

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr KALETRA®
lopinavir/ritonavir

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

Pr KALETRA®
lopinavir/ritonavir

Solution buvable à 80/20 mg/mL

Inhibiteur de la protéase du virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

® Marque de commerce déposée

Laboratoires Abbott, Limitée
8401, route Transcanadienne
Saint-Laurent (Québec) Canada H4S 1Z1

Date de préparation :
le 9 mars 2001

Date de la dernière révision :
le 3 juin 2010

Date de révision :
le 9 août 2010

N° de contrôle : 133239

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
EFFETS SECONDAIRES	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	29
SURDOSAGE	35
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	36
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	47
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	48
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	49
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	49
ÉTUDES CLINIQUES	51
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	70
TOXICOLOGIE	76
RÉFÉRENCES	82
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT	83
^{Pt} KALETRA [®] , comprimés.....	83
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT	89
^{Pt} KALETRA [®] , solution buvable.....	89

Pr KALETRA®

(lopinavir/ritonavir)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimés enrobés – 100 mg/25 mg, 200 mg/50 mg	monolaurate de sorbitane
	Solution buvable – 80/20 mg/mL	alcool, fructose, huile de ricin hydrogénée polyoxyl-40 et propylène glycol
		<i>La liste complète des ingrédients non médicinaux figure à la rubrique FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

DESCRIPTION

KALETRA (lopinavir/ritonavir) est composé d'une association de lopinavir et de ritonavir. Le lopinavir est un inhibiteur de la protéase (IP) du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Le ritonavir inhibe le métabolisme du lopinavir, qui est dépendant de la CYP3A, ce qui a pour effet d'augmenter les concentrations plasmatiques du lopinavir.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

KALETRA (lopinavir/ritonavir) est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux lorsque l'instauration d'un tel traitement est justifiée pour :

- le traitement de l'infection par le VIH.

Cette indication se fonde sur l'analyse des taux plasmatiques d'ARN viral et des taux de cellules CD₄ obtenus dans le cadre d'études comparatives de 48 semaines et d'études non comparatives de moins grande envergure évaluant plusieurs doses de KALETRA sur 144 à 360 semaines. À l'heure actuelle, il n'existe aucune donnée provenant d'études comparatives relativement à l'effet de KALETRA sur l'évolution clinique de l'infection par le VIH. KALETRA n'a été étudié que chez un nombre limité de patients âgés de 6 mois à 2 ans. Il

n'existe aucune donnée sur les patients de moins de 6 mois.

On ne dispose pas de données suffisantes pour appuyer l'administration de KALETRA une fois par jour chez les adultes porteurs de trois mutations associées à la résistance aux IP ou plus (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Gériatrie (personnes \geq 65 ans) :

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

Pédiatrie (enfants de 6 mois à 18 ans) :

L'innocuité et le comportement pharmacocinétique de KALETRA n'ont pas été établis chez les enfants de moins de 6 mois. Dans le cadre d'une étude clinique menée chez des enfants de 6 mois à 12 ans infectés par le VIH, les effets secondaires observés se sont révélés comparables à ceux notés chez les patients adultes. Des études cliniques évaluant l'activité antivirale de KALETRA chez l'enfant sont actuellement en cours (voir **ÉTUDES CLINIQUES, Résultats des études, Emploi chez l'enfant**). KALETRA ne doit pas être administré une fois par jour à des enfants de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

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

Tableau 1 Médicaments contre-indiqués avec KALETRA

Classe thérapeutique	Médicaments de cette classe dont l'emploi est contre-indiqué avec KALETRA	Commentaires cliniques
Antihistaminiques	astémizole ¹ , terféndine ¹	CONTRE-INDIQUÉS vu le risque de réactions graves et (ou) pouvant mettre la vie du patient en danger, comme les arythmies.
Antimycobactériens	rifampine	CONTRE-INDIQUÉE vu le risque d'entraîner une baisse de la réponse virologique, voire une résistance à KALETRA, à la classe des IP ou aux autres antirétroviraux administrés en concomitance (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique, Effet des médicaments administrés en concomitance sur le lopinavir, Tableau 32 , Rifampine).
Dérivés de l'ergot	dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine	CONTRE-INDIQUÉES vu le risque de réactions graves et (ou) pouvant mettre la vie du patient en danger, comme l'intoxication aiguë par l'ergot se caractérisant par des vasospasmes périphériques et l'ischémie des extrémités et d'autres tissus.
Modificateurs de la motilité gastro-intestinale	cisapride ¹	CONTRE-INDIQUÉ vu le risque de réactions graves et (ou) pouvant mettre la vie du patient en danger, comme les arythmies.
Produits à base de plantes médicinales	millepertuis (herbe de Saint-Jean ou <i>Hypericum perforatum</i>)	CONTRE-INDIQUÉ vu le risque d'entraîner une baisse de la réponse virologique, voire une résistance à KALETRA ou à la classe des IP (voir aussi INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-plante médicinale).
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	lovastatine, simvastatine	CONTRE-INDIQUÉES vu le risque de réactions graves, notamment de myopathie, dont la rhabdomyolyse (voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS ; et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicamenteuses pouvant entraîner des conséquences graves).
Agoniste des récepteurs bêta-adrénergiques à longue durée d'action	salmétérol	CONTRE-INDIQUÉ vu le risque accru d'effets secondaires cardiovasculaires associés au salmétérol.
Neuroleptiques	pimozide	CONTRE-INDIQUÉ vu le risque de réactions graves et (ou) pouvant mettre la vie

Tableau 1 Médicaments contre-indiqués avec KALETRA

Classe thérapeutique	Médicaments de cette classe dont l'emploi est contre-indiqué avec KALETRA	Commentaires cliniques
Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5)	sildénafil (Revatio [®]), uniquement lorsqu'il est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire), vardénafil	du patient en danger, comme les arythmies. CONTRE-INDIQUÉS vu le risque accru d'effets secondaires associés aux inhibiteurs de la PDE5, notamment hypotension, syncope, troubles visuels et priapisme. Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 7 , pour l'administration du sildénafil chez les patients présentant une dysfonction érectile.
Sédatifs/hypnotiques	midazolam, triazolam	CONTRE-INDIQUÉS vu le risque de réactions graves et (ou) pouvant mettre la vie du patient en danger, telles la dépression respiratoire ou la prolongation ou l'augmentation de la sédation.

1 Ces produits ne sont pas commercialisés au Canada.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions impératives

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

Généralités

L'association lopinavir/ritonavir est un inhibiteur de la CYP3A et peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments qui sont principalement métabolisés par la CYP3A. Les médicaments qui sont fortement métabolisés par la CYP3A et qui subissent un métabolisme de premier passage important semblent les plus susceptibles de présenter une augmentation marquée de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique-temps (> 3 fois) lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec KALETRA. Par conséquent, l'administration de KALETRA est contre-indiquée en concomitance avec des médicaments dont la clairance dépend largement de la CYP3A et dont l'élévation des concentrations plasmatiques est associée à des manifestations graves et (ou) pouvant mettre la vie du patient en danger. L'administration de KALETRA en concomitance avec d'autres substrats de la CYP3A peut nécessiter un

ajustement posologique ou une surveillance accrue. De plus, KALETRA induit la glucuronidation (voir **CONTRE-INDICATIONS, Tableau 1**; et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 7**; et **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Tableau 33**).

La présence de fructose dans la solution buvable KALETRA peut ne pas convenir aux personnes qui présentent une intolérance héréditaire au fructose (voir **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**).

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

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

Carcinogénèse et mutagenèse

Pour un bref exposé sur les études précliniques effectuées sur les animaux, voir **TOXICOLOGIE, Mutagénicité et carcinogénicité**.

Appareil cardiovasculaire

Allongement de l'intervalle PR

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

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

sur l'électrocardiogramme).

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

Diabète sucré et hyperglycémie

Au cours de la surveillance postcommercialisation, on a signalé l'apparition de nouveaux cas de diabète sucré, l'exacerbation d'un diabète sucré existant ainsi que l'hyperglycémie chez des patients infectés par le VIH-1 qui recevaient un traitement par les IP. Chez certains patients, on a dû instaurer un traitement à l'insuline ou aux hypoglycémisants oraux, ou encore en modifier la dose. Dans certains cas, on a observé une acidocétose diabétique. L'hyperglycémie a persisté chez certains patients dont le traitement par les IP a été interrompu. Comme ces effets ont été signalés de façon volontaire dans le cadre de la pratique clinique, il n'est pas possible d'en estimer la fréquence, ni d'établir un lien de causalité avec le traitement par les IP.

Redistribution des graisses

On a observé, chez des patients recevant un traitement antirétroviral, une redistribution ou une accumulation des graisses corporelles, y compris une obésité au niveau de la taille, une augmentation des graisses dorsocervicales (bosse de bison), une fonte des graisses en périphérie et au visage, un grossissement des seins ainsi qu'une apparence cushingoïde. On ignore, pour le moment, le mécanisme de cette redistribution ainsi que ses conséquences à long terme. Aucun lien de causalité n'a été établi.

Système hématopoïétique

On a signalé une augmentation des saignements, y compris des hématomes cutanés et des hémarthroses spontanées, chez des hémophiles de types A et B traités par des IP. Chez certains patients, on a donné un supplément de facteur VIII. Dans plus de la moitié des cas signalés, on a soit poursuivi, soit repris le traitement avec les IP. On n'a pas pu prouver l'existence d'un lien de causalité entre ces saignements et l'administration d'IP. Toutefois, il convient de surveiller étroitement la fréquence des saignements chez les patients recevant KALETRA.

Foie/voies biliaires/pancréas

Foie

KALETRA est principalement métabolisé par le foie; il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre ce médicament à des insuffisants hépatiques. KALETRA n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave. Selon les données pharmacocinétiques, il pourrait y avoir une augmentation des concentrations plasmatiques de lopinavir d'environ 30 % de même qu'une diminution de la liaison du médicament aux protéines plasmatiques chez les patients atteints d'une infection concomitante par le VIH et le virus de l'hépatite C (VHC) et présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir **ACTION ET**

PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique). Le risque d'élévation du taux de transaminases ou de décompensation hépatique associé à l'emploi de KALETRA peut être plus grand chez les patients atteints d'une hépatite B ou C sous-jacente, de même que chez ceux qui présentent déjà une augmentation marquée du taux de transaminases avant le traitement. Des rapports postcommercialisation ont fait état de cas de dysfonctionnement hépatique et même de mortalité. Ces derniers sont survenus généralement chez des patients dont l'infection par le VIH était à un stade avancé et qui prenaient de nombreux médicaments simultanément pour traiter une hépatite chronique ou une cirrhose sous-jacente. Aucun lien de causalité avec le traitement par KALETRA n'a pu être établi. On doit surveiller de plus près les taux d'aspartate-aminotransférase (AST) et d'alanine-aminotransférase (ALT) chez ces patients, particulièrement durant les premiers mois du traitement par KALETRA.

Pancréas

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

Système immunitaire

Reconstitution immunitaire

On a signalé des cas de syndrome de reconstitution immunitaire chez des patients recevant un traitement antirétroviral d'association comprenant KALETRA. Au cours de la phase initiale du traitement, il est possible que les patients qui répondent au traitement antirétroviral présentent une réponse inflammatoire à une infection opportuniste indolente ou résiduelle (comme une infection à complexe *Mycobacterium avium*, une infection à cytomégalovirus, une pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* ou une tuberculose), qui peut commander une évaluation et un traitement plus poussés.

Sensibilité/Résistance

Résistance/Résistance croisée

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

PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Résistance et Résistance croisée).

Populations particulières

Femmes enceintes

Aucune étude convenable et rigoureuse n'a été menée chez la femme enceinte. Ainsi, KALETRA ne doit être employé durant la grossesse que si les bienfaits possibles l'emportent sur les risques encourus par le fœtus. Aucune malformation liée au traitement n'a été notée lors de l'administration concomitante de lopinavir et de ritonavir à des rates ou à des lapines gravides. Chez le rat, des effets toxiques sur le développement embryonnaire et fœtal se sont manifestés aux doses s'étant révélées toxiques pour la mère (voir TOXICOLOGIE, Reproduction et tératologie, Reproduction).

Registre des femmes enceintes recevant des antirétroviraux

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

Femmes qui allaitent

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

Enfants (de 6 mois à 18 ans)

Pour un bref exposé à ce sujet, voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.**

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Pour un bref exposé à ce sujet, voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.**

Surveillance et épreuves de laboratoire

Hyperlipidémie

L'administration de KALETRA a entraîné des augmentations importantes des taux de triglycérides et de cholestérol total (voir **EFFETS SECONDAIRES, Anomalies des paramètres sanguins et de la biochimie du sang, Tableaux 4 et 5**). Des analyses des triglycérides et du cholestérol doivent être effectuées avant d'instaurer un traitement par KALETRA et à intervalles réguliers durant le traitement. On doit traiter ces anomalies lipidiques de façon appropriée sur le plan clinique. Voir le **tableau 7** pour obtenir plus d'information sur

les interactions médicamenteuses possibles entre KALETRA et les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.

EFFETS SECONDAIRES

Effets secondaires du médicament durant les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets secondaires qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets secondaires à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Aperçu des effets secondaires du médicament

Effets secondaires survenus pendant le traitement

Adultes

On a étudié l'administration de KALETRA (lopinavir/ritonavir) comme traitement d'association avec d'autres agents chez 2 154 patients dans le cadre d'études cliniques de phases I et II et de phase III. Les effets secondaires les plus courants liés à KALETRA ont été la diarrhée d'intensité généralement légère ou modérée, les nausées, les douleurs abdominales, l'asthénie, les vomissements, les céphalées et la dyspepsie. L'incidence de la diarrhée associée à l'administration de KALETRA en capsules une fois par jour était supérieure à celle associée à l'administration de KALETRA en capsules deux fois par jour dans l'étude III (voir le **tableau 2**).

Le **tableau 2** présente les effets secondaires médicamenteux d'intensité modérée ou grave survenus chez $\geq 2\%$ des patients recevant KALETRA en concomitance avec d'autres agents pendant des périodes atteignant 48 semaines (phase III) et 360 semaines (phases I et II). Pour obtenir de plus amples renseignements sur les effets secondaires déjà signalés ou potentiellement graves, veuillez consulter la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

Le **tableau 3** montre les pourcentages de patients ayant présenté des effets secondaires d'intensité modérée ou grave durant le traitement (effets choisis signalés chez $\geq 2\%$ des patients adultes ayant déjà reçu un traitement par les IP). L'incidence de la diarrhée pendant 48 semaines de traitement était similaire pour KALETRA en comprimés administré une fois par jour et KALETRA en comprimés administré deux fois par jour dans l'étude XI.

Enfants

KALETRA a été étudié chez 100 enfants âgés de 6 mois à 12 ans; les effets secondaires observés dans le cadre d'une étude clinique étaient comparables à ceux qu'ont présentés les patients adultes.

