-Uni.  
AbbVie Logistics B.V., Zuiderzeelaan 53, 8017 JV Zwolle, Pays-Bas

Kaletra 200 mg/50 mg comprimés pelliculés et Kaletra 100 mg/25 mg comprimés pelliculés :

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Allemagne.

Kaletra 200 mg/50 mg comprimés pelliculés :

Fournier Laboratories Ireland Limited, Carrigtwohill Business Park, Anngrove, Carrigtwohill, Co. Cork, Irlande.

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.



**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml, solution buvable - Conditionnement multiple contenant 300 ml de solution buvable (5 flacons de 60 ml) – Etui avec blue-box**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml, solution buvable  
(lopinavir + ritonavir)

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque ml contient : lopinavir 80 mg et ritonavir 20 mg (potentialisateur de la pharmacocinétique du lopinavir).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Inclut : alcool, sirop de maïs à haute concentration en fructose, propylène glycol, glycérol, huile de ricin hydrogénée polyoxyl 40, potassium ( sous forme d'acésulfame de potassium).

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Conditionnement multiple : 300 ml de solution buvable (5 flacons de 60 ml chacun)

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Système de sécurité pour les enfants.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION****A conserver au réfrigérateur.**

Si la solution buvable est placée en dehors du réfrigérateur, ne pas la conserver au-dessus de 25°C et ne plus l'utiliser après 42 jours (6 semaines). Il est conseillé d'inscrire la date de sortie du réfrigérateur sur le flacon.

Eviter l'exposition à une chaleur excessive.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Royaume-Uni

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU//1/01/172/003

**13. NUMERO DU LOT DE FABRICATION**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE****Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml, solution buvable - Etiquette du flacon****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml, solution buvable  
(lopinavir + ritonavir)

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque ml contient : lopinavir 80 mg et ritonavir 20 mg (potentialisateur de la pharmacocinétique du lopinavir).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Inclut : alcool (42% v/v voir notice), sirop de maïs à haute concentration en fructose, propylène glycol, glycérol, huile de ricin hydrogénée polyoxyl 40, potassium ( sous forme d'acésulfame de potassium).

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

60 ml de solution buvable

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION, SI NECESSAIRE**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.  
IMPORTANT A DECOLLER.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S)**

Système de sécurité pour les enfants.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION****A conserver au réfrigérateur.**

Si la solution buvable est placée en dehors du réfrigérateur, ne pas la conserver au-dessus de 25°C et ne plus l'utiliser après 42 jours (6 semaines). Il est conseillé d'inscrire la date de sortie du réfrigérateur sur le flacon.

Eviter l'exposition à une chaleur excessive.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Royaume-Uni

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/01/172/003

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**B. NOTICE**

## **Notice : Information de l'utilisateur**

### **Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml, solution buvable** (lopinavir + ritonavir)

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous ou votre enfant.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice :**

1. Qu'est-ce que Kaletra et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître par vous ou pour votre enfant avant de prendre Kaletra
3. Comment prendre Kaletra
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Kaletra
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Kaletra et dans quel cas est-il utilisé ?**

- Votre médecin vous a prescrit Kaletra pour aider à contrôler votre infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Kaletra agit en ralentissant la dissémination de l'infection dans votre organisme.
- Kaletra est indiqué chez les enfants de deux ans et plus, chez les adolescents et chez les adultes infectés par le VIH, virus responsable du SIDA.
- Kaletra contient les substances actives lopinavir et ritonavir. Kaletra est un médicament antirétroviral. Il appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de protéase.
- Kaletra est prescrit en association avec d'autres médicaments antiviraux. Votre médecin en parlera avec vous et déterminera les médicaments qui vous conviendront le mieux.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître par vous ou pour votre enfant avant de prendre Kaletra ?**

##### **Ne prenez jamais Kaletra**

- si vous êtes allergique au lopinavir, au ritonavir ou à l'un des autres composants contenus dans Kaletra (voir rubrique 6).
- si vous avez des troubles hépatiques sévères.