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

Tableau 2 Pourcentage de patients ayant présenté des effets secondaires d'intensité modérée ou grave durant le traitement¹ (effets choisis signalés chez ≥ 2 % des patients adultes n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux)

	Étude I (48 semaines)		Étude III (48 semaines)		Étude II (360 semaines)	Étude XI (48 semaines)	
	KALETRA en capsules 400/100 mg 2 f.p.j. + d4T + 3TC (n = 326)	nelfinavir 750 mg 3 f.p.j. + d4T + 3TC (n = 327)	KALETRA en capsules 800/200 mg 1 f.p.j. + TDF + FTC (n = 115)	KALETRA en capsules 400/100 mg 2 f.p.j. + TDF + FTC (n = 75)	KALETRA en capsules 2 f.p.j. ² + d4T + 3TC (n = 100)	KALETRA en comprimés ³ 800/200 mg 1 f.p.j. + TDF + FTC (n = 333)	KALETRA en comprimés ³ 400/100 mg 2 f.p.j. + TDF + FTC (n = 331)
Troubles endocriniens							
Hypogonadisme (chez l'homme)	0 %	0 %	0 %	0 %	2 %	0 %	0 %
Troubles gastro-intestinaux							
Diarrhée	16 %	17 %	16 %	5 %	28 %	17 %	15 %
Nausées	7 %	5 %	9 %	8 %	16 %	7 %	5 %
Vomissements	2 %	2 %	3 %	4 %	6 %	3 %	4 %
Douleurs abdominales	4 %	3 %	3 %	3 %	11 %	1 %	1 %
Dyspepsie	2 %	< 1 %	0 %	1 %	6 %	0 %	0 %
Flatulences	2 %	1 %	2 %	1 %	4 %	1 %	1 %
Distension abdominale	< 1 %	1 %	1 %	0 %	4 %	< 1 %	< 1 %
Selles anormales	0 %	< 1 %	0 %	0 %	8 %	0 %	0 %
Troubles généraux et réactions au point d'administration							
Asthénie	4 %	3 %	0 %	0 %	9 %	< 1 %	< 1 %
Douleur	1 %	0 %	0 %	0 %	3 %	0 %	0 %
Infections et infestations							
Bronchite	0 %	0 %	0 %	0 %	2 %	0 %	< 1 %

Investigations

	Étude I (48 semaines)		Étude III (48 semaines)		Étude II (360 semaines)	Étude XI (48 semaines)	
	KALETRA en capsules 400/100 mg 2 f.p.j. + d4T + 3TC (n = 326)	nelfinavir 750 mg 3 f.p.j. + d4T + 3TC (n = 327)	KALETRA en capsules 800/200 mg 1 f.p.j. + TDF + FTC (n = 115)	KALETRA en capsules 400/100 mg 2 f.p.j. + TDF + FTC (n = 75)	KALETRA en capsules 2 f.p.j. ² + d4T + 3TC (n = 100)	KALETRA en comprimés ³ 800/200 mg 1 f.p.j. + TDF + FTC (n = 333)	KALETRA en comprimés ³ 400/100 mg 2 f.p.j. + TDF + FTC (n = 331)
Perte pondérale	1 %	< 1 %	0 %	0 %	2 %	0 %	< 1 %
Troubles du métabolisme et de la nutrition							
Anorexie	1 %	< 1 %	1 %	1 %	2 %	< 1 %	1 %
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif							
Myalgie	1 %	1 %	0 %	0 %	2 %	0 %	0 %
Troubles du système nerveux							
Céphalées	2 %	2 %	3 %	3 %	6 %	2 %	1 %
Paresthésie	1 %	1 %	0 %	0 %	2 %	0 %	0 %
Troubles psychiatriques							
Insomnie	2 %	1 %	0 %	0 %	3 %	1 %	0 %
Dépression	1 %	2 %	1 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Baisse de la libido	< 1 %	< 1 %	0 %	1 %	2 %	0 %	< 1 %
Troubles du système reproducteur et affections mammaires							
Aménorrhée	0 %	0 %	5 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané							
Lipodystrophie acquise	1 %	1 %	0 %	0 %	12 %	0 %	0 %
Éruption cutanée	1 %	2 %	1 %	0 %	5 %	< 1 %	1 %
Troubles vasculaires							
Vasodilatation	0 %	0 %	0 %	0 %	3 %	0 %	0 %

1. Comprend les effets secondaires ayant un lien possible ou probable avec le médicament à l'étude.
2. Comprend les données sur les effets secondaires obtenues chez les patients du groupe I (200/100 mg 2 f.p.j. [n = 16] et 400/100 mg 2 f.p.j. seulement [n = 16]) et du groupe II (400/100 mg 2 f.p.j. [n = 35] et 400/200 mg 2 f.p.j. [n = 33]). Dans le groupe II, le taux de survenue de nausées d'intensité modérée à grave ayant un lien possible ou probable avec KALETRA était supérieur dans le groupe 400/200 mg que dans le groupe 400/100 mg.
3. Pendant les huit premières semaines de l'étude, 166 et 165 patients ont reçu KALETRA en capsules 1 f.p.j. ou 2 f.p.j., respectivement. Après cette période, tous les patients ont reçu KALETRA en comprimés.

Définitions : f.p.j. = fois par jour; d4T = stavudine; 3TC = lamivudine; FTC = emtricitabine; TDF = ténofovir DF

Tableau 3 Pourcentage de patients ayant présenté des effets secondaires d'intensité modérée ou grave durant le traitement¹ (effets choisis signalés chez ≥ 2 % des patients adultes ayant déjà reçu un traitement par les IP)

	Étude IV (48 semaines)		Études VII ² et V ³ (84 à 144 semaines)	Étude XII (48 semaines)	
	KALETRA en capsules 400/100 mg 2 f.p.j. + NVP + INTI* (n = 148)	IP choisi(s) par le chercheur + NVP + INTI* (n = 140)	KALETRA en capsules 2 f.p.j. + INNTI + INTI* (n = 127)	KALETRA en comprimés 800/200 mg 1 f.p.j. + INTI* (n = 300)	KALETRA en comprimés 400/100 mg 2 f.p.j. + INTI* (n = 299)
Troubles gastro-intestinaux					
Diarrhée	7 %	9 %	23 %	14 %	11 %
Nausées	7 %	16 %	5 %	3 %	7 %
Vomissements	4 %	12 %	2 %	2 %	3 %
Douleurs abdominales	2 %	2 %	4 %	2 %	< 1 %
Douleurs abdominales hautes	s.o.	s.o.	s.o.	1 %	2 %
Flatulences	1 %	2 %	2 %	1 %	1 %
Dysphagie	2 %	1 %	0 %	0 %	0 %
Selles anormales	0 %	0 %	2 %	0 %	0 %
Troubles généraux et réactions au point d'administration					
Asthénie	3 %	6 %	9 %	< 1 %	< 1 %
Pyrexie	2 %	1 %	2 %	0 %	< 1 %
Douleur	0 %	0 %	4 %	0 %	0 %
Frissons	2 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Investigations					
Perte pondérale	0 %	1 %	3 %	< 1 %	< 1 %
Troubles du métabolisme et de la nutrition					
Anorexie	1 %	3 %	0 %	0 %	1 %
Troubles du système nerveux					
Céphalées	2 %	3 %	2 %	< 1 %	0 %
Paresthésie	0 %	1 %	2 %	0 %	0 %
Troubles psychiatriques					
Dépression	1 %	2 %	3 %	< 1 %	0 %
Insomnie	0 %	2 %	2 %	0 %	< 1 %
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané					
Lipodystrophie acquise	1 %	1 %	6 %	1 %	1 %

	Étude IV (48 semaines)		Études VII ² et V ³ (84 à 144 semaines)	Étude XII (48 semaines)	
	KALETRA en capsules 400/100 mg 2 f.p.j. + NVP + INTI*	IP choisi(s) par le chercheur + NVP + INTI*	KALETRA en capsules 2 f.p.j. + INNTI + INTI*	KALETRA en comprimés 800/200 mg 1 f.p.j. + INTI*	KALETRA en comprimés 400/100 mg 2 f.p.j. + INTI*
	(n = 148)	(n = 140)	(n = 127)	(n = 300)	(n = 299)
Éruption cutanée	2 %	1 %	2 %	0 %	0 %
Troubles vasculaires					
Hypertension	0 %	0 %	2 %	0 %	0 %
<p>1. Comprend les effets secondaires ayant un lien possible ou probable avec le médicament à l'étude.</p> <p>2. Comprend les données sur les effets secondaires obtenues chez les patients recevant des doses de 400/100 mg 2 f.p.j. (n = 29) ou de 533/133 mg 2 f.p.j. (n = 28) pendant 84 semaines. Les patients ont reçu KALETRA en concomitance avec des INTI et de l'éfavirenz.</p> <p>3. Comprend les données sur les effets secondaires obtenues chez les patients recevant des doses de 400/100 mg 2 f.p.j. (n = 36) ou de 400/200 mg 2 f.p.j. (n = 34) pendant 144 semaines. Les patients ont reçu KALETRA en concomitance avec des INTI et de la névirapine.</p> <p>2, 3. Moyenne des études VII et V; les patients des deux études ont reçu KALETRA + un INNTI + plusieurs INTI.</p> <p>Définitions : f.p.j. = fois par jour; INNTI = inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse; INTI = inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse; NVP = névirapine; IP = inhibiteur de la protéase; s.o. = sans objet</p> <p>* Plusieurs INTI étaient administrés.</p>					

Effets secondaires du médicament peu fréquents (< 2 %) durant les études

Les effets secondaires d'intensité modérée ou grave survenus chez moins de 2 % des adultes traités par KALETRA dans l'ensemble des études de phases II et III et considérés comme ayant un lien possible ou probable avec le traitement ou dont la relation avec ce dernier est inconnue sont énumérés ci-dessous par système organique.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : Anémie, leucopénie, lymphadénopathie, neutropénie et splénomégalie.

Troubles cardiaques : Angine de poitrine, fibrillation auriculaire, bloc auriculoventriculaire, hypertension, infarctus du myocarde, palpitations et insuffisance tricuspide.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : Hyperacousie, acouphène et vertiges.

Troubles endocriniens : Syndrome de Cushing et hypothyroïdie.

Troubles oculaires : Troubles oculaires et troubles de la vue.

Troubles gastro-intestinaux :	Gêne abdominale, douleurs abdominales basses, constipation, duodénite, sécheresse de la bouche, entérite, entérocolite, entérocolite hémorragique, éructations, œsophagite, incontinence fécale, trouble gastrique, ulcère gastrique, gastrite, reflux gastro-œsophagien, hémorroïdes, ulcères buccaux, pancréatite, périodontite, hémorragie rectale, maux d'estomac et stomatite.
Troubles généraux et réactions au point d'administration :	Douleur thoracique, kystes, interactions médicamenteuses, œdème, œdème périphérique, œdème facial, fatigue, hypertrophie et malaise.
Troubles hépatobiliaires :	Cholangite, cholécystite, hépatite cytolytique, stéatose hépatique, hépatite, hépatomégalie, ictère et sensibilité hépatique.
Troubles du système immunitaire :	Hypersensibilité aux médicaments, hypersensibilité et syndrome de reconstitution immunitaire.
Infections et infestations :	Infection bactérienne, bronchopneumonie, cellulite, folliculite, furoncle, gastro-entérite, grippe, otite moyenne, abcès périnéal, pharyngite, rhinite, sialadénite, sinusite et infections virales.
Investigations :	Augmentation des concentrations de médicament, diminution de la tolérance au glucose et gain pondéral.
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	Diminution de l'appétit, déshydratation, diabète sucré, dyslipidémie, hypovitaminose, augmentation de l'appétit, acidose lactique, lipomatose et obésité.
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif :	Arthralgie, arthropathie, douleurs dorsales, faiblesse musculaire, arthrose, ostéonécrose et douleurs dans les extrémités.
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris les kystes et les polypes) :	Néoplasme cutané bénin, lipome et néoplasme.
Troubles du système nerveux :	Agueusie, amnésie, ataxie, trouble de l'équilibre, infarctus cérébral, convulsions, étourdissements, dysgueusie, dyskinésie, encéphalopathie, troubles extra-pyramidaux, paralysie faciale, hypertonie, migraine, neuropathie, neuropathie périphérique, somnolence et tremblements.
Troubles psychiatriques :	Rêves inhabituels, labilité émotionnelle, agitation, anxiété, apathie, confusion, désorientation, sautes d'humeur, nervosité et troubles de la pensée.
Troubles rénaux et urinaires :	Hématurie, néphrite, néphrolithiase, trouble rénal, anomalies des urines et odeur anormale des urines.
Troubles du système	Augmentation du volume des seins, troubles éjaculatoires,

reproducteur et affections mammaires :	dysfonction érectile, gynécomastie et ménorragie.
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	Asthme, toux, dyspnée et œdème pulmonaire.
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :	Acné, alopecie, dermatite acnéiforme, dermatite allergique, dermatite exfoliative, peau sèche, eczéma, hyperhidrose, capillarite idiopathique, troubles des ongles, prurit, éruption cutanée généralisée, éruptions maculopapuleuses, séborrhée, coloration anormale de la peau, hypertrophie cutanée, vergetures, ulcères de la peau et œdème du visage.
Troubles vasculaires :	Thrombophlébite veineuse profonde, thrombose veineuse profonde, hypotension orthostatique, thrombophlébite, varices et vasculite.

Anomalies des paramètres sanguins et de la biochimie du sang

Le **tableau 4** et le **tableau 5** illustrent les pourcentages d'adultes n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux et ceux ayant déjà reçu un traitement par les IP, respectivement, qui ont présenté des anomalies des valeurs de laboratoire de grades 3 et 4 lors d'un traitement comportant KALETRA.

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

Variable	Limite	Étude I (48 semaines)		Étude III (48 semaines)		Étude II (360 semaines)	Étude XI (48 semaines)	
		KALETRA en capsules 400/100 mg 2 f.p.j. + d4T + 3TC (n = 326)	Nelfinavir 750 mg 3 f.p.j. + d4T + 3TC (n = 327)	KALETRA en capsules 800/200 mg 1 f.p.j. + TDF + FTC (n = 115)	KALETRA en capsules 400/100 mg 2 f.p.j. + TDF + FTC (n = 75)	KALETRA en capsules 2 f.p.j. ¹ + d4T + 3TC (n = 100)	KALETRA en comprimés ² 800/200 mg 1 f.p.j. + TDF + FTC (n = 333)	KALETRA en comprimés ² 400/100 mg 2 f.p.j. + TDF + FTC (n = 331)
Chimie	Supérieure							
Glucose	> 13,8 mmol/L	2 %	2 %	3 %	1 %	4 %	0 %	< 1 %
Acide urique	>0,71 mmol/L	2 %	2 %	0 %	3 %	5 %	< 1 %	1 %
AST (SGOT) ³	> 5 x LSN	2 %	4 %	5 %	3 %	10 %	1 %	2 %
ALT (SGPT) ³	> 5 x LSN	4 %	4 %	4 %	3 %	11 %	1 %	1 %
GGT	> 5 x LSN	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	10 %	s. o.	s. o.
Cholestérol total	> 7,77 mmol/L	9 %	5 %	3 %	3 %	27 %	4 %	3 %
Triglycérides	> 8,25 mmol/L	9 %	1 %	5 %	4 %	29 %	3 %	6 %
Amylase	> 2 x LSN	3 %	2 %	7 %	5 %	4 %	s. o.	s. o.
Lipase	> 2 x LSN	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	3 %	5 %

		Étude I (48 semaines)		Étude III (48 semaines)		Étude II (360 semaines)	Étude XI (48 semaines)	
Variable	Limite	KALETRA en capsules 400/100 mg 2 f.p.j. + d4T + 3TC	Nelfinavir 750 mg 3 f.p.j. + d4T + 3TC	KALETRA en capsules 800/200 mg 1 f.p.j. + TDF + FTC	KALETRA en capsules 400/100 mg 2 f.p.j. + TDF + FTC	KALETRA en capsules 2 f.p.j. ¹ + d4T + 3TC	KALETRA en comprimés ² 800/200 mg 1 f.p.j. + TDF + FTC	KALETRA en comprimés ² 400/100 mg 2 f.p.j. + TDF + FTC
Chimie	Inférieure							
Clairance de la créatinine calculée ⁴	< 50 mL/min	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	2 %	2 %
Hématologie	Inférieure							
Neutrophiles	0,75 x 10 ⁹ /L	1 %	3 %	5 %	1 %	5 %	2 %	1 %

- Comprend les données sur les effets secondaires obtenues chez les patients du groupe I (200/100 mg 2 f.p.j. [n = 16] et 400/100 mg 2 f.p.j. seulement [n = 16]) et du groupe II (400/100 mg 2 f.p.j. [n = 35] et 400/200 mg 2 f.p.j. [n = 33]). Dans le groupe II, le taux de survenue de nausées d'intensité modérée à grave ayant un lien possible ou probable avec KALETRA était supérieur dans le groupe 400/200 mg que dans le groupe 400/100 mg.
- Pendant les huit premières semaines de l'étude, 166 et 165 patients ont reçu KALETRA en capsules 1 f.p.j. ou 2 f.p.j., respectivement. Après cette période, tous les patients ont reçu KALETRA en comprimés.
- Le critère pour l'étude XI était des taux d'AST et d'ALT > 5 x LSN.
- La formule de Cockcroft-Gault a été utilisée pour calculer la clairance de la créatinine.

Définitions : f.p.j. = fois par jour; d4T = stavudine; 3TC = lamivudine; FTC = emtricitabine; TDF = ténofovir DF; LSN = limite supérieure de la normale; s. o. = sans objet; ALT (SGPT) = alanine amino-transférase (serum glutamic-pyruvic transaminase); AST (SGOT) = aspartate amino-transférase (serum glutamic-oxaloacetic transaminase); GGT = gamma-glutamyl transpeptidase.