##### **Ne prenez pas Kaletra avec l'un des médicaments suivants :**

- astémizole ou terfénaire (communément utilisés pour traiter les symptômes allergiques - ces médicaments peuvent être obtenus sans ordonnance) ;
- midazolam administré par voie orale (pris par la bouche), triazolam (utilisés pour combattre l'anxiété et/ou faciliter le sommeil) ;
- pimozide (utilisé pour traiter la schizophrénie) ;
- quétiapine (utilisée pour traiter la schizophrénie, les troubles bipolaires et les troubles dépressifs majeurs) ;
- cisapride (utilisé pour soulager certains troubles de l'estomac) ;



- ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, méthylergonovine (utilisés pour traiter la migraine) ;
- amiodarone, dronedarone (utilisés pour traiter les troubles du rythme cardiaque) ;
- lovastatine, simvastatine (utilisés pour diminuer le cholestérol sanguin) ;
- alfuzosine (utilisé chez l’homme pour traiter les symptômes consécutifs à une augmentation de la taille de la prostate (hyperplasie prostatique bénigne (HPB)) ;
- acide fusidique (utilisé dans le traitement des infections de la peau causées par un Staphylocoque telles que l’impetigo ou des dermatites infectieuses). L’acide fusidique utilisé dans le traitement des infections prolongées des os et des articulations doit être pris sous surveillance médicale (voir rubrique Autres médicaments et Kaletra) ;
- colchicine (utilisée pour traiter la goutte) si vous avez des problèmes de rein et/ou de foie (voir **Autres médicaments et Kaletra**) ;
- avanafil ou vardénafil (utilisé pour traiter les troubles de l’érection) ;
- sildénafil utilisé pour traiter l’hypertension artérielle pulmonaire (pression élevée du sang dans l’artère pulmonaire). Le sildénafil utilisé pour traiter les troubles de l’érection peut être pris sous la surveillance du médecin (voir rubrique **Avertissements et précautions**) ;
- produits contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

**Lisez la liste des médicaments à « Autres médicaments et Kaletra »** pour des informations sur certains autres médicaments qui nécessitent des précautions particulières.

Si vous suivez actuellement un traitement par l'un de ces médicaments, consultez votre médecin sur l'opportunité de modifier votre autre traitement ou votre traitement antirétroviral.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Kaletra.

### **Informations importantes**

- Kaletra ne constitue pas un traitement curatif de l'infection par le VIH ou du SIDA.
- Les personnes traitées par Kaletra peuvent continuer à développer d’autres infections ou d’autres maladies associées à l’infection par le VIH et le SIDA. Vous devez par conséquent être suivi régulièrement par votre médecin pendant le traitement par Kaletra.
- **Vous pouvez transmettre le VIH même si vous prenez ce médicament**, bien que ce risque soit diminué par la prise de traitements antirétroviraux efficaces. Discutez avec votre médecin des précautions à prendre pour éviter de contaminer d’autres personnes.

### **Prévenez votre médecin si vous avez ou avez eu**

- Une **hémophilie** de type A ou B, car Kaletra peut accroître le risque de saignement.
- Un **diabète**, car une augmentation du taux de sucre dans le sang a été observée chez des patients traités par Kaletra.
- Des antécédents de **troubles hépatiques**, car les patients ayant des antécédents de maladie du foie, dont hépatite chronique B ou C, sont plus à risque de développer des effets indésirables hépatiques sévères potentiellement fatals.

### **Prévenez votre médecin si vous ressentez**

- Nausées, vomissements, maux de ventre, difficulté à respirer et faiblesse sévère des muscles des bras et des jambes, car ces symptômes peuvent indiquer une augmentation du taux d’acide lactique.
- Soif, émission fréquente d’urine, vision trouble ou perte de poids, car ces troubles peuvent indiquer une augmentation du taux de sucre dans le sang.

- Nausées, vomissements, maux de ventre, car ces troubles peuvent suggérer d’importantes augmentations du taux des triglycérides (graisses dans le sang) qui ont été considérés comme des facteurs de risque de pancréatite (inflammation du pancréas).
- Chez certains patients avec une infection VIH avancée et ayant des antécédents d’infection opportuniste, des signes et symptômes d’une inflammation dus à des infections antérieures peuvent apparaître peu après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes paraissent dus à une amélioration des réponses immunitaires, ce qui permet à l’organisme de lutter contre des infections pouvant avoir été présentes sans troubles évidents.  
En plus des infections opportunistes, des troubles auto-immuns (une situation qui survient lorsque le système immunitaire attaque les tissus sains du corps) peuvent aussi apparaître lorsque vous commencez à prendre des médicaments pour le traitement de votre infection par le VIH. Les troubles auto-immuns peuvent apparaître de nombreux mois après le début du traitement. Si vous remarquez ces symptômes d’infection ou d’autres symptômes tels que faiblesse musculaire, faiblesse commençant au niveau des mains et des pieds et remontant vers le tronc, palpitations, tremblements ou hyperactivité, informez-en immédiatement votre médecin pour qu’il évalue la nécessité d’un traitement.
- **Raideur, douleur et endolorissement d’articulations** (particulièrement des hanches, des genoux et des épaules) et difficulté à se déplacer, car certains patients prenant des médicaments du type de Kaletra peuvent développer une maladie osseuse appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux due à l’arrêt de l’irrigation sanguine de l’os). La durée du traitement par une association d’antirétroviraux, l’utilisation de corticoïdes, la consommation d’alcool, une immunodépression sévère (diminution de l’activité du système immunitaire) et un indice de masse corporelle élevé peuvent être certains des nombreux facteurs de risque de survenue de cette affection.
- **Douleurs musculaires**, endolorissement ou faiblesse musculaires, particulièrement en association aux médicaments du type de Kaletra. Dans de rares cas, ces troubles musculaires ont été graves.
- Etourdissement, évanouissement ou sensation de battements cardiaques anormaux. Kaletra peut provoquer des modifications de votre rythme cardiaque et de l’activité électrique de votre cœur. Ces changements peuvent être détectés sur l’ECG (électrocardiogramme).

## Autres médicaments et Kaletra

### **Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre tout autre médicament.**

- antibiotiques (par exemple rifabutine, rifampicine, clarithromycine) ;
- antinéoplasiques (par exemple la plupart des inhibiteurs de la tyrosine kinase comme le dasatinib et le nilotinib, également vincristine et vinblastine) ;
- anticoagulants (par exemple warfarine, rivaroxaban) ;
- antidépresseurs (par exemple trazodone, bupropion) ;
- anti-épileptiques (par exemple carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, lamotrigine et valproate) ;
- antifongiques (par exemple kétoconazole, itraconazole, voriconazole) ;
- médicaments contre la goutte (par exemple colchicine). Vous ne devez pas prendre Kaletra avec de la colchicine si vous avez des problèmes de rein et/ou de foie (voir aussi « **Ne prenez jamais Kaletra** » ci-dessus) ;
- médicament anti-tuberculeux (bédaquiline, délamanide) ;
- médicaments antiviraux utilisés dans le traitement de l’infection chronique par le virus de l’hépatite C (VHC) chez l’adulte (par exemple bocéprévir, siméprévir et télaprévir) ;
- médicaments pour corriger les troubles érectiles (par exemple sildénafil et tadalafil) ;
- acide fusidique utilisé dans le traitement des infections prolongées des os et des articulations (par exemple ostéomyélite) ;