Tableau 5 Anomalies des valeurs de laboratoire de grades 3 et 4 signalées chez ≥ 2 % des patients adultes ayant déjà reçu un traitement par les IP

		Étude IV (48 semaines)		Études VII ¹ et V ² (84 à 144 semaines)	Étude XII (48 semaines)	
Variable	Limite	KALETRA en capsules 400/100 mg 2 f.p.j. + NVP + INTI* (n = 148)	IP choisi(s) par le chercheur + NVP + INTI* (n = 140)	KALETRA en capsules 2 f.p.j. + INNTI + INTI* (n = 127)	KALETRA en comprimés 800/200 mg 1 f.p.j. + INTI* (n = 300)	KALETRA en comprimés 400/100 mg 2 f.p.j. + INTI* (n = 299)
Chimie	Supérieure					
Glucose	> 13,8 mmol/L	1 %	2 %	5 %	2 %	2 %
Bilirubine totale	> 59,9 micromol/L	1 %	3 %	1 %	1 %	1 %
AST (SGOT) ³	> 5 x LSN	5 %	11 %	8 %	3 %	2 %
ALT (SGPT) ³	> 5 x LSN	6 %	13 %	10 %	2 %	2 %
GGT	> 5 x LSN	s.o.	s.o.	29 %	s.o.	s.o.
Cholestérol total	> 7,77 mmol/L	20 %	21 %	39 %	6 %	7 %
Triglycérides	> 8,25 mmol/L	25 %	21 %	36 %	5 %	6 %
Amylase	> 2 x LSN	4 %	8 %	8 %	4 %	4 %

Lipase	> 2 x LSN	s.o.	s.o.	s.o.	4 %	1 %
Créatinine phosphokinase	> 4 x LSN	s.o.	s.o.	s.o.	4 %	5 %
Chimie	Inférieure					
Clairance de la créatinine calculée ⁴	< 50 mL/min	s.o.	s.o.	s.o.	3 %	3 %
Phosphore inorganique	< 0,48 mmol/L	1 %	0 %	2 %	1 %	< 1 %
Hématologie	Inférieure					
Neutrophiles	0,75 x 10 ⁹ /L	1 %	2 %	4 %	3 %	4 %
Hémoglobine	< 80 g/L	1 %	1 %	1 %	1 %	2 %

1. Comprend les valeurs de laboratoire obtenues chez les patients recevant des doses de 400/100 mg en capsules 2 f.p.j. (n = 29) ou de 533/133 mg en capsules 2 f.p.j. (n = 28) pendant 84 semaines. Les patients ont reçu KALETRA en capsules en concomitance avec des INTI et de l'éfavirenz.
2. Comprend les valeurs de laboratoire obtenues chez les patients recevant des doses de 400/100 mg en capsules 2 f.p.j. (n = 36) ou de 400/200 mg en capsules 2 f.p.j. (n = 34) pendant 144 semaines. Les patients ont reçu KALETRA en capsules en concomitance avec des INTI et de la névirapine.
3. Les critères pour l'étude XII était > 5 x LSN (AST/ALT).
4. La formule de Cockcroft-Gault a été utilisée pour calculer la clairance de la créatinine.

Définitions : f.p.j. = fois par jour; INTI = inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse; INNTI = inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse; NVP = névirapine; IP = inhibiteur de la protéase; LSN = limite supérieure de la normale; s. o. = sans objet; ALT (SGPT) = alanine aminotransférase (serum glutamic-pyruvic transaminase); AST (SGOT) = aspartate amino-transférase (serum glutamic-oxaloacetic transaminase); GGT = gamma-glutamyl transpeptidase.

* Plusieurs INTI étaient administrés.

Le **tableau 6** illustre les pourcentages d'enfants ayant présenté des anomalies des valeurs de laboratoire de grades 3 et 4 lors d'un traitement comportant KALETRA.

Tableau 6 Anomalies des valeurs de laboratoire de grades 3 et 4 signalées chez ≥ 2 % des enfants traités

Variable	Limite	KALETRA en solution buvable 2 f.p.j. ¹ + INTI* (n = 100)
Chimie	Supérieure	
Sodium	> 149 mmol/L	3 %
Bilirubine totale	> 2,9 x LSN	4 %
AST (SGOT)	> 180 U/L	8 %
ALT (SGPT)	> 215 U/L	7 %
Cholestérol total	> 7,77 mmol/L	4 %
Amylase	> 2,5 x LSN	6 %
Chimie	Inférieure	
Sodium	< 130 mmol/L	3 %
Calcium	< 1,75 mmol/dL	2 %
Hématologie	Inférieure	
Hémoglobine	< 70 g/L	2 %
Numération plaquettaire	< 50 x 10 ⁹ /L	4 %
Neutrophiles	< 0,40 x 10 ⁹ /L	2 %

1. Comprend les valeurs de laboratoire obtenues chez les patients recevant les doses de 230/57,5 mg/m² (n = 49) et de 300/75 mg/m² (n = 51).

Définitions : f.p.j. = fois par jour; INTI = inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse; LSN = limite supérieure de la normale; ALT (SGPT) = alanine aminotransférase (serum glutamic-pyruvic transaminase); AST (SGOT) = aspartate amino-transférase (serum glutamic-oxaloacetic transaminase).

* Plusieurs INTI étaient administrés.

Effets secondaires du médicament signalés après la commercialisation

Des cas d'hépatite ont été rapportés chez des patients qui prenaient KALETRA.

Au cours de la surveillance postcommercialisation, on a signalé l'apparition de nouveaux cas de diabète sucré, l'exacerbation d'un diabète sucré existant ainsi que l'hyperglycémie chez des patients infectés par le VIH qui recevaient un traitement par les IP. Chez certains, on a dû instaurer un traitement à l'insuline ou aux hypoglycémifiants oraux, ou encore en modifier la dose.

Des cas de nécrolyse épidermique toxique, de syndrome de Stevens-Johnson et d'érythème polymorphe ont été signalés.

On a également signalé des cas de bradyarythmie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses pouvant entraîner des conséquences graves

- **Analgésiques** (fentanyl) : Il est recommandé de surveiller étroitement les effets thérapeutiques et secondaires (y compris la dépression respiratoire) lorsque KALETRA est administré en concomitance avec le fentanyl (notamment sous forme de préparation transdermique, transmucoale ou à libération prolongée).
- **Antihistaminiques** (astémizole*, terféndine*) : **CONTRE-INDIQUÉS** vu le risque de réactions graves et (ou) pouvant mettre la vie du patient en danger, comme les arythmies.
- **Antimycobactérien** (rifampine) : **CONTRE-INDIQUÉE** vu le risque d'entraîner une baisse de la réponse virologique, voire une résistance à KALETRA (lopinavir/ritonavir), à la classe des inhibiteurs de la protéase ou aux autres antirétroviraux administrés en concomitance. KALETRA ne doit pas être administré avec la rifampine.
- **Dérivés de l'ergot** (dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine) : **CONTRE-INDIQUÉES** vu le risque de réactions graves et (ou) pouvant mettre la vie du patient en danger, comme l'intoxication aiguë par l'ergot se caractérisant par des vasospasmes périphériques et l'ischémie des extrémités et d'autres tissus.
- **Modificateur de la motilité gastro-intestinale** (cisapride*) : **CONTRE-INDIQUÉ** vu le risque de réactions graves et (ou) pouvant mettre la vie du patient en danger, comme les arythmies.
- **Produits à base de plantes médicinales** (millepertuis ou herbe de Saint-Jean) : **CONTRE-INDIQUÉ** vu le risque d'entraîner une baisse de la réponse virologique, voire une résistance à KALETRA ou à la classe des IP.
- **Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase** (lovastatine, simvastatine) : **CONTRE-INDIQUÉES** vu le risque de réactions graves, notamment de myopathie, dont la rhabdomyolyse. KALETRA ne doit pas être administré avec ces médicaments.
- **Agoniste des récepteurs bêta-adrénergiques à longue durée d'action** (salmétérol) : **CONTRE-INDIQUÉ** vu le risque accru d'effets secondaires cardiovasculaires associés au salmétérol.
- **Neuroleptique** (pimozide) : **CONTRE-INDIQUÉ** vu le risque de réactions graves et (ou) pouvant mettre la vie du patient en danger, comme les arythmies.
- **Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5)** (sildénafil [uniquement lorsqu'il est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire], vardénafil) : **CONTRE-INDIQUÉS** vu le risque accru d'effets secondaires associés aux inhibiteurs de la PDE5, notamment hypotension, syncope, troubles visuels et priapisme.

- **Sédatifs/hypnotiques** (midazolam, triazolam) : **CONTRE-INDIQUÉS** vu le risque de réactions graves et (ou) pouvant mettre la vie du patient en danger, telles la dépression respiratoire ou la prolongation ou l'augmentation de la sédation.

* Produit non commercialisé au Canada.

Aperçu

Aucune étude d'interactions médicamenteuses n'a été menée sur l'administration de KALETRA (lopinavir/ritonavir) une fois par jour.

KALETRA est un inhibiteur de l'isoenzyme 3A du cytochrome P450 (CYP3A) tant in vitro qu'in vivo. L'administration concomitante de KALETRA et de médicaments principalement métabolisés par la CYP3A (p. ex., inhibiteurs calciques de la classe des dihydropyridines, inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, immunosuppresseurs et inhibiteurs de la PDE5) peut se traduire par l'augmentation des concentrations plasmatiques de ces derniers, ce qui risque d'augmenter ou de prolonger l'effet thérapeutique et les effets secondaires de ces médicaments (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, **Interactions médicament-médicament**, **Tableau 7**). Les médicaments qui sont fortement métabolisés par la CYP3A et qui subissent un métabolisme de premier passage important semblent les plus susceptibles de présenter une augmentation marquée de l'ASC (> 3 fois) lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec KALETRA.

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

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

KALETRA est métabolisé par la CYP3A. L'administration concomitante de KALETRA avec des médicaments inducteurs de la CYP3A risquent d'abaisser les concentrations plasmatiques du lopinavir, réduisant ainsi l'effet thérapeutique de ce dernier (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, **Interactions médicament-médicament**, **Tableau 7**). L'administration concomitante de KALETRA et d'autres médicaments inhibiteurs de la CYP3A peut se traduire par une augmentation de la concentration plasmatique du lopinavir.

On a effectué des études d'interactions médicamenteuses entre KALETRA et des médicaments susceptibles d'être administrés en concomitance avec ce dernier ou des agents couramment utilisés comme détecteurs d'interactions pharmacocinétiques. Le **tableau 7** présente les interactions médicamenteuses objectivées ou potentiellement significatives entre le lopinavir et d'autres médicaments. Les effets des autres médicaments sur le ritonavir ne sont pas décrits puisqu'ils sont généralement semblables à ceux que l'on observe avec le lopinavir (lorsque les concentrations du lopinavir diminuent, celles du ritonavir diminuent également). Voir

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament,
Tableau 7, pour les recommandations cliniques.**

Ajustements posologiques possibles d'après les interactions médicament-médicament

Tableau 7 Interactions médicamenteuses objectivées ou potentiellement significatives : Une modification de la dose ou du schéma posologique peut être recommandée d'après les interactions médicamenteuses objectivées lors d'études ou l'interaction anticipée

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration du lopinavir ou du médicament concomitant	Commentaires cliniques
<i>Antirétroviraux</i>		
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse : éfavirenz*, névirapine*	↓ Lopinavir ↔ Éfavirenz ↔ Névirapine	Chez les patients prenant l'éfavirenz, l'augmentation de la dose de KALETRA en comprimés à 500/125 mg 2 f.p.j. (deux comprimés à 200/50 mg et un comprimé à 100/25 mg) a donné lieu à des concentrations plasmatiques de lopinavir similaires à celles observées avec KALETRA en comprimés à 400/100 mg 2 f.p.j. sans éfavirenz (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Chez les patients prenant l'éfavirenz ou la névirapine et dont le portrait clinique (antécédents thérapeutiques ou valeurs de laboratoire) évoque une sensibilité réduite au lopinavir, il peut être nécessaire d'envisager d'augmenter la dose de KALETRA en solution buvable à 533/133 mg (6,5 mL) 2 f.p.j., à prendre avec de la nourriture. KALETRA ne doit pas être administré une fois par jour en concomitance avec l'éfavirenz ou la névirapine (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). NOTA : L'éfavirenz et la névirapine induisent l'activité de la CYP3A et peuvent donc abaisser les concentrations plasmatiques d'autres IP lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec KALETRA. On a étudié l'effet de KALETRA sur l'éfavirenz et la névirapine chez des volontaires en bonne santé. Aucune interaction significative n'a été relevée, mais à cause de l'interruption de ces deux études, ces dernières n'ont pas permis d'établir si KALETRA avait influé sur le comportement pharmacocinétique de l'éfavirenz et de la névirapine.
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse : delavirdine	↑ Lopinavir	L'innocuité et l'efficacité de cette association médicamenteuse n'ont pas été établies.
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse : didanosine		Les comprimés KALETRA peuvent être pris en concomitance avec la didanosine (sans nourriture). Comme il est recommandé de prendre la didanosine à jeun, cette dernière doit être prise une heure avant ou deux heures après la solution buvable KALETRA (prise avec de la nourriture).
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse : ténofovir*	↑ Ténofovir ↔ Lopinavir	L'administration concomitante de KALETRA produit une hausse des concentrations de ténofovir. On ignore le mécanisme sous-jacent à cette interaction. Il convient de surveiller la survenue d'effets secondaires liés au ténofovir chez les patients qui prennent KALETRA en concomitance avec du ténofovir.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration du lopinavir ou du médicament concomitant	Commentaires cliniques
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse : abacavir, zidovudine	↓ Abacavir ↓ Zidovudine	Comme il induit la glucuronidation, KALETRA peut abaisser les concentrations plasmatiques de la zidovudine et de l'abacavir. On ignore la portée clinique de cette éventuelle interaction.
Inhibiteurs de la protéase du VIH : amprénavir***	↑ Amprénavir (L'administration de 750 mg 2 f.p.j. d'amprénavir et de KALETRA se traduit par une ASC plus élevée, une C _{max} semblable et une C _{min} plus élevée qu'après l'emploi de 1200 mg d'amprénavir 2 f.p.j.) ↓ Lopinavir	L'administration de KALETRA à raison de 400/100 mg avec l'amprénavir est déconseillée. L'innocuité et l'efficacité de KALETRA en doses plus élevées en concomitance avec l'amprénavir n'ont pas été établies (voir les tableaux 32 et 33). KALETRA ne doit pas être administré une fois par jour en concomitance avec l'amprénavir. L'amprénavir induit l'activité de la CYP3A et peut donc abaisser les concentrations plasmatiques d'autres IP lorsqu'il est administré en concomitance avec KALETRA (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
Inhibiteurs de la protéase du VIH : fosamprénavir fosamprénavir/ritonavir*	↓ Amprénavir ↓ Lopinavir ↓ Amprénavir ↑ Lopinavir	On a observé une hausse du taux d'effets secondaires avec l'administration concomitante de ces médicaments. L'innocuité et l'efficacité de cette association médicamenteuse n'ont pas été établies. L'administration concomitante de l'association fosamprénavir/ritonavir et de l'association lopinavir/ritonavir n'est pas recommandée en raison d'interactions pharmacocinétiques importantes. KALETRA ne doit pas être administré une fois par jour en concomitance avec le fosamprénavir (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
Inhibiteurs de la protéase du VIH : indinavir*	↑ Indinavir (L'administration de 600 mg 2 f.p.j. d'indinavir et de KALETRA se traduit par une ASC semblable, une C _{max} plus faible et une C _{min} plus élevée qu'après l'emploi de 800 mg d'indinavir 3 f.p.j.) ↔ lopinavir	Il faut réduire la dose d'indinavir à 600 mg 2 f.p.j. lorsqu'on l'emploie en concomitance avec KALETRA (administré à raison de 400/100 mg 2 f.p.j.). Aucune étude sur l'administration de KALETRA en comprimés 1 f.p.j. en concomitance avec l'indinavir n'a été menée.
Inhibiteurs de la protéase du VIH : nelfinavir*	↑ Nelfinavir (L'administration de 1000 mg 2 f.p.j. de nelfinavir et de KALETRA se traduit par une ASC et une C _{max} semblables, et une C _{min} plus élevée qu'après l'emploi de 1250 mg de nelfinavir 2 f.p.j.) ↑ Métabolite M8 du nelfinavir ↓ Lopinavir	Chez les patients prenant le nelfinavir et dont le portrait clinique (antécédents thérapeutiques ou valeurs de laboratoire) évoque une sensibilité réduite au lopinavir, il peut être nécessaire d'envisager d'augmenter la dose de KALETRA à 533/133 mg (6,5 mL de solution buvable) ou à 500/125 mg (deux comprimés à 200/50 mg et un comprimé à 100/25 mg) 2 f.p.j.. L'innocuité et l'efficacité de cette association médicamenteuse n'ont pas été établies. KALETRA ne doit pas être administré une fois par jour en concomitance avec le nelfinavir. Le nelfinavir induit l'activité de la CYP3A et peut donc abaisser les concentrations plasmatiques d'autres IP lorsqu'il est administré en concomitance avec KALETRA (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration du lopinavir ou du médicament concomitant	Commentaires cliniques
Inhibiteurs de la protéase du VIH : saquinavir*	↑ Saquinavir (L'administration de 800 mg 2 f.p.j. de saquinavir et de KALETRA se traduit par une ASC, une C _{max} et une C _{min} plus élevées qu'après l'emploi de 1200 mg de saquinavir 3 f.p.j.) ↔ Lopinavir	Il peut être nécessaire d'envisager d'administrer le saquinavir à raison de 1 000 mg 2 f.p.j. lorsqu'on l'emploie en concomitance avec KALETRA (administré à raison de 400/100 mg 2 f.p.j.). Aucune étude sur l'administration de KALETRA en comprimés 1 f.p.j. en concomitance avec le saquinavir n'a été menée.
Inhibiteurs de la protéase du VIH : ritonavir*	↑ Lopinavir	L'innocuité et l'efficacité de cette association médicamenteuse n'ont pas été établies.
Inhibiteur de la protéase du VIH : tipranavir/ritonavir*	L'association tipranavir/ritonavir + KALETRA entraîne une ↓ de l'ASC et une ↓ de la C _{min} du lopinavir	L'administration concomitante de KALETRA et de tipranavir potentialisé par une faible dose de ritonavir n'est pas recommandée. L'administration de tipranavir (500 mg 2 f.p.j.) avec du ritonavir (200 mg 2 f.p.j.) en concomitance avec l'association lopinavir/ritonavir (400/100 mg 2 f.p.j.) a entraîné une réduction de 55 % et de 70 %, respectivement, de l'ASC et de la C _{min} du lopinavir.
<i>Autres médicaments</i>		
Analgésiques : fentanyl	↑ Fentanyl	L'inhibition de la CYP3A par KALETRA est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de fentanyl. Il est recommandé de surveiller étroitement les effets thérapeutiques et secondaires (y compris la dépression respiratoire) lorsque KALETRA est administré en concomitance avec le fentanyl (notamment sous forme de préparation transdermique, transmucoale ou à libération prolongée).
Antiarythmiques : amiodarone, bépridil**, lidocaïne (systémique), quinidine	↑ Antiarythmiques	L'administration concomitante d'antiarythmiques avec KALETRA commande la prudence et la surveillance des concentrations thérapeutiques des antiarythmiques, si possible.
Anticancéreux : dasatinib, nilotinib, vinblastine, vincristine	↑ Anticancéreux	Des effets secondaires pouvant mettre la vie du patient en danger et liés à la prise de ces anticancéreux sont survenus en raison de l'augmentation des concentrations sériques de ces anticancéreux lorsqu'ils ont été administrés en concomitance avec KALETRA. L'administration de KALETRA en concomitance avec le nilotinib ou le dasatinib devrait être évitée dans la mesure du possible. Lorsque KALETRA doit être administré en concomitance avec le nilotinib ou le dasatinib, consulter les renseignements thérapeutiques du médicament pour connaître la posologie ainsi que les mises en garde et les précautions pertinentes.
Anticoagulants : warfarine		Les concentrations de warfarine peuvent être altérées. On recommande de surveiller le RIN (rapport international normalisé).