- médicaments pour corriger les troubles cardiaques, dont :
  - digoxine ;
  - antagonistes calciques (par exemple félodipine, nifédipine, nicardipine) ;
  - médicaments pour corriger le rythme cardiaque (par exemple bépridil, lidocaïne systémique, quinidine) ;
- antagoniste du co-récepteur CCR5 du VIH (par exemple maraviroc) ;
- inhibiteur de l'intégrase du VIH-1 (par exemple raltégravir) ;
- médicaments pour réduire le taux de cholestérol dans le sang (par exemple atorvastatine, lovastatine, rosuvastatine ou simvastatine) ;
- médicaments utilisés dans le traitement de l'asthme ou d'autres pathologies pulmonaires telles que la broncho pneumopathie chronique obstructive (BPCO) (par exemple salmétérol) ;
- médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (pression élevée du sang dans l'artère pulmonaire) (par exemple bosentan, sildénafil, tadalafil) ;
- médicaments affectant le système immunitaire (par exemple ciclosporine, sirolimus (rapamycine), tacrolimus) ;
- médicaments utilisés pour le sevrage tabagique (par exemple bupropion) ;
- médicaments pour soulager la douleur (par exemple fentanyl) ;
- médicaments agissant comme la morphine (par exemple méthadone) ;
- contraceptif oral ou patch contraceptif pour éviter une grossesse (voir rubrique **Contraceptifs**) ;
- inhibiteurs de protéase (par exemple fosamprénavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir) ;
- sédatifs (par exemple midazolam par injection) ;
- corticoïdes (par exemple budésonide, dexaméthasone, fluticasone propionate, éthinylestradiol) ;
- médicaments qui provoquent des réactions avec l'alcool (par exemple disulfirame).

**Lisez la liste des médicaments à « Ne prenez pas Kaletra avec l'un des médicaments suivants »** pour des informations sur les médicaments que vous ne devez pas prendre avec Kaletra.

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

### **Médicaments agissant sur les troubles de l'érection (avanafil, vardénafil, sildénafil et tadalafil)**

- **Ne prenez pas Kaletra** si vous prenez actuellement de l'avanafil ou du vardénafil.
- Vous ne devez pas prendre Kaletra avec le sildénafil utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire (pression élevée du sang dans l'artère pulmonaire) (voir aussi la rubrique **Ne prenez pas Kaletra**).
- Si vous prenez du sildénafil ou du tadalafil en même temps que Kaletra, vous pouvez être exposé à un risque d'effets indésirables tels que chute de la pression artérielle, perte de connaissance, troubles visuels et érection d'une durée de plus de quatre heures. Si la durée d'une érection est de plus de quatre heures, vous devez consulter **immédiatement** un médecin afin d'éviter des lésions irréversibles du pénis. Votre médecin pourra vous expliquer ces troubles.

### **Contraceptifs**

- Si vous prenez actuellement un contraceptif oral ou utilisez un patch contraceptif afin d'éviter une grossesse, vous devez utiliser une méthode de contraception supplémentaire ou différente (par exemple le préservatif), car Kaletra peut diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux et en patch.
- Kaletra ne réduit pas le risque de transmission du VIH à d'autres personnes. Des précautions adéquates (par exemple utilisation d'un préservatif) doivent être prises afin d'éviter de transmettre le virus par contact sexuel.

## Grossesse et allaitement

- Prévenez **immédiatement** votre médecin si vous planifiez une grossesse, si vous êtes enceinte ou pensez l'être ou si vous allaitez un nourrisson.
- Les femmes enceintes ou allaitantes ne doivent pas prendre Kaletra solution buvable, sauf indication spéciale de leur médecin.
- Il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leurs enfants pour éviter la transmission du VIH par le lait maternel.

## Conduite de véhicules et utilisation de machines

Kaletra n'a pas été spécifiquement testé pour ses éventuels effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas de machine si vous ressentez tout effet indésirable (par exemple nausées) pouvant nuire à votre aptitude à conduire ou utiliser des machines de façon sûre et consultez votre médecin.

Kaletra solution buvable contient 42 % v/v d'alcool.

## Informations importantes concernant certains composants de Kaletra

Kaletra solution buvable contient 42 % v/v d'alcool et 15 % m/v de propylène glycol. 1 ml de Kaletra solution buvable contient 356,3 mg d'alcool et 152,7 mg de propylène glycol. L'alcool et le propylène glycol sont potentiellement nocifs pour les patients présentant une maladie du foie, un alcoolisme, une épilepsie, une atteinte ou une maladie cérébrale, mais aussi pour les femmes enceintes et les enfants. Ils peuvent modifier ou augmenter les effets des autres médicaments.

Ce médicament contient également jusqu'à 0,8 g de fructose par dose s'il est administré selon les recommandations posologiques. Cela peut ne pas convenir en cas d'intolérance héréditaire au fructose. En raison de la possibilité d'une intolérance au fructose non diagnostiquée, ce médicament ne doit être administré aux enfants qu'après une consultation médicale.

Kaletra solution buvable contient du glycérol qui est nocif à fortes doses. Cela peut provoquer des maux de tête, des troubles gastriques et des diarrhées.

Kaletra solution buvable contient de l'huile de ricin polyoxyl 40 hydrogénée. Cela peut provoquer des nausées, des vomissements, des coliques, des diarrhées sévères à fortes doses. Ce médicament ne doit pas être administré en cas d'occlusion intestinale.

Kaletra solution buvable contient du potassium sous forme d'acésulfame de potassium, qui peut être nocif pour les patients suivant un régime pauvre en potassium. Des concentrations élevées de potassium dans le sang peuvent provoquer des troubles gastriques et des diarrhées.

Kaletra solution buvable contient du sodium sous forme de saccharinate de sodium, de chlorure de sodium et de citrate de sodium. Cela peut être nocif pour les patients suivant un régime pauvre en sodium.

### 3. Comment prendre Kaletra ?

Kaletra est recommandé pour une utilisation chez les adultes et les enfants de 2 ans et plus qui sont infectés par le VIH.

Faites attention quand vous préparez la dose pour un enfant. La dose à administrer doit être inférieure à 5 ml deux fois par jour pour les enfants pesant moins de 40 kg.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute sur la manière dont vous devez prendre votre médicament.

#### Quelle dose de Kaletra prendre et quand ?

##### Utilisation chez les adultes

- La dose habituelle de Kaletra chez l'adulte est de 5 ml de solution buvable deux fois par jour (toutes les 12 heures), en association à d'autres médicaments anti-VIH. Votre médecin vous dira la dose de Kaletra à prendre.
- Il est important de prendre toutes les doses de Kaletra solution buvable au cours d'un repas.

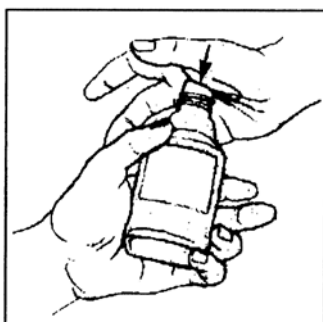
##### Utilisation chez les enfants de 2 ans et plus

- Votre médecin déterminera la dose adéquate en fonction de leur taille et de leur poids.
- Il est important de prendre toutes les doses de Kaletra solution buvable au cours d'un repas.

Si vous pouvez avaler des comprimés, Kaletra est également disponible sous forme de comprimés pelliculés dosés à 200 mg de lopinavir et 50 mg de ritonavir et de comprimés pelliculés dosés à 100 mg de lopinavir et 25 mg de ritonavir.

#### Comment mesurer la dose correcte de solution buvable ?

Ouvrez le bouchon « sécurité-enfant » en poussant dessus avec la paume de la main et en tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre ou en direction de la flèche. Demandez conseil à votre pharmacien si vous avez des difficultés pour ouvrir le flacon.