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration du lopinavir ou du médicament concomitant	Commentaires cliniques
Anticonvulsivants : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne	↓ Lopinavir ↓ Phénytoïne	Employer avec prudence. KALETRA risque d'être moins efficace en présence de tels agents, comme ces derniers abaissent les concentrations plasmatiques du lopinavir. KALETRA ne doit pas être administré une fois par jour en concomitance avec la carbamazépine, le phénobarbital ou la phénytoïne. De plus, l'administration de l'association lopinavir/ritonavir en concomitance avec la phénytoïne a entraîné une diminution modérée des concentrations de phénytoïne à l'état d'équilibre. Il convient donc de surveiller les concentrations de phénytoïne lorsque ce médicament est administré en concomitance avec l'association lopinavir/ritonavir.
Antidépresseurs : bupropion trazodone	↓ Bupropion ↓ Hydroxybupropion ↔ Lopinavir ↑ Trazodone	L'administration concomitante du bupropion et de l'association lopinavir/ritonavir diminue les concentrations plasmatiques du bupropion et de son métabolite actif, l'hydroxybupropion. Les effets secondaires suivants ont été observés avec l'emploi de trazodone : nausées, étourdissements, hypotension et syncope. La prudence s'impose si l'on administre de la trazodone avec un inhibiteur de la CYP3A4, comme KALETRA, et on doit envisager de réduire la dose de trazodone.
Anti-infectieux : clarithromycine	↑ Clarithromycine	En présence d'insuffisance rénale, il convient d'envisager les ajustements posologiques suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Patients dont la Cl_{Cr} se situe entre 30 et 60 mL/min : réduire la dose de clarithromycine de 50 %. • Patients dont la Cl_{Cr} est < 30 mL/min : réduire la dose de clarithromycine de 75 %. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients dont la fonction rénale est normale.
Antifongiques : itraconazole, kétoconazole*, voriconazole	↑ Itraconazole ↑ Kétoconazole ↔ Lopinavir ↓ Voriconazole	L'emploi de fortes doses de kétoconazole ou d'itraconazole (> 200 mg/jour) est déconseillé. Lors de l'administration concomitante de KALETRA et de doses de kétoconazole ou d'itraconazole > 200 mg/jour, il faut user de prudence et surveiller étroitement la survenue d'effets secondaires. L'administration d'une dose unique de kétoconazole (200 mg) pendant le traitement par KALETRA à raison de 400/100 mg 2 f.p.j. n'a donné lieu à aucune augmentation de la C_{max} , de l'ASC ou de la C_{min} du lopinavir. Toutefois, on pourrait observer une certaine augmentation des concentrations de lopinavir suivant l'administration de doses multiples ou de doses plus fortes de kétoconazole. Une étude a montré que l'administration de ritonavir à raison de 100 mg toutes les 12 heures, en concomitance avec le voriconazole, a diminué l'ASC à l'état d'équilibre du voriconazole de 39 % en moyenne; par conséquent, il faut éviter d'administrer l'association lopinavir/ritonavir et le voriconazole en concomitance, à moins que l'évaluation des bienfaits et des risques pour le patient justifie l'utilisation du voriconazole.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration du lopinavir ou du médicament concomitant	Commentaires cliniques
Antimycobactériens : rifabutine*	↑ Rifabutine et son métabolite ↔ Lopinavir	L'administration concomitante de KALETRA et de rifabutine augmente considérablement (> 5 fois) les concentrations de rifabutine et de son métabolite actif, ce qui risque d'augmenter les effets secondaires associés à la rifabutine, telles la fièvre, la neutropénie et l'uvéïte. Il est recommandé de réduire la dose habituelle de rifabutine (300 mg/jour) d'au moins 75 % (c.-à-d. de donner une dose maximale de 150 mg tous les deux jours ou trois fois par semaine). Il convient de surveiller plus étroitement la survenue d'effets secondaires chez les patients recevant à la fois la rifabutine et KALETRA. Il peut être nécessaire de réduire davantage la dose de rifabutine.
rifampine*	↓ Lopinavir	À cause des réductions importantes des concentrations plasmatiques de lopinavir observées dans le cadre d'une étude évaluant l'effet de la rifampine administrée à raison de 600 mg une fois par jour avec KALETRA administré à raison de 400/100 mg 2 f.p.j., on ne doit pas administrer KALETRA avec la rifampine, car celle-ci peut réduire considérablement l'effet thérapeutique du lopinavir. Des études ayant porté sur l'administration concomitante de rifampine et de doses plus élevées de lopinavir/ritonavir ont révélé une incidence accrue de toxicité hépatique et gastro-intestinale.
Antiparasitaires : atovaquone	↓ Atovaquone	On ignore la portée clinique de l'interaction; cependant, il peut être nécessaire d'augmenter les doses d'atovaquone.
Inhibiteurs calciques (dihydropyridines) : félodipine, nicardipine**, nifédipine, etc.	↑ Inhibiteurs calciques de la classe des dihydropyridines	User de prudence et surveiller l'état clinique du patient.
Glycosides cardiotoniques : digoxine	↑ Digoxine	L'emploi concomitant de ritonavir (300 mg toutes les 12 heures) et de digoxine a entraîné une augmentation significative des concentrations de digoxine. La prudence s'impose si l'on administre de la digoxine en concomitance avec KALETRA, et on doit effectuer une surveillance appropriée des concentrations plasmatiques de digoxine.
Corticostéroïdes : dexaméthasone	↓ Lopinavir	Employer avec prudence. KALETRA risque d'être moins efficace en présence de tels agents, comme ces derniers abaissent les concentrations plasmatiques du lopinavir.
propionate de fluticasone	↑ Propionate de fluticasone	L'administration concomitante de ritonavir et de propionate de fluticasone peut entraîner une élévation significative des concentrations plasmatiques du propionate de fluticasone et une réduction du taux de cortisol sérique. On a fait état d'effets généraux liés à la corticothérapie tels que le syndrome de Cushing et la suppression de la fonction surrénalienne chez des patients qui recevaient en concomitance du ritonavir et du propionate de fluticasone par inhalation ou par voie intranasale. Utiliser avec prudence. Considérer des solutions de rechange au propionate de fluticasone, surtout en cas de traitement de longue durée.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration du lopinavir ou du médicament concomitant	Commentaires cliniques
Disulfirame/ métronidazole		La solution buvable KALETRA renferme de l'alcool et peut donc interagir avec le disulfirame ou d'autres médicaments produisant des réactions de type disulfirame (p. ex., le métronidazole).
Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5); traitement de la dysfonction érectile : sildénafil, tadalafil, vardénafil	↑ Sildénafil ↑ Tadalafil ↑ Vardénafil Aucune étude menée sur le lopinavir	La prescription de sildénafil ou de tadalafil dans le traitement de la dysfonction érectile à des patients recevant KALETRA commande des précautions particulières. On s'attend à ce que l'administration concomitante de KALETRA et de ces médicaments produise une hausse marquée des concentrations de ceux-ci, ce qui pourrait amplifier les effets secondaires associés à ces derniers, notamment : hypotension, syncope, troubles visuels et priapisme. L'emploi du sildénafil doit se faire avec prudence et à des doses réduites (25 mg toutes les 48 heures), en surveillant étroitement la survenue d'effets secondaires. L'administration concomitante de sildénafil et de KALETRA est contre-indiquée chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (voir CONTRE-INDICATIONS, Tableau 1). L'emploi du tadalafil doit se faire avec prudence et à des doses réduites (10 mg toutes les 72 heures), en surveillant étroitement la survenue d'effets secondaires. L'administration du vardénafil et de KALETRA en concomitance est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS, Tableau 1).
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : atorvastatine*, rosuvastatine***, pravastatine*	↑ Atorvastatine ↔ Lopinavir ↑ Rosuvastatine ↔ Lopinavir ↑ Pravastatine ↔ Lopinavir	Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) peuvent interagir avec les IP et ainsi augmenter le risque de myopathie, dont la rhabdomyolyse. L'innocuité à long terme de l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase avec KALETRA n'a pas été établie. L'emploi concomitant d'IP et de lovastatine ou de simvastatine est contre-indiqué (voir CONTRE-INDICATIONS). D'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) peuvent également interagir avec les IP. Cette mise en garde se fonde sur des rapports cliniques, de même que sur des observations indirectes provenant d'études sur l'isoenzyme 3A4 du CYP450. Il faut donner la dose d'atorvastatine ou de rosuvastatine la plus faible possible et en surveiller étroitement les concentrations, ou envisager l'emploi d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, tels que la pravastatine ou la fluvastatine. Il est à noter que les concentrations de pravastatine ont augmenté d'environ 30 %, lorsque cette dernière était administrée en concomitance avec KALETRA, ce qui commande une surveillance étroite (voir Tableau 33).
Immunosuppresseurs : cyclosporine, rapamycine, tacrolimus	↑ Immunosuppresseurs	Il est recommandé de surveiller les concentrations thérapeutiques des immunosuppresseurs lorsque ces derniers sont administrés en concomitance avec KALETRA.
Analgésiques narcotiques : méthadone*	↓ Méthadone	Il peut être nécessaire d'augmenter la posologie de la méthadone lorsque cette dernière est administrée en concomitance avec KALETRA.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration du lopinavir ou du médicament concomitant	Commentaires cliniques
Contraceptifs oraux ou timbres contraceptifs : éthinyloestradiol*, noréthindrone*	↓ Éthinyloestradiol ↓ Noréthindrone	Pendant la prise concomitante de KALETRA et de contraceptifs oraux ou de l'utilisation de timbres contraceptifs, il convient de recourir à des moyens de contraception différents ou supplémentaires.

* Pour connaître l'importance de l'interaction, voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**, Tableaux 32 et 33.
** Produits non commercialisés au Canada.
*** Voir la référence numéro 8.
Définitions : f.p.j. = fois par jour

Autres médicaments

Médicaments sans interaction objectivée ou anticipée avec KALETRA

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

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

Flécaïnide et propafénone

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

Interactions médicament-plante médicinale

Millepertuis (herbe de Saint-Jean ou *Hypericum perforatum*)

L'emploi de KALETRA est contre-indiqué chez les patients prenant du millepertuis (herbe de Saint-Jean ou *Hypericum perforatum*) ou des produits renfermant cette substance (voir **CONTRE-INDICATIONS**, **Tableau 1**). On s'attend à ce que la prise concomitante de millepertuis et d'IP, y compris KALETRA, entraîne une baisse marquée des concentrations des IP. En pareil cas, les concentrations de lopinavir risquent de chuter à un niveau sous-optimal, entraînant une baisse de la réponse virologique, voire une résistance au lopinavir ou à la classe des IP.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Ne pas administrer KALETRA (lopinavir/ritonavir) une fois par jour chez :

- les patients qui prennent de l'éfavirenz, de la névirapine ou du nelfinavir
- les patients qui prennent de la carbamazépine, du phénobarbital ou de la phénytoïne
- les enfants
- La prise concomitante d'autres médicaments peut nécessiter une modification de la posologie de KALETRA (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Adultes, Prise concomitante d'autres médicaments;** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Enfants, Prise concomitante d'éfavirenz, de névirapine, d'amprénavir ou de nelfinavir.**).
- Enfants âgés de 6 mois à 18 ans : La dose à administrer chez l'enfant doit être calculée en fonction du poids corporel ou de la surface corporelle.

Posologie recommandée et ajustement posologique

- Les comprimés KALETRA peuvent être pris avec ou sans nourriture.
- La solution buvable KALETRA doit être prise avec de la nourriture.
- Les comprimés KALETRA doivent être avalés entiers; il ne faut pas les croquer, les briser en morceaux, ni les broyer.

La posologie recommandée de KALETRA administré par voie orale est indiquée ci-dessous (voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE;** et **EFFETS SECONDAIRES**) :

Adultes

Administration deux fois par jour

- Comprimés KALETRA à raison de 400/100 mg (2 comprimés à 200/50 mg) deux fois par jour.
- Solution buvable KALETRA à raison de 400/100 mg (5,0 mL de solution buvable) deux fois par jour.

Administration une fois par jour

- Comprimés KALETRA à raison de 800/200 mg (4 comprimés à 200/50 mg) une fois par jour chez les patients porteurs de moins de trois mutations associées à la résistance aux IP.

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

On ne dispose pas de données suffisantes pour appuyer l'administration de KALETRA une fois par jour chez les adultes porteurs de trois mutations associées à la résistance aux IP ou plus (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Prise concomitante d'autres médicaments

Oméprazole ou ranitidine :

- KALETRA peut être administré en concomitance avec des médicaments contre l'acidité gastrique (oméprazole ou ranitidine) sans ajustement posologique (voir le **tableau 32**).

Éfavirenz, névirapine, amprénavir ou nelfinavir :

- Chez les patients ayant déjà reçu des antirétroviraux et qui prennent de l'éfavirenz, de la névirapine, de l'amprénavir ou du nelfinavir et dont le portrait clinique (antécédents thérapeutiques ou valeurs de laboratoire) évoque une sensibilité réduite au lopinavir, il peut être nécessaire d'envisager d'augmenter la dose de KALETRA en comprimés à 500/125 mg (deux comprimés à 200/50 mg et un comprimé à 100/25 mg) deux fois par jour (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 7**).
- Chez les patients ayant déjà reçu des antirétroviraux et qui prennent de l'éfavirenz, de la névirapine, de l'amprénavir ou du nelfinavir et dont le portrait clinique (antécédents thérapeutiques ou valeurs de laboratoire) évoque une sensibilité réduite au lopinavir, il peut être nécessaire d'envisager d'augmenter la dose de KALETRA en solution buvable à 533/133 mg (6,5 mL de solution buvable) deux fois par jour (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 7**).

Les concentrations plasmatiques du lopinavir et du ritonavir atteintes chez les patients recevant à la fois KALETRA en comprimés à raison de 600/150 mg (3 comprimés à 200/50 mg) deux fois par jour et l'éfavirenz ont augmenté de façon significative, soit d'environ 35 % et d'environ 56 % à 92 %, respectivement, comparativement à celles atteintes chez les patients recevant KALETRA en comprimés à raison de 400/100 mg (2 comprimés à 200/50 mg) deux fois par jour sans éfavirenz (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 32**). La portée clinique de ces données sur l'innocuité et l'efficacité n'a pas été établie.

Les comprimés et la solution buvable KALETRA ne doivent pas être administrés une fois par jour en association avec l'éfavirenz, la névirapine ou le nelfinavir.

Enfants

Enfants (de 6 mois à 18 ans)

Les comprimés et la solution buvable KALETRA ne doivent pas être administrés une fois par jour chez les enfants de moins de 18 ans.

Chez les enfants de 6 mois à 18 ans, la posologie recommandée de KALETRA doit être calculée en fonction du poids corporel (en kg) ou de la surface corporelle (en m²) et ne doit pas dépasser la posologie recommandée chez l'adulte.

Les professionnels de la santé doivent porter une attention particulière au calcul de la dose de KALETRA, à la transcription de l'ordonnance, aux renseignements liés à la délivrance du médicament et aux instructions relatives à la posologie pour réduire au minimum le risque d'erreurs liées à l'administration du médicament ainsi que le risque de surdosage (voir **SURDOSAGE**) et de sous-dosage. Les prescripteurs doivent calculer la dose appropriée en fonction du poids corporel ou de la surface corporelle de l'enfant (voir les recommandations aux **tableaux 8, 9, 10, 11, 12 et 13**) et en fonction des médicaments pris en concomitance.

Avant de prescrire les comprimés KALETRA à 100/25 mg, il faut évaluer si l'enfant est capable d'avaler les comprimés intacts. Si l'enfant est incapable d'avaler les comprimés KALETRA de façon fiable, il faut alors prescrire le médicament en solution buvable. La dose de solution buvable doit être administrée par voie orale à l'aide d'une seringue calibrée pour administration orale.

Tableau 8 Guide posologique chez l'enfant en fonction de la surface corporelle pour la solution buvable KALETRA[†] – Sans prise concomitante d'éfavirenz, de névirapine, de nelfinavir ou d'amprénavir

Surface corporelle (m ²)*	Deux fois par jour (230/57,5 mg/m ²)
0,25	0,7 mL (57,5/14,4 mg)
0,50	1,4 mL (115/28,8 mg)
0,75	2,2 mL (172,5/43,1 mg)
1,0	2,9 mL (230/57,5 mg)
1,25	3,6 mL (287,5/71,9 mg)
1,5	4,3 mL (345/86,3 mg)
1,75	5 mL (400/100 mg)

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

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

Tableau 9 Guide posologique chez l'enfant en fonction de la surface corporelle pour les comprimés KALETRA à 100/25 mg[†] – Sans prise concomitante d'éfavirenz, de névirapine, de nelfinavir ou d'amprénavir

Surface corporelle (m ²)*	Nombre recommandé de comprimés à 100/25 mg à prendre deux fois par jour
de 0,4 à < 0,6	Les comprimés ne sont pas recommandés. Utiliser la solution buvable.

≥ 0,6 à < 0,9	2 comprimés (200/50 mg)
≥ 0,9 à < 1,4	3 comprimés (300/75 mg)
≥ 1,4	4 comprimés (400/100 mg)

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

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

Tableau 10 Guide posologique chez l'enfant en fonction du poids pour la solution buvable KALETRA et les comprimés KALETRA à 100/25 mg — Sans prise concomitante d'éfavirenz, de névirapine, de nelfinavir ou d'amprénavir

Poids (kg)	Deux fois par jour (mg/kg)*	Volume de solution buvable deux fois par jour (80 mg lopinavir/20 mg ritonavir par mL)†	Nombre de comprimés à 100/25 mg à prendre deux fois par jour‡
7 à < 15 kg 7 à 10 kg > 10 à < 15 kg	12 mg/kg	1,25 mL 1,75 mL	Les comprimés ne sont pas recommandés. Utiliser la solution buvable.
15 à 40 kg 15 à 20 kg > 20 à 25 kg > 25 à 30 kg > 30 à 35 kg > 35 à 40 kg	10 mg/kg	2,25 mL 2,75 mL 3,50 mL 4,00 mL 4,75 mL	2 2 3 3 4 (ou 2 comprimés à 200/50 mg)
> 40 kg	Voir la posologie recommandée chez l'adulte		

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

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

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

Prise concomitante d'éfavirenz, de névirapine, d'amprénavir ou de nelfinavir :

Chez les enfants de 6 mois à 18 ans ayant déjà reçu des antirétroviraux, qui prennent de l'éfavirenz, de la névirapine, de l'amprénavir ou du nelfinavir et dont le portrait clinique (antécédents thérapeutiques ou valeurs de laboratoire) évoque une sensibilité réduite au lopinavir, il faut envisager d'augmenter la dose de KALETRA en solution buvable à 300/75 mg/m², deux fois par jour, à prendre avec de la nourriture. Les enfants pesant plus de 45 kg doivent recevoir la posologie recommandée chez l'adulte (voir **Tableau 13**). Consulter les **tableaux 11** et **12** pour savoir comment établir la posologie de KALETRA en solution buvable et en comprimés à 100/25 mg d'après la surface corporelle (SC) de l'enfant, et le **tableau 13** pour savoir comment établir la posologie de KALETRA en solution buvable ou en comprimés à 100/25 mg d'après le poids corporel de l'enfant, en association avec l'éfavirenz, la névirapine, l'amprénavir ou le nelfinavir (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 7**).

Tableau 11 Guide posologique chez l'enfant en fonction de la surface corporelle pour la solution buvable KALETRA[†]– Avec prise concomitante d'éfavirenz, de névirapine, de nelfinavir ou d'amprénavir

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

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

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

Tableau 12 Guide posologique chez l'enfant en fonction de la surface corporelle pour les comprimés KALETRA à 100/25 mg[†]– Avec prise concomitante d'éfavirenz, de névirapine, de nelfinavir ou d'amprénavir

Surface corporelle (m ²)*	Nombre recommandé de comprimés à 100/25 mg à prendre deux fois par jour
de 0,4 à < 0,6	Comprimés non recommandés. Utiliser la solution buvable.
≥ 0,6 à < 0,8	2 comprimés (200/50 mg)
≥ 0,8 à < 1,2	3 comprimés (300/75 mg)
≥ 1,2 à < 1,4	4 comprimés (400/100 mg)
≥ 1,4	5 comprimés (500/125 mg)

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

[†] Les comprimés KALETRA peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Tableau 13 Guide posologique chez l'enfant en fonction du poids pour la solution buvable KALETRA et les comprimés KALETRA à 100/25 mg — Avec prise concomitante d'éfavirenz, de névirapine, de nelfinavir ou d'amprénavir

Poids (kg)	Deux fois par jour (mg/kg)*	Volume de solution buvable deux fois par jour (80 mg lopinavir/20 mg ritonavir par mL) [†]	Nombre de comprimés à 100/25 mg à prendre deux fois par jour [‡]
7 à < 15 kg 7 à 10 kg > 10 à < 15 kg	13 mg/kg	1,50 mL 2,00 mL	Les comprimés ne sont pas recommandés. Utiliser la solution buvable.

Tableau 13 Guide posologique chez l'enfant en fonction du poids pour la solution buvable KALETRA et les comprimés KALETRA à 100/25 mg — Avec prise concomitante d'éfavirenz, de névirapine, de nelfinavir ou d'amprénavir

15 à 45 kg	11 mg/kg		
15 à 20 kg		2,50 mL	2
> 20 à 25 kg		3,25 mL	3
> 25 à 30 kg		4,00 mL	3
> 30 à 35 kg		4,50 mL	4 (ou 2 comprimés à 200/50 mg)
> 35 à 45 kg		5,00 mL	4 (ou 2 comprimés à 200/50 mg)
> 45 kg		6,5 mL	5 (ou 2 comprimés à 200/50 mg et un comprimé à 100/25 mg)

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

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

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

Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose de KALETRA, il doit prendre cette dernière aussitôt que possible. Toutefois, s'il est presque temps de prendre la prochaine dose, il doit omettre la dose oubliée et reprendre l'horaire normal des prises. Il ne doit pas doubler la dose.

SURDOSAGE

Pour les mesures à prendre en cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Des cas de surdosage ont été signalés avec la solution buvable KALETRA (lopinavir/ritonavir). Par exemple, un nourrisson de 2,1 kg ayant reçu une dose unique de 6,5 mL de solution buvable KALETRA est décédé neuf jours plus tard d'un choc cardiogénique. Toutefois, aucun lien de causalité n'a pu être établi entre le surdosage et le décès du patient. Les professionnels de la santé doivent savoir que la solution buvable KALETRA est très concentrée et doivent par conséquent porter une attention particulière au calcul de la dose, à la transcription de l'ordonnance, aux renseignements liés à la délivrance du médicament et aux instructions relatives à la posologie pour réduire au minimum le risque de surdosages et d'erreurs liées à l'administration du médicament. Cela est particulièrement important chez les nourrissons et les jeunes enfants.

KALETRA (lopinavir/ritonavir) en solution buvable renferme 42,4 % d'alcool (v/v). L'ingestion accidentelle du produit par un jeune enfant peut entraîner une toxicité grave, voire mortelle, liée à l'alcool.

- Il n'existe pas d'antidote particulier en cas de surdosage par KALETRA.
- Le traitement du surdosage par KALETRA consiste à appliquer des mesures de soutien générales, notamment la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient.
- On doit administrer du charbon activé pour faciliter l'élimination du médicament non absorbé.

- On ne dispose que d'une expérience limitée du surdosage aigu par KALETRA chez l'humain.
- Étant donné que KALETRA se lie fortement aux protéines, la dialyse est peu susceptible de se révéler utile.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

Activité antivirale in vitro

L'activité antivirale in vitro du lopinavir a été évaluée à partir de lignées lymphoblastiques et de lymphocytes périphériques chez lesquels on a provoqué une infection aiguë au moyen de souches de laboratoire et d'isolats cliniques du VIH, respectivement. En l'absence de sérum humain, la concentration moyenne de lopinavir nécessaire pour inhiber 50 % (CI₅₀) de la réplication virale variait de 10 à 27 nM (de 0,006 à 0,017 mcg/mL, 1 mcg/mL = 1,6 microM) chez 5 différentes souches de laboratoire du VIH-1; elle s'établissait entre 4 et 11 nM (entre 0,003 et 0,007 mcg/mL) dans les cas de plusieurs des isolats cliniques du sous-type B du VIH-1 (n = 6). En présence de 50 % de sérum humain, la CI₅₀ moyenne du lopinavir pour ces 5 souches de laboratoire se situait entre 65 et 289 nM (entre 0,04 et 0,18 mcg/mL), ce qui représente une atténuation d'un facteur 7 à 11.

Résistance

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

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

patients contenaient tous des mutations supplémentaires, dont certaines ont été associées à la résistance aux IP.

Résistance croisée

Études précliniques

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

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

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

On a examiné la portée clinique d'une diminution de la sensibilité in vitro au lopinavir en évaluant la réponse virologique au traitement par KALETRA, compte tenu du génotype et du phénotype viraux de départ, chez 56 patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) et dont le taux d'ARN viral était > 1000 copies/mL, malgré l'emploi antérieur d'au moins 2 IP (parmi le nelfinavir, l'indinavir, le saquinavir ou le ritonavir; étude VII). Durant cette étude, les patients devaient d'abord recevoir 1 des 2 doses de KALETRA en concomitance avec de l'éfavirenz et des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) suivant une répartition aléatoire. La CI₅₀ de lopinavir s'est révélée de 0,5 à 96 fois plus élevée dans les 56 isolats viraux prélevés au début de l'étude qu'elle ne l'a été pour le VIH sauvage (« wild type »). Dans 55 % (31/56) de ces isolats prélevés au début de l'étude, la sensibilité au lopinavir était réduite de plus de 4 fois et était en moyenne réduite de 27,9 fois.

Le **tableau 14** montre la réponse virologique à la 48^e semaine de traitement (taux d'ARN viral < 400 et < 50 copies/mL) selon la sensibilité et le nombre de mutations génotypiques au départ, chez 50 patients se prêtant à l'évaluation et inscrits dans l'étude VII décrite plus haut. Étant donné que les patients à l'étude ont été choisis et que l'échantillon était petit, les données présentées dans le **tableau 14** ne constituent pas des seuils de sensibilité définitifs sur le plan clinique. D'autres données sont nécessaires pour déterminer les seuils de sensibilité significatifs sur le plan clinique pour KALETRA.

Tableau 14 Réponse virologique (taux d'ARN viral) à la 48^e semaine de traitement selon la sensibilité à KALETRA et le nombre de mutations associées aux inhibiteurs de la protéase au départ¹ — Étude VII

Sensibilité au lopinavir ² au départ	Taux d'ARN viral < 400 copies/mL (%)	Taux d'ARN viral < 50 copies/mL (%)
< 10 fois	25/27 (93)	22/27 (81)
> 10 fois et < 40 fois	11/15 (73)	9/15 (60)

Tableau 14 Réponse virologique (taux d'ARN viral) à la 48^e semaine de traitement selon la sensibilité à KALETRA et le nombre de mutations associées aux inhibiteurs de la protéase au départ¹ — Étude VII

Sensibilité au lopinavir ² au départ	Taux d'ARN viral < 400 copies/mL (%)	Taux d'ARN viral < 50 copies/mL (%)
≥ 40 fois	2/8 (25)	2/8 (25)
Nombre de mutations associées aux inhibiteurs de la protéase au départ		
Jusqu'à 5	21/23 (91) ³	19/23 (83)
> 5	17/27 (63)	14/27 (52)

1 La sensibilité au lopinavir a été déterminée à l'aide de la technique de recombinaison du phénotype de ViroLogic; le génotypage a également été réalisé par ViroLogic.

2 Facteur de modification de la sensibilité par rapport au virus sauvage.

3 Treize des 23 isolats contenaient des mutations de la protéase aux positions 82, 84 et (ou) 90.

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

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

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

Il a été démontré que la réponse virologique à KALETRA est réduite chez les patients qui présentent au départ trois substitutions d'acides aminés spécifiques ou plus au niveau de la protéase. Ces substitutions sont les suivantes : L10F/I/R/V, K20M/N/R, L24I, L33F, M36I, I47V, G48V, I54L/T/V, V82A/C/F/S/T et I84V. Le **tableau 15** montre la réponse virologique à la 48^e semaine de traitement (taux d'ARN viral < 400 copies/mL), selon le nombre de mutations associées aux inhibiteurs de la protéase au départ, dans le cadre des études IV, V et VII.

Tableau 15 Réponse virologique (taux d'ARN viral < 400 copies/mL) à la 48^e semaine de traitement selon la sensibilité à KALETRA et le nombre de substitutions d'acides aminés au niveau de la protéase au départ (substitutions associées à une diminution de la réponse à KALETRA)¹

Nombre de mutations associées aux IP au départ ¹	Étude IV	Étude V	Étude VII
	Patients ayant déjà reçu un IP, mais aucun INNTI (n = 130)	Patients ayant déjà reçu un IP ³ , mais aucun INNTI (n = 56)	Patients ayant déjà reçu de nombreux IP ⁴ , mais aucun INNTI (n = 50)
0 à 2	76/103 (74 %)	34/45 (76 %)	19/20 (95 %)
3 à 5	13/26 (50 %)	8/11 (73 %)	18/26 (69 %)
6 ou plus	0/1 (0 %)	s.o.	1/4 (25 %)

¹ Les substitutions prises en compte dans le cadre de l'analyse sont les suivantes : L10F/I/R/V, K20M/N/R, L24I, L33F, M36I, I47V, G48V, I54L/T/V, V82A/C/F/S/T et I84V.

² Indinavir : 43 %; nelfinavir : 42 %; ritonavir : 10 %; saquinavir : 15 %

³ Indinavir : 41 %; nelfinavir : 38 %; ritonavir : 4 %; saquinavir : 16 %

⁴ Indinavir : 86 %; nelfinavir : 54 %; ritonavir : 80 %; saquinavir : 70 %

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

Le **tableau 16** montre la réponse virologique à la 48^e semaine de traitement (taux d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL), selon le nombre de mutations associées aux inhibiteurs de la protéase au départ figurant au **tableau 15**, dans le cadre de l'étude XII (voir **ÉTUDES CLINIQUES**). On ne dispose pas de données suffisantes pour appuyer l'administration de KALETRA une fois par jour chez les adultes porteurs de trois mutations associées à la résistance aux IP ou plus.

Tableau 16 Réponse virologique (taux d'ARN viral < 50 copies/mL) à la 48^e semaine de traitement selon le nombre de substitutions d'acides aminés au niveau de la protéase au départ (substitutions associées à une diminution de la réponse à KALETRA)¹

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

¹ Les substitutions prises en compte dans le cadre de l'analyse sont les suivantes : L10F/I/R/V, K20M/N/R, L24I, L33F, M36I, I47V, G48V, I54L/T/V, V82A/C/F/S/T et I84V.

² Patients ayant déjà reçu des INNTI : 88 %; patients ayant déjà reçu des IP : 47 % (nelfinavir : 24 %; indinavir : 19 %; atazanavir : 13 %).

³ Patients ayant déjà reçu des INNTI : 81 %; patients ayant déjà reçu des IP : 46 % (nelfinavir : 20 %; indinavir : 17 %; atazanavir : 13 %).

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

* Plusieurs INTI étaient administrés.

Pharmacodynamie

Effets sur le virus

Le lopinavir exerce une activité antirétrovirale dix fois supérieure à celle du ritonavir, et sa CI_{50} est de 0,07 mcg/mL contre la souche VIH-1_{IIIB} dans les cellules MT₄ cultivées dans un milieu contenant 50 % de sérum humain et 10 % de sérum de veau. La valeur de la CI_{50} du ritonavir contre la souche sauvage du VIH, ajustée en fonction du taux de liaison protéique, dans les mêmes conditions est de 0,9 mcg/mL. En présence du VIH résistant au ritonavir, le lopinavir a une puissance semblable à la puissance du ritonavir

qu'on a observée contre la souche sauvage du VIH. Dans des études de phase II et de phase III, le lopinavir a été testé chez des sujets n'ayant jamais reçu d'IP, de même que chez des sujets infectés par le VIH qui avaient déjà reçu un IP et chez qui étaient apparus divers degrés de résistance phénotypique et génotypique aux IP et aux INTI. Le modèle pharmacocinétique et pharmacodynamique de l'effet antirétroviral du lopinavir dans ces études n'a mis en évidence qu'un lien très faible entre l'exposition aux antirétroviraux à l'étude et la réponse virologique. Dans une étude chez des sujets qui avaient déjà pris de nombreux IP, on a déterminé que le rapport $C_{\min}:CI_{50}$ (de l'isolat du VIH avant le traitement) était un facteur important du maintien de la suppression virologique par le traitement par l'association lopinavir/ritonavir.

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

Effets sur l'électrocardiogramme

On a évalué l'intervalle QTcF dans le cadre d'une étude croisée à répartition aléatoire et comparative avec placebo et traitement de référence (moxifloxacine, 400 mg une fois par jour) menée chez 39 adultes en bonne santé et au cours de laquelle on a mesuré l'intervalle QTcF à 10 reprises sur une période de 12 heures le 3^e jour. Les différences moyennes les plus élevées (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 %) de l'intervalle QTcF par rapport aux valeurs observées avec le placebo étaient de 3,6 (6,3) ms et de 13,1 (15,8) ms pour KALETRA administré à raison d'une dose de 400/100 mg deux fois par jour et d'une dose suprathérapeutique de 800/200 mg deux fois par jour, respectivement. Au 3^e jour l'exposition à KALETRA était environ 1,5 et 3 fois supérieure à celles observées avec KALETRA administré aux doses recommandées à raison de une ou de deux fois par jour, respectivement, à l'état d'équilibre. Aucun sujet n'a présenté une augmentation de l'intervalle QTcF supérieure à 60 ms, par rapport aux valeurs de départ, ni un intervalle QTcF dépassant le seuil potentiellement important sur le plan clinique de 500 ms.

On a aussi observé le 3^e jour une variation moyenne de l'intervalle PR de 11,6 à 31,2 ms, par rapport aux valeurs de départ, chez les sujets ayant reçu KALETRA en comprimés dans le cadre de la même étude. L'intervalle PR le plus élevé était de 286 ms et aucun bloc cardiaque du 2^e ou du 3^e degré n'a été observé (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Pharmacocinétique

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

Suivant l'administration de KALETRA en capsules à raison de 400/100 mg deux fois par jour sans égard aux repas, la C_{max} moyenne \pm ET (écart-type) à l'état d'équilibre du lopinavir était de $9,6 \pm 4,4$ mcg/mL; elle a été atteinte environ 4 heures après l'administration du médicament. La concentration minimale moyenne à l'état d'équilibre précédant l'administration de la dose matinale était de $5,5 \pm 4,0$ mcg/mL. Au cours d'un intervalle posologique de 12 heures, l'ASC du lopinavir était en moyenne de $82,8 \pm 44,5$ mcg•h/mL. Après l'administration d'une dose unique de KALETRA à 400/100 mg en capsules avec un repas à teneur moyenne en matières grasses (de 500 à 682 Cal, dont 23 à 25 % provenaient de matières grasses), l'ASC et la C_{max} du lopinavir ont augmenté en moyenne de 48 % et de 23 % respectivement, par comparaison aux valeurs obtenues lors de l'administration du médicament à jeun. Afin d'améliorer la biodisponibilité et de réduire au minimum les variations pharmacocinétiques, KALETRA en capsules doit être pris avec de la nourriture.

Le lopinavir se lie aux protéines plasmatiques dans une mesure d'environ 98 % à 99 %. Le lopinavir est en grande partie métabolisé par le cytochrome P450 hépatique, presque exclusivement par l'isoenzyme CYP3A. Le ritonavir est un puissant inhibiteur de la CYP3A, ce qui a pour effet d'inhiber le métabolisme du lopinavir et d'en faire augmenter les concentrations plasmatiques. Une étude évaluant le lopinavir marqué au carbone 14 chez l'être humain a révélé que 89 % de la radioactivité plasmatique enregistrée après l'administration d'une dose unique de KALETRA en capsules à 400/100 mg était attribuable à la molécule-mère. Après l'administration de doses multiples, moins de 3 % de la dose de lopinavir est éliminée sous forme inchangée dans l'urine. Au cours d'un intervalle posologique de 12 heures, la demi-vie ($t_{1/2}$) du lopinavir était en moyenne de 5 à 6 heures, et la clairance orale apparente du lopinavir, de 6 à 7 L/h.

Absorption

On a mené une étude de pharmacocinétique chez des sujets infectés par le VIH (n = 19). Suivant l'administration de KALETRA en capsules à raison de 400/100 mg deux fois par jour avec de la nourriture pendant 3 semaines, la C_{max} moyenne \pm ET du lopinavir était de $9,8 \pm 3,7$ mcg/mL (intervalle de confiance à 95 % : 8,0 à 11,6 mcg/mL); elle a été atteinte environ 4 heures après l'administration du médicament. La concentration minimale moyenne à l'état d'équilibre précédant l'administration de la

dose matinale était de $7,1 \pm 2,9$ mcg/mL (intervalle de confiance à 95 % : 5,7 à 8,5 mcg/mL) et la concentration minimale dans l'intervalle posologique était de $5,5 \pm 2,7$ mcg/mL (intervalle de confiance à 95 % : 4,2 à 6,8 mcg/mL). Au cours d'un intervalle posologique de 12 heures, l'ASC du lopinavir était en moyenne de $92,6 \pm 36,7$ mcg•h/mL (intervalle de confiance à 95 % : 74,9 à 110,3 mcg•h/mL). La biodisponibilité absolue de KALETRA chez l'être humain n'a pas été établie. Lorsque KALETRA a été administré avec un repas (500 Cal, dont 25 % provenaient de matières grasses), les concentrations de lopinavir étaient semblables, que le médicament ait été pris sous forme de capsules ou de solution buvable. En revanche, lorsque KALETRA a été administré à jeun, l'ASC et la C_{\max} moyennes du lopinavir étaient inférieures de 22 % chez les patients ayant reçu la solution buvable par comparaison à ceux qui avaient pris les capsules.

On a évalué la biodisponibilité relative des comprimés KALETRA à 200/50 mg et des capsules KALETRA dans le cadre de deux études de phase I (études VIII et IX), monocentriques, ouvertes et croisées, à répartition aléatoire, menées chez 111 adultes sains et non à jeun (repas à teneur moyenne en matières grasses, de 490 à 560 Cal, dont 20 % à 30 % des calories provenaient de matières grasses) après l'administration d'une dose unique de KALETRA à 400/100 mg. Les concentrations plasmatiques du lopinavir et du ritonavir obtenues après l'administration de deux comprimés KALETRA à 200/50 mg étaient semblables à celles obtenues après l'administration de trois capsules KALETRA à 133,3/33,3 mg prises avec de la nourriture, mais avec moins de variabilité pharmacocinétique (voir **ÉTUDES CLINIQUES, Études de biodisponibilité comparative clés**). Après l'administration de comprimés KALETRA à 200/50 mg avec un repas à teneur moyenne en matières grasses, on a observé une augmentation de l'ASC_t et de la C_{\max} du lopinavir de 18 % et de 24 % respectivement, et une augmentation de l'ASC_t et de la C_{\max} du ritonavir de 20 % et de 35 %, respectivement, comparativement aux valeurs obtenues après l'administration des capsules KALETRA.

Dans l'étude de phase I (étude VIII) monocentrique, ouverte et croisée, à répartition aléatoire, menée chez 63 adultes sains (46 hommes et 17 femmes), on n'a observé aucuns changements significatifs sur le plan clinique de l'ASC_t et de la C_{\max} , après l'administration d'une dose unique de KALETRA à 400/100 mg (2 comprimés à 200/50 mg), à jeun ou avec un repas à teneur moyenne en matières grasses (558 Cal, dont 24,1 % provenaient de matières grasses) ou un repas à teneur élevée en matières grasses (998 Cal, dont 51,3 % provenaient de matières grasses), comparativement aux valeurs obtenues après l'administration d'une dose de KALETRA en capsules avec un repas à teneur moyenne en matières grasses. Après l'administration de comprimés KALETRA à 200/50 mg à jeun, on a observé une augmentation de la C_{\max} du lopinavir de 10 %, mais aucun changement de l'ASC_t, et une augmentation de l'ASC_t et de la C_{\max} du ritonavir de 10 % et de 33 %, respectivement, comparativement aux valeurs obtenues après l'administration d'une dose de KALETRA en capsules avec un repas à teneur moyenne en matières grasses. Après l'administration de comprimés KALETRA à 200/50 mg avec un repas à teneur moyenne en matières grasses, on a observé une augmentation de l'ASC_t et de la C_{\max} du lopinavir de 27 % et de 30 %, respectivement, et une augmentation de l'ASC_t et de la C_{\max} du ritonavir de 27 % et de 40 %, respectivement, comparativement aux valeurs obtenues après l'administration d'une dose de KALETRA en capsules avec un repas à teneur moyenne en matières grasses. L'administration de comprimés KALETRA à 200/50 mg avec un repas à teneur élevée en matières grasses n'a provoqué aucun changement de l'ASC_t et de la C_{\max} du lopinavir, mais a entraîné une augmentation de l'ASC_t et de la C_{\max} du ritonavir de 15 % chacune, comparativement aux valeurs obtenues après l'administration d'une dose

de KALETRA en capsules avec un repas à teneur moyenne en matières grasses (voir **ÉTUDES CLINIQUES, Études de biodisponibilité comparative clés**).

Dans l'étude de phase I (étude IX) monocentrique, ouverte et croisée, à répartition aléatoire, menée chez 48 adultes sains (34 hommes et 14 femmes), on a comparé la biodisponibilité relative d'une dose unique de KALETRA à 400/100 mg en comprimés (2 comprimés de 200/50 mg provenant de deux lots de fabrication) à celle d'une dose unique de KALETRA à 400/100 mg en capsules, toutes deux administrées avec un repas à teneur moyenne en matières grasses (492 Cal, dont 22,9 % provenaient de matières grasses). La biodisponibilité relative des comprimés KALETRA a augmenté par rapport à celle des capsules : l'ASC_t et la C_{max} du lopinavir ont augmenté de 10 % à 13 % et de 17 % à 23 %, respectivement, l'ASC_t et la C_{max} du ritonavir ont augmenté de 15 % dans chaque cas et de 29% à 38 %, respectivement (voir **ÉTUDES CLINIQUES, Études de biodisponibilité comparative clés**).

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

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

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

Comprimés KALETRA

On a comparé la biodisponibilité relative d'une dose de KALETRA à 400/100 mg en comprimés à 200/50 mg prise à jeun à celle prise avec de la nourriture dans une étude de phase I (étude VIII) monocentrique, ouverte et croisée, à répartition aléatoire, menée chez 63 adultes sains. Aucun changement significatif sur le plan clinique de la C_{\max} et de l'ASC n'a été observé après l'administration de KALETRA en comprimés à 200/50 mg avec de la nourriture comparativement aux valeurs obtenues à jeun. Après l'administration de KALETRA en comprimés à 200/50 mg avec un repas à teneur moyenne en matières grasses (558 Cal, dont 24,1 % provenaient de matières grasses), l'ASC_t et la C_{\max} du lopinavir ont augmenté de 26,9 % et de 17,6 % respectivement, et l'ASC_t et la C_{\max} du ritonavir ont augmenté de 15,6 % et de 4,9 %, respectivement, par comparaison aux valeurs obtenues après l'administration du médicament à jeun. Après l'administration de KALETRA en comprimés à 200/50 mg avec un repas à teneur élevée en matières grasses (998 Cal, dont 51,3 % provenaient de matières grasses), on a observé une augmentation de l'ASC_t du lopinavir de 18,7 % et aucun changement de la C_{\max} , et une augmentation de l'ASC_t et de la C_{\max} du ritonavir de 24,7 % et de 10,3 %, respectivement, par comparaison aux valeurs obtenues après l'administration du médicament à jeun. Le T_{\max} moyen du lopinavir après l'administration des comprimés à 200/50 mg à jeun, avec un repas à teneur moyenne en matières grasses et avec un repas à teneur élevée en matières grasses était respectivement de 3,6 heures, 4,0 heures et 5,4 heures. Le T_{\max} moyen du ritonavir après l'administration des comprimés à 200/50 mg à jeun, avec un repas à teneur moyenne en matières grasses et avec un repas à teneur élevée en matières grasses était respectivement de 3,4 heures, 4,0 heures et 5,4 heures. La demi-vie terminale du lopinavir était semblable peu importe la modalité d'administration et variait, en moyenne, de 2,6 à 2,7 heures. La demi-vie terminale du ritonavir était semblable peu importe la modalité d'administration et variait, en moyenne, de 4,2 à 4,7 heures. Voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Absorption**; et **ÉTUDES CLINIQUES, Études de biodisponibilité comparative clés** pour de plus amples renseignements sur la pharmacocinétique de KALETRA en capsules et en comprimés à 200/50 mg administré dans différentes conditions. Par conséquent, KALETRA en comprimés peut être pris avec ou sans nourriture.

Solution buvable KALETRA

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

Distribution

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

Après l'administration d'une dose unique (10/5 mg/kg) de lopinavir/ritonavir marqué au carbone 14 à des rats, la radioactivité s'est distribuée de façon uniforme dans tout l'organisme. Quatre heures plus tard, les rapports des concentrations tissulaires/plasmatiques de médicament étaient inférieurs à 1 dans tous les tissus, sauf dans les glandes surrénales, la thyroïde, le foie et les voies digestives. Les concentrations les plus élevées ont été décelées dans le foie, et les plus faibles, dans le cerveau. Les concentrations cérébrales correspondaient à peu près aux concentrations plasmatiques libres, soit environ 2 %. Enfin, les concentrations observées dans le système lymphatique se situaient entre 6 et 61 % des concentrations décelées dans le plasma.

Métabolisme

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

Excrétion

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

Administration une fois par jour

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

Populations particulières et états pathologiques

Enfants

Le comportement pharmacocinétique de KALETRA en solution buvable administré à des doses de 300/75 mg/m² deux fois par jour et de 230/57,5 mg/m² deux fois par jour a été étudié chez 53 enfants âgés de 6 mois à 12 ans. Les doses de 230/57,5 mg/m² deux fois par jour sans névirapine et de 300/75 mg/m² deux fois par jour avec névirapine ont entraîné des concentrations plasmatiques de lopinavir semblables à celles obtenues chez des adultes recevant le médicament à raison de 400/100 mg deux fois par jour sans névirapine. L'administration de KALETRA une fois par jour n'a pas été étudiée chez les enfants (voir **ÉTUDES CLINIQUES, Résultats des études, Emploi chez l'enfant**).

Interaction entre KALETRA et la névirapine : La névirapine a été administrée à raison de 7 mg/kg deux fois par jour (enfants de 6 mois à 8 ans) ou de 4 mg/kg deux fois par jour (enfants de plus de 8 ans). À l'état d'équilibre, l'ASC, la C_{\max} et la C_{\min} moyennes du lopinavir étaient respectivement de $72,6 \pm 31,1$, $8,2 \pm 2,9$ et $3,4 \pm 2,1$ mcg/mL après l'administration de 230/57,5 mg/m² deux fois par jour de KALETRA seul, sans névirapine (n = 12). Lorsque KALETRA a été administré à raison de 300/75 mg/m² deux fois par jour en concomitance avec la névirapine (n = 12), ces valeurs ont été respectivement de $85,8 \pm 36,9$, $10,0 \pm 3,3$ et $3,6 \pm 3,5$ mcg/mL.

Personnes âgées

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

Sexe

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

Race

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

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

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

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Comprimés enrobés KALETRA

Conserver les comprimés enrobés KALETRA à une température entre 15 et 25 °C (59 et 77 °F). Il est recommandé de conserver et de distribuer le produit dans son contenant d'origine.

Solution buvable KALETRA

Réfrigérer la solution buvable KALETRA à une température entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F) jusqu'au moment de sa remise au patient. Ne pas exposer à la chaleur excessive. Garder le capuchon hermétiquement fermé. Le produit doit être conservé et distribué dans son contenant d'origine. Le patient

n'est pas tenu de réfrigérer la solution buvable KALETRA s'il l'utilise dans les 42 jours et la conserve à une température inférieure à 25 °C (77 °F).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Comprimés enrobés KALETRA

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

Les comprimés enrobés KALETRA à 100 mg de lopinavir/25 mg de ritonavir sont de couleur jaune pâle et gravés du logo d'Abbott et de l'Abbo-Code KC. Ils sont offerts en flacons de 60 comprimés.

Les comprimés enrobés KALETRA à 200 mg de lopinavir/50 mg de ritonavir sont de couleur jaune et gravés du logo d'Abbott et de l'Abbo-Code KA. Ils sont offerts en flacons de 120 comprimés.

Liste des ingrédients non médicinaux

Un comprimé à 100/25 mg contient 100 mg de lopinavir et 25 mg de ritonavir, de même que les ingrédients non médicinaux suivants : copovidone, dioxyde de silice colloïdal, stéarylfumarate de sodium et monolaurate de sorbitane. Composition de l'enrobage : polyéthylène glycol 3350, alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune (E172).

Un comprimé à 200/50 mg contient 200 mg de lopinavir et 50 mg de ritonavir, de même que les ingrédients non médicinaux suivants : copovidone, dioxyde de silice colloïdal, stéarylfumarate de sodium et monolaurate de sorbitane. Composition de l'enrobage : dioxyde de silice colloïdal, hydroxypropylcellulose, hypromellose, polyéthylène glycol 400, polyéthylène glycol 3350, polysorbate 80 talc, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune (E172).

Solution buvable KALETRA

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

Liste des ingrédients non médicinaux

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

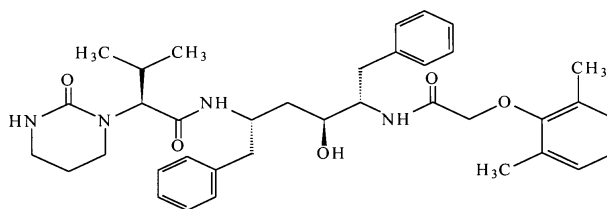
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Lopinavir

Dénomination commune :	lopinavir
Dénomination chimique :	[1S-[1R*,(R*), 3R*, 4R*]]-N-[4-[[2,6-diméthylphénoxy) acétyl] amino]-3-hydroxy-5-phényl-1-(phénylméthyl)pentyl]tétrahydro-alpha-(1-méthyléthyl)-2-oxo-1(2H)-pyrimidineacétamide
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{37}H_{48}N_4O_5$ 628,80

Formule développée



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

Ritonavir

Dénomination commune :	ritonavir
Dénomination chimique :	10-hydroxy-2-méthyl-5-(1-méthyléthyl)-1-[2-(1-méthyléthyl)-4-thiazolyl]-3,6-dioxo-8,11-bis(phénylméthyl)-acide 2,4,7,12-tétraazatridécane-13-oïque,

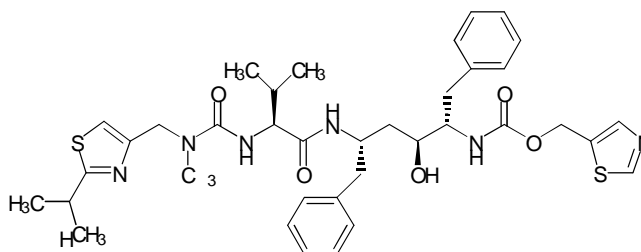
5-thiazolylméthyl ester, [5S-(5R*,8R*,10R*,11R*)]

Formule moléculaire et masse moléculaire :

$C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$

720,95

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le ritonavir est une poudre dont la couleur varie du blanc à l'ocre clair.

Solubilité :

Le ritonavir est aisément soluble dans le méthanol et l'éthanol, soluble dans l'isopropanol et presque insoluble dans l'eau.

ÉTUDES CLINIQUES

Aspects démographiques et organisation des études

Tableau 17
Résumé des données démographiques lors des études cliniques portant sur des indications précises

	N° de l'étude	Organisation de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets d'étude	Âge moyen (plage) ¹	Sexe Race (% H/F) (% B/A) ²	Nombre moyen de cellules CD ₄ au départ (plage) ³	Taux moyen d'ARN VIH-1 plasmatique au départ (plage) ⁴
Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux	I	Étude multicentrique à double insu et à répartition aléatoire	KALETRA en capsules (400/100mg 2 f.p.j.) + stavudine + lamivudine vs nelfinavir (750 mg 3 f.p.j.) + stavudine + lamivudine Voie orale – 48 semaines	653	38 (19 - 84)	80/20 57/43	259 (2 - 949)	4,9 (2,6 – 6,8)
	II (évaluation de 3 doses de KALETRA)	Étude multicentrique à double insu et à répartition aléatoire	Groupe I – KALETRA en capsules (200/100 mg 2 f.p.j.) + stavudine + lamivudine Groupe II – KALETRA en capsules (400/100 mg 2 f.p.j. et 400/200 mg 2 f.p.j.) + stavudine + lamivudine Voie orale – 360 semaines	100	35 (21 - 59)	96/4 70/30	338 (3 - 918)	4,9 (3,3 – 6,3)
	III	Étude multicentrique ouverte et à répartition aléatoire	KALETRA en capsules 1 f.p.j. + ténofovir DF + emtricitabine vs KALETRA en capsules 2 f.p.j. + ténofovir DF + emtricitabine Voie orale – 48 semaines	190	39 (19 – 75)	78/22 54/46	260 (3 – 1006)	4,8 (2,6 – 6,4)
Patients ayant déjà reçu des antirétroviraux	IV	Étude multicentrique ouverte à répartition aléatoire	KALETRA en capsules (400/100 mg 2 f.p.j.) + nevirapine et INTI* vs IP choisi(s) par le chercheur + nevirapine + INTI* Voie orale – 48 semaines	288	40 (18 - 73)	86/14 68/32	322 (10 - 1059)	4,1 (2,6 – 6,0)
	V (Évaluation de 2 doses de l'association lopinavir/ritonavir)	Étude multicentrique à double insu et à répartition aléatoire	KALETRA en capsules (400/100 mg 2 f.p.j. et 400/200 mg 2 f.p.j.) + nevirapine et 2 INTI Voie orale – 144 semaines	70	40 (22 - 66)	90/10 73/27	372 (72 - 807)	4,0 (2,9 – 5,8)

Emploi chez les enfants	VI	Étude multicentrique ouverte	Répartition aléatoire Voie orale 72 semaines	KALETRA en solution buvable (230/57,5 mg par m ²)	100 (44 % n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux et 56 % ayant déjà reçu des antirétroviraux)	5 (6 mois – 12 ans) (14 % < 2 ans)	43/57 14/86	838	4,7
				KALETRA en solution buvable (300/75 mg par m ²)					

1. Calculé en années

2. Pourcentage (%) hommes/femmes; pourcentage (%) Blancs/Autres

3. Unités : cellules/mm³

4. Unités : log₁₀ copies/mL

* Plusieurs INTI étaient administrés.

Définitions : f.p.j. = fois par jour; INTI = inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse; IP = inhibiteur de la protéase

Résultats des études

Emploi chez l'adulte

Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux

Étude I : KALETRA en capsules deux fois par jour + stavudine + lamivudine comparé au nelfinavir trois fois par jour + stavudine + lamivudine

L'étude I était une étude multicentrique à double insu et à répartition aléatoire, visant à comparer le traitement par KALETRA en capsules administré à raison de 400/100 mg deux fois par jour en concomitance avec de la stavudine et de la lamivudine au traitement par le nelfinavir administré à raison de 750 mg trois fois par jour en concomitance avec de la stavudine et de la lamivudine chez 653 patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux. Les patients avaient en moyenne 38 ans (plage de 19 à 84 ans); 57 % d'entre eux étaient de race blanche et 80 %, de sexe masculin. Au départ, le nombre de cellules CD₄ s'élevait en moyenne à 259 cellules/mm³ (plage de 2 à 949 cellules/mm³), et le taux moyen d'ARN VIH-1 plasmatique, à 4,9 log₁₀ copies/mL (plage de 2,6 à 6,8 log₁₀ copies/mL).

Les pourcentages de patients dont le taux d'ARN viral est passé sous les 400 copies/mL sur une période de 48 semaines et les résultats du traitement au cours de cette même période sont résumés au **tableau 18**.

Tableau 18 Résultats du traitement (avec répartition aléatoire) sur 48 semaines (étude I)

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

¹ Patients ayant atteint et maintenu un taux d'ARN viral confirmé de moins de 400 copies/mL jusqu'à la 48^e semaine.

² Comprend les cas confirmés de rebond de la charge virale et de non-atteinte d'une charge inférieure à 400 copies/mL jusqu'à la 48^e semaine.

³ Comprend les sujets perdus de vue au suivi, le retrait du patient, la non-observance, les infractions au protocole et d'autres raisons.

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

Au cours des 48 semaines de traitement, une proportion significativement plus élevée de patients qui recevaient KALETRA plutôt que le nelfinavir ont vu leur taux d'ARN viral passer sous les 400 copies/mL (75 et 62 % respectivement) et sous les 50 copies/mL (67 et 52 % respectivement). La réponse thérapeutique selon la charge virale de départ est exposée au **tableau 19**.

Tableau 19 Proportion de réponse selon la charge virale de départ jusqu'à la 48^e semaine (étude I)

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

¹ Patients ayant atteint et maintenu un taux d'ARN viral confirmé de moins de 400 copies/mL jusqu'à la 48^e semaine

² Patients ayant atteint un taux d'ARN viral de moins de 50 copies/mL à la 48^e semaine

Définitions : d4T = stavudine; 3TC = lamivudine

Au cours des 48 semaines de traitement, l'augmentation moyenne du nombre de cellules CD₄ par rapport aux valeurs de départ s'établissait à 207 et à 195 cellules/mm³ dans les groupes recevant respectivement KALETRA et le nelfinavir.

Étude II : KALETRA en capsules deux fois par jour + stavudine + lamivudine

L'étude II était une étude multicentrique avec répartition aléatoire et à double insu visant à évaluer 3 doses de KALETRA en capsules (groupe I : 200/100 mg deux fois par jour et 400/100 mg deux fois par jour; groupe II : 400/100 mg deux fois par jour et 400/200 mg deux fois par jour) en concomitance avec la lamivudine (150 mg deux fois par jour) et la stavudine (40 mg deux fois par jour) chez 100 patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux. Entre les semaines 48 et 72 de l'étude, on est passé à la phase sans insu et tous les patients ont reçu KALETRA en capsules à raison de 400/100 mg deux fois par jour. Les patients avaient en moyenne 35 ans (plage de 21 à 59 ans); 70 % d'entre eux étaient de race blanche et 96 %, de sexe masculin. Au départ, le nombre de cellules CD₄ s'élevait en moyenne à 338 cellules/mm³ (plage de 3 à 918 cellules/mm³), et le taux moyen d'ARN VIH-1 plasmatique, à 4,9 log₁₀ copies/mL (plage de 3,3 à 6,3 log₁₀ copies/mL).

Au cours des 360 semaines de traitement, le taux d'ARN viral est passé sous les 400 copies/mL chez 61 % des patients (et sous les 50 copies/mL chez 59 % des patients) (n = 100) (voir le **tableau 20**), et l'augmentation moyenne correspondante du nombre de cellules CD₄ s'établissait à 501 cellules/mm³ (voir le **tableau 21**). En tout, 39 patients (39 %) n'ont pas terminé l'étude, dont 15 (15 %) à cause d'effets secondaires et 1 (1 %) parce qu'il est mort. Une perte de la réponse virologique (définie comme deux rebonds consécutifs de la charge virale en ARN VIH-1 à une valeur supérieure à 400 copies/mL ou un rebond de la charge virale en ARN VIH-1 suivi de l'arrêt du traitement ou encore une incapacité du traitement à faire chuter le taux d'ARN viral à moins de 400 copies/mL) est survenue chez 18 patients (18 %). Une analyse génotypique des isolats du virus a été menée chez ces patients et chez 10 autres patients dont la charge virale en ARN VIH-1 était supérieure à 400 copies/mL, après la semaine 24. Les résultats chez 19 patients ont confirmé l'absence de mutation primaire ou de mutation du site actif de la protéase (acides aminés aux positions 8, 30, 32, 36, 47, 48, 50, 82, 84 et 90) ou de résistance phénotypique à l'inhibiteur de la protéase (IP).

Tableau 20 **Résumé du taux d'ARN VIH-1 (étude II)**

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

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

Tableau 21 Variation moyenne du nombre de cellules CD₄ jusqu'à la semaine 360 par rapport aux valeurs de départ (étude II)

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

¹ L'analyse englobait tous les patients pour lesquels on possédait le nombre de cellules CD₄ au début de l'étude et à la semaine 360; n = 60

Définition : ÉT = écart-type

Étude III : KALETRA en capsules une fois par jour + ténofovir DF + emtricitabine vs KALETRA en capsules deux fois par jour + ténofovir DF + emtricitabine

L'étude III était une étude multicentrique ouverte, à répartition aléatoire visant à comparer le traitement par KALETRA en capsules administré à raison de 800/200 mg une fois par jour en concomitance avec du ténofovir DF et de l'emtricitabine au traitement par KALETRA en capsules administré à raison de 400/100 mg deux fois par jour en concomitance avec du ténofovir DF et de l'emtricitabine, chez 190 patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux. L'âge moyen des patients était de 39 ans (plage de 19 à 75 ans); 54 % étaient de race blanche et 78 % de sexe masculin. Au départ, le nombre de cellules CD₄ s'élevait en moyenne à 260 cellules/mm³ (plage de 3 à 1006 cellules/mm³) et le taux moyen d'ARN VIH-1 plasmatique était de 4,8 log₁₀ copies/mL (plage de 2,6 à 6,4 log₁₀ copies/mL).

Les réponses virologiques et les résultats du traitement sont présentés aux **tableaux 22** et **23**, respectivement.

Tableau 22 Réponse virologique sur 48 semaines (étude III)^{1,2}

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

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

¹ Dosage AMPLICOR HIV-1 MONITOR de Roche.

² Pour chacune des évaluations, les répondants sont ceux qui ont atteint et maintenu un taux d'ARN VIH-1 sous les 50 copies/mL sans abandon du traitement.

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

Tableau 23 Résultats du traitement (avec répartition aléatoire) sur 48 semaines (étude III)

Résultat	KALETRA en capsules à 800/200 mg 1 f.p.j. + TDF + FTC (n = 115)	KALETRA en capsules à 400/100 mg 2 f.p.j. + TDF + FTC (n = 75)
Réponse ¹	71 %	65 %
Échec virologique ²	10 %	9 %
rebond	6 %	5 %
absence de suppression virale sur 48 semaines	3 %	4 %
Mort	0 %	1 %
Abandon motivé par les effets secondaires	12 %	7 %
Abandon motivé par d'autres raisons ³	7 %	17 %

* Correspond aux taux atteints à la 48^e semaine dans le tableau 22.

¹ Patients ayant atteint et maintenu un taux d'ARN viral confirmé de moins de 50 copies/mL jusqu'à la 48^e semaine.

² Comprend les cas confirmés de rebond de la charge virale et de non-atteinte d'une charge inférieure à 50 copies/mL jusqu'à la 48^e semaine.

³ Comprend les sujets perdus de vue au suivi, le retrait du patient, la non-observance, les infractions au protocole et d'autres raisons.

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

Au cours des 48 semaines de traitement, 71 % des patients du groupe KALETRA en capsules une fois par jour et 65 % de ceux du groupe KALETRA deux fois par jour ont atteint et maintenu un taux d'ARN viral

inférieur à 50 copies/mL (IC à 95 % pour la différence, - 7,6 à 19,5 %). L'augmentation du nombre moyen de cellules CD₄ par rapport aux valeurs de départ s'établissait à 185 cellules/mm³ dans le groupe KALETRA une fois par jour et à 196 cellules/mm³ dans le groupe KALETRA deux fois par jour.

Étude XI : KALETRA en comprimés une fois par jour + ténofovir DF + emtricitabine comparé à KALETRA en comprimés deux fois par jour + ténofovir DF + emtricitabine

L'étude XI était une étude multicentrique ouverte, à répartition aléatoire, visant à comparer le traitement par KALETRA administré à raison de 800/200 mg une fois par jour en concomitance avec du ténofovir DF et de l'emtricitabine au traitement par KALETRA administré à raison de 400/100 mg deux fois par jour en concomitance avec du ténofovir DF et de l'emtricitabine, chez 664 patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux. Les patients ont été répartis de façon aléatoire dans un rapport de 1:1 pour recevoir soit KALETRA administré à raison de 800/200 mg une fois par jour (n=333), soit KALETRA administré à raison de 400/100 mg deux fois par jour (n=331). Chaque groupe de patients a été soumis à une stratification supplémentaire dans un rapport de 1:1 (comprimés vs capsules). Les patients qui prenaient les capsules sont passés aux comprimés à la semaine 8 tout en poursuivant le schéma d'administration qui leur avait été assigné aléatoirement. Les patients ont reçu de l'emtricitabine à raison de 200 mg une fois par jour et du ténofovir DF à raison de 300 mg une fois par jour. L'âge moyen des patients inscrits était de 39 ans (plage de 19 à 71 ans); 75 % étaient de race blanche et 78 %, de sexe masculin. Le nombre moyen de cellules CD₄ au départ était de 216 cellules/mm³ (plage de 20 à 775 cellules/mm³) et le taux moyen d'ARN VIH-1 plasmatique au départ était de 5,0 log₁₀ copies/mL (plage de 1,7 à 7,0 log₁₀ copies/mL).

La réponse au traitement et les résultats du traitement assigné de façon aléatoire obtenus jusqu'à la 48^e semaine sont présentés au **tableau 24**.

Tableau 24 Résultats du traitement (avec répartition aléatoire) sur 48 semaines (étude XI)

Résultat ¹	KALETRA en comprimés à 800/200 mg 1 f.p.j. + TDF + FTC (n = 333)	KALETRA en comprimés à 400/100 mg 2 f.p.j. + TDF + FTC (n = 331)
Réponse ²	78 %	77 %
Échec virologique ³	10 %	9 %
rebond	5 %	5 %
absence de suppression virale et participant toujours à l'étude à la 48 ^e semaine	5 %	2 %
abandon motivé par une réponse virologique insuffisante	1 %	2 %
Mort	1 %	0 %
Abandon motivé par les effets secondaires	4 %	3 %
Abandon motivé par d'autres raisons ⁴	8 %	12 %

¹ D'après les résultats de l'algorithme TTLOVR pour Time To Loss of Virologic Response de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis, un paramètre d'évaluation secondaire de l'étude.

² Patients ayant atteint et maintenu un taux d'ARN viral confirmé de moins de 50 copies/mL jusqu'à la 48^e semaine.

³ Comprend les cas confirmés de rebond de la charge virale, d'absence de suppression virale et participant toujours à l'étude à la 48^e semaine, et d'abandon motivé par une réponse virologique insuffisante.

⁴ Comprend les sujets perdus de vue au suivi, le retrait du patient, la non-observance, les infractions au protocole et d'autres raisons.

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

Au cours des 48 semaines de traitement, 78 % des patients du groupe KALETRA une fois par jour et 77 % de ceux du groupe KALETRA deux fois par jour ont obtenu et maintenu un taux d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL d'après l'algorithme TTLOVR. La différence dans les taux de réponse entre les groupes était de 0,4 % (intervalle de confiance à 95 % pour la différence, - 5,9% à 6,8 %); cette différence n'était toutefois pas significative ($p = 0,926$). L'augmentation du nombre moyen de cellules CD₄ à la 48^e semaine était de 186 cellules/mm³ pour les patients du groupe KALETRA une fois par jour et de 198 cellules/mm³ pour ceux du groupe KALETRA deux fois par jour.

Patients ayant déjà reçu des antirétroviraux

Étude IV : KALETRA en capsules deux fois par jour + névirapine + plusieurs INTI comparé à un ou des IP choisis par le chercheur + névirapine + plusieurs INTI

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

IP choisis par le chercheur, de la névirapine et plusieurs INTI chez 288 patients ayant déjà reçu un IP mais jamais d'INNTI. Les patients étaient âgés en moyenne de 40 ans (plage de 18 à 73 ans), 68 % étaient de race blanche et 86 %, de sexe masculin. Au début de l'étude, le nombre moyen de cellules CD₄ s'établissait à 322 cellules/mm³ (plage de 10 à 1059 cellules/mm³) et le taux moyen d'ARN VIH-1 plasmatique, à 4,1 log₁₀ copies/mL (plage de 2,6 à 6,0 log₁₀ copies/mL). La réponse au traitement et les résultats du traitement assigné de façon aléatoire obtenus jusqu'à la 48^e semaine sont présentés au **tableau 25**.

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

Au cours des 48 semaines de traitement, l'augmentation moyenne du nombre de cellules CD₄ par rapport aux valeurs de départ s'établissait à 111 et à 112 cellules/mm³ dans les groupes recevant respectivement KALETRA en capsules et le ou les IP choisis par le chercheur.

Tableau 25 Résultats du traitement (avec répartition aléatoire) sur 48 semaines (étude IV)

Résultat	KALETRA en capsules à 400/100 mg 2 f.p.j. + névirapine + INTI** (n = 148)	IP(s) choisi(s) par le chercheur + névirapine + INTI** (n = 140)
Réponse* ¹	57 %	33 %
Échec virologique ²	24 %	41 %
rebond	11 %	19 %
absence de suppression virale sur 48 semaines	13%	23 %
Mort	1 %	2 %
Abandon motivé par les effets secondaires	5 %	11%
Abandon motivé par d'autres raisons ³	14 %	13 %

* Correspond aux réponses à la 48^e semaine.

¹ Patients ayant atteint et maintenu un taux d'ARN viral confirmé de moins de 400 copies/mL jusqu'à la 48^e semaine.

² Comprend les cas confirmés de rebond de la charge virale et de non-atteinte d'une charge inférieure à 400 copies/mL jusqu'à la 48^e semaine.

³ Comprend les sujets perdus de vue au suivi, le retrait du patient, la non-observance, les infractions au protocole et d'autres raisons.

** Plusieurs INTI étaient administrés.

Définitions : INTI = inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse; IP = inhibiteur de la protéase

Étude V : KALETRA en capsules deux fois par jour + névirapine + deux INTI

L'étude V était une étude multicentrique avec répartition aléatoire et à double insu évaluant deux doses de KALETRA en capsules (400/100 mg deux fois par jour et 400/200 mg deux fois par jour) en

concomitance avec la névirapine (200 mg deux fois par jour) et deux INTI chez 70 patients ayant déjà pris un IP, mais n'ayant jamais reçu d'INNTI. Les patients avaient en moyenne 40 ans (plage de 22 à 66 ans); 73 % d'entre eux étaient de race blanche et 90 %, de sexe masculin. Au départ, le nombre de cellules CD₄ s'élevait en moyenne à 372 cellules/mm³ (plage de 72 à 807 cellules/mm³), et le taux moyen d'ARN VIH-1 plasmatique, à 4,0 log₁₀ copies/mL (plage de 2,9 à 5,8 log₁₀ copies/mL).

Au cours des 144 semaines de traitement dans le cadre de l'étude V, le taux d'ARN viral est passé sous les 400 copies/mL chez 54 % des patients (et sous les 50 copies/mL chez 50 % des patients) (n = 70), et l'augmentation moyenne correspondante du nombre de cellules CD₄ par rapport aux valeurs de départ s'établissait à 212 cellules/mm³. En tout, 27 patients (39 %) n'ont pas terminé l'étude, dont 9 (13 %) à cause d'effets secondaires et 2 (3 %) parce qu'ils sont morts.

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

L'étude XII était une étude ouverte avec répartition aléatoire visant à comparer l'innocuité, la tolérabilité et l'activité antivirale des comprimés KALETRA administrés une fois ou deux fois par jour chez 599 sujets dont la charge virale était décelable pendant le traitement antiviral en cours. Les patients ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport 1:1 pour recevoir KALETRA à raison de 800/200 mg une fois par jour (n = 300) ou à raison de 400/100 mg deux fois par jour (n = 299). Les patients ont reçu au moins deux INTI choisis par le chercheur. Ils avaient en moyenne 41 ans (plage de 21 à 73 ans); 51 % d'entre eux étaient de race blanche et 66 %, de sexe masculin. Au départ, le nombre de cellules CD₄ s'élevait en moyenne à 254 cellules/mm³ (plage de 4 à 952 cellules/mm³), et le taux moyen d'ARN VIH-1 plasmatique, à 4,3 log₁₀ copies/mL (plage de 1,7 à 6,6 log₁₀ copies/mL).

Les réponses virologiques et les résultats du traitement (avec répartition aléatoire) sur 48 semaines sont présentés au **tableau 26**.

Tableau 26 Résultats du traitement (avec répartition aléatoire) sur 48 semaines (étude XII)

Résultat	KALETRA 1 f.p.j. + INTI*	KALETRA 2 f.p.j. + INTI*
	(n = 300)	(n = 299)
Réponse ¹	55 %	52 %
Échec virologique ²	25 %	28 %
rebond	12 %	14 %
absence de suppression virale sur 48 semaines	13%	15 %
Mort	1 %	1 %
Abandon motivé par les effets secondaires	4 %	6%
Abandon motivé par d'autres raisons ³	15 %	14 %

¹ Patients ayant atteint et maintenu un taux d'ARN VIH-1 confirmé de moins de 50 copies/mL jusqu'à la 48^e semaine.

² Comprend les cas confirmés de rebond de la charge virale et de non-atteinte d'une charge inférieure à 50 copies/mL jusqu'à la 48^e semaine.

³ Comprend les sujets perdus de vue au suivi, le retrait du patient, la non-observance, les infractions au protocole et d'autres raisons.

Définitions : INTI = inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

* Plusieurs INTI étaient administrés.

Emploi chez l'enfant

Étude VI : KALETRA en solution buvable administré à raison de deux fois par jour à des enfants n'ayant jamais ou ayant déjà reçu des antirétroviraux

L'étude VI était une étude multicentrique ouverte évaluant la pharmacocinétique, la tolérabilité, l'innocuité et l'efficacité de KALETRA en solution buvable (80 mg/mL de lopinavir et 20 mg/mL de ritonavir) chez 100 enfants dont 56 % avaient déjà suivi un traitement antirétroviral, et 44 % n'avaient jamais reçu de tel traitement. Aucun des patients n'avait reçu d'INNTI dans le passé. Les patients ont reçu au hasard soit 230 mg de lopinavir/57,5 mg de ritonavir par mètre carré (m²) de surface corporelle ou 300 mg de lopinavir/75 mg de ritonavir par m² de surface corporelle. On a ajouté la lamivudine et la stavudine au schéma thérapeutique des patients n'ayant jamais été traités; la névirapine, de même qu'un ou deux INTI, ont été incorporés au traitement des enfants qui avaient déjà reçu des antirétroviraux.

L'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique des deux schémas posologiques ont été évaluées chez chacun des patients après trois semaines de traitement. Après l'analyse de ces données, le traitement a été poursuivi à raison de 300 mg de lopinavir/75 mg de ritonavir par m² de surface corporelle chez tous les patients. Les patients avaient en moyenne 5 ans (plage de 6 mois à 12 ans); seuls 14 % d'entre eux étaient âgés de moins de 2 ans. Au départ, le nombre de cellules CD₄ s'élevait en moyenne à 838 cellules/mm³, et le taux moyen d'ARN VIH-1 plasmatique, à 4,7 log₁₀ copies/mL.

Au cours des 72 semaines de traitement, le taux d'ARN viral est passé et s'est maintenu sous les 400 copies/mL chez 75 % (33/44) des patients n'ayant jamais pris d'antirétroviraux, 72 % (23/32) des patients déjà traités par les INTI et 50 % (12/24) de ceux qui avaient déjà reçu un traitement par les IP et les INTI. Durant cette période, l'augmentation moyenne du nombre de cellules CD₄ par rapport aux valeurs de départ s'établissait à 387 cellules/mm³ chez les patients n'ayant jamais pris d'antirétroviraux et à 435 cellules/mm³ chez ceux qui avaient déjà été traités. Deux (2 %) patients se sont retirés de l'étude avant la fin à cause d'un effet secondaire ou d'une manifestation liée à l'infection par le VIH, dont 1 qui n'avait jamais reçu d'antirétroviral auparavant, en raison d'un effet secondaire imputable à l'emploi de KALETRA, et un autre qui avait déjà reçu des antirétroviraux, à cause d'une manifestation liée à l'infection par le VIH.

La dose à administrer aux patients de 6 mois à 12 ans a été fondée sur les résultats suivants : les doses de 230/57,5 mg/m² deux fois par jour sans névirapine et de 300/75 mg/m² deux fois par jour avec névirapine se sont traduites par des concentrations plasmatiques de lopinavir semblables à celles qui sont obtenues chez des adultes recevant la dose de 400/100 mg deux fois par jour sans névirapine.

Études de biodisponibilité comparative clés

On a évalué la biodisponibilité relative du lopinavir