Cinq seringues-doseuses sont fournies dans chaque boîte de Kaletra solution buvable. Demandez conseil à votre pharmacien pour utiliser correctement la seringue pour administration orale.

Après chaque dose de Kaletra, retirez le piston de la seringue. Lavez le piston et la seringue avec du liquide vaisselle et de l'eau chaude dès que possible ; vous pouvez les laisser tremper tous les deux pendant quinze minutes dans de l'eau savonneuse. Rincez le piston et la seringue avec de l'eau claire. Prenez la seringue, aspirez et expulsez des petites prises d'eau pendant quelques minutes pour la rincer. Laissez sécher la seringue complètement avant de la réutiliser pour reprélever les doses.

### **Si vous avez pris plus de Kaletra que vous n'auriez dû**

- Si vous avez pris plus de Kaletra que vous n'auriez dû, contactez immédiatement votre médecin.
- Si vous ne pouvez joindre votre médecin, allez à l'hôpital.

### **Si vous oubliez de prendre Kaletra**

Si vous constatez que vous avez oublié de prendre une dose dans les 6 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise, prenez la dose oubliée dès que possible puis continuez à prendre la dose habituelle à intervalles réguliers, comme prescrit par votre médecin.

Si vous constatez que vous avez oublié de prendre une dose plus de 6 heures après l'heure habituelle de la prise, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

### **Si vous arrêtez de prendre Kaletra**

- N'arrêtez pas de prendre Kaletra et ne modifiez pas sa dose quotidienne sans consulter auparavant votre médecin.
- Vous devez prendre Kaletra deux fois par jour afin que votre infection à VIH puisse être contrôlée, même si votre état de santé s'est amélioré.
- Bien respecter la prescription de Kaletra permet de réduire le risque de survenue d'une résistance à ce médicament.
- Si un effet indésirable ne vous permet pas de prendre Kaletra selon votre prescription, informez-en immédiatement votre médecin.
- Veillez à toujours disposer d'une quantité suffisante de Kaletra afin de ne pas en manquer. Si vous voyagez ou si vous devez être hospitalisé(e), assurez-vous de disposer d'une quantité suffisante de Kaletra pour pouvoir le prendre jusqu'au moment où vous pourrez vous réapprovisionner.
- Continuez à prendre Kaletra tant que votre médecin ne vous donne pas d'autres instructions.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, Kaletra peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Il peut être difficile de savoir si les effets indésirables observés sont dus à Kaletra, à l'un des autres médicaments que vous prenez simultanément ou à des complications de l'infection par le VIH.

Une augmentation du poids ainsi que des taux de lipides et de glucose dans le sang peuvent survenir au cours d'un traitement contre le VIH. Ces modifications sont en partie dues à une amélioration de votre état de santé et du mode de vie ; concernant l'augmentation des lipides sanguins, celle-ci est parfois liée aux médicaments contre le VIH. Votre médecin procèdera à des examens afin d'évaluer ces changements.

### **Les effets indésirables suivants ont été rapportés par des patients qui ont pris ce médicament.**

Vous devez prévenir rapidement votre médecin si vous éprouvez l'un des troubles ci-dessous ou tout autre symptôme. Si les troubles persistent ou s'aggravent, consultez votre médecin.

Effets indésirables **TRÈS FRÉQUENTS** (affectent plus d'1 utilisateur sur 10) :

- diarrhée ;
- nausées ;
- infection respiratoire haute.

Effets indésirables **FRÉQUENTS** (affectent 1 à 10 utilisateurs sur 100) :

- inflammation du pancréas ;
- vomissements, grossissement du ventre, douleur dans la région haute et basse de l'estomac, flatulences passagères, indigestion, perte de l'appétit, reflux douloureux de votre estomac dans votre œsophage ;
- gonflement ou inflammation de l'estomac, des intestins ou du colon ;
- augmentation du taux de cholestérol et des triglycérides (une forme de graisse) dans votre sang, pression artérielle élevée ;
- diminution de la capacité de votre corps à retenir le sucre dont diabète sucré, perte de poids ;
- faible nombre de globules rouges et de globules blancs destinés à combattre une infection ;
- éruption cutanée, eczéma, accumulation d'écailles de peau grasse ;
- étourdissement, anxiété, difficulté à dormir ;
- sensation de fatigue, manque de force et d'énergie, maux de tête dont migraine ;
- hémorroïdes ;
- inflammation du foie dont augmentation des enzymes hépatiques ;
- réactions allergiques dont oedèmes et inflammation dans la bouche ;
- rinite respiratoire basse ;
- augmentation des ganglions lymphatiques ;
- impuissance, règles anormalement abondantes ou prolongées ou absence de règles ;
- troubles musculaires comme faiblesse ou spasmes, douleur dans les articulations, les muscles et le dos ;
- lésions des nerfs périphériques ;
- sueurs nocturnes, démangeaisons, éruption cutanée dont apparition de boursouffures sur la peau, infection cutanée, inflammation de la peau ou des pores capillaires, accumulation de liquide dans les cellules ou les tissus.

### **Informations complémentaires sur les nausées, les vomissements et les maux de ventre**

Prévenez votre médecin si vous avez des nausées, des vomissements ou des maux de ventre, car ces troubles pourraient être dus à une pancréatite (inflammation du pancréas).

Effets indésirables **PEU FRÉQUENTS** (affectent de 1 à 10 utilisateurs sur 1000) :

- rêves anormaux ;
- perte ou altération du goût ;
- perte des cheveux ;
- une anomalie sur votre électrocardiogramme appelée bloc atrioventriculaire ;
- plaque se déposant à l'intérieur de vos artères qui peut entraîner une attaque cardiaque ou un accident vasculaire cérébral ;
- inflammation des vaisseaux sanguins et des capillaires ;
- inflammation du conduit biliaire ;
- agitation incontrôlée de votre corps ;
- constipation ;
- inflammation d'une veine profonde due à un caillot de sang ;
- sécheresse de la bouche ;
- défécation involontaire ;
- inflammation de la première partie du petit intestin juste après l'estomac, lésion ou ulcère du tractus digestif, saignement intestinal ou rectal ;
- globules rouges dans les urines ;
- dépôt de graisse dans le foie, augmentation du volume du foie ;
- non fonctionnement des testicules ;
- apparition de symptômes liés à une infection latente dans votre corps (syndrome de reconstitution immunitaire) ;
- augmentation de l'appétit ;
- taux anormalement élevé de bilirubine (pigment produit lors de la dégradation des globules rouges) dans le sang ;

- diminution du désir sexuel ;
- inflammation du rein ;
- destruction osseuse due à une faible irrigation sanguine régionale ;
- désions buccales ou ulcérations, inflammation de l'intestin ou de l'estomac ;
- insuffisance rénale ;
- destruction des fibres musculaires avec libération du contenu des fibres musculaires (myoglobine) dans le sang ;
- un bruit dans une oreille ou les deux, par exemple un bourdonnement, un tintement ou un sifflement ;
- tremblements ;
- fermeture anormale de l'une des valves de votre cœur (valve tricuspide) ;
- vertiges ;
- trouble oculaire, vision anormale ;
- gain de poids.

D'autres effets indésirables ont été rapportés avec Kaletra : coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux (ictère), éruption cutanée bulleuse sévère ou mettant en jeu le pronostic vital (syndrome de Stevens-Johnson et érythème multiforme). La fréquence de survenue de ces effets indésirables est inconnue.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### **5. Comment conserver Kaletra ?**

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas Kaletra après la date de péremption indiquée sur le flacon. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

### **Comment conserver Kaletra et pendant combien de temps ?**

- A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
- Pendant l'utilisation : si la solution buvable est placée en dehors du réfrigérateur, ne pas la conserver au-dessus de 25°C et ne plus l'utiliser après 42 jours (6 semaines). Il est conseillé d'inscrire la date de sortie du réfrigérateur sur le flacon.
- Eviter l'exposition à une chaleur excessive.
- Il est important de conserver Kaletra dans le flacon d'origine. Ne pas le transférer dans aucun autre conditionnement.

### **Comment jeter les flacons inutilisés de Kaletra ?**

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.



## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Kaletra

Les substances actives sont le lopinavir et le ritonavir.

Chaque ml de solution buvable Kaletra contient 80 mg de lopinavir et 20 mg de ritonavir.

Les autres composants sont :

alcool, sirop de maïs à haute concentration en fructose, propylène glycol, eau purifiée, glycérol, povidone, arôme Magnasweet-110 (mélange de monoammonium glycyrrhizinate et de glycérol), arôme vanille (contenant acide p-hydroxybenzoïque, p-hydroxybenzaldéhyde, acide vanillique, vanilline, tournesol, éthyl vanilline), huile de ricin polyoxyl 40 hydrogénée, arôme barbe à papa (contenant éthyl maltol, éthyl vanilline, acétoïne, dihydrocoumarines, propylène glycol), acésulfame de potassium, saccharinate de sodium, chlorure de sodium, huile de menthe, citrate de sodium, acide citrique, menthol.

### Qu'est-ce que Kaletra et contenu de l'emballage extérieur

Kaletra solution buvable est présenté en flacons ambrés multi-doses de 60 ml. Chaque ml de solution buvable Kaletra contient 80 mg de lopinavir et 20 mg de ritonavir.

Chaque boîte contient 5 flacons de 60 ml de solution buvable (300 ml).

### Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :

AbbVie Ltd, Maidenhead, SL6 4UB Royaume-Uni

### Fabricants :

Aesica Queenborough Ltd, Queenborough, Kent ME11 5EL, Royaume-Uni

AbbVie Logistics B.V., Zuiderzeelaan 53, 8017 JV Zwolle, Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA

Tél/Tel: +32 10 477811

#### **Lietuva**

AbbVie UAB

Tel: +370 5 205 3023

#### **България**

АБВИ ЕООД

Тел.: +359 2 90 30 430

#### **Luxembourg/Luxemburg**

AbbVie SA

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 10 477811

#### **Česká republika**

AbbVie s.r.o.

Tel: +420 233 098 111

#### **Magyarország**

AbbVie Kft.

Tel.: +36 1 455 8600

#### **Danmark**

AbbVie A/S

Tlf: +45 72 30-20-28

#### **Malta**

V.J.Salomone Pharma Limited

Tel: +356 22983201

#### **Deutschland**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)

Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

#### **Nederland**

AbbVie B.V.

Tel: +31 (0)88 322 2843

**Eesti**

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal  
Tel: +372 6231011

**Ελλάδα**

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 214 4165 555

**España**

AbbVie Spain, S.L.U.  
Tel: +34 9 1 384 0910

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

**Hrvatska**

AbbVie d.o.o.  
Tel: +385 (0)1 5625 501

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

AbbVie S.r.l.  
Tel: +39 06 928921

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd  
Τηλ: +357 22 34 74 40

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

AbbVie Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 372 78 00

**Portugal**

AbbVie, Lda.  
Tel: +351 (0)21 1908400

**România**

AbbVie S.R.L.  
Tel: +40 21 529 30 35

**Slovenija**

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.  
Tel: +386 (1)32 08 060

**Slovenská republika**

AbbVie s.r.o.  
Tel: +421 2 5050 0777

**Suomi/Finland**

AbbVie Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 2411 200

**Sverige**

AbbVie AB  
Tel: +46 (0)8 684 44 600

**United Kingdom**

AbbVie Ltd  
Tel: +44 (0)1628 561090

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est [MM/AAAA]**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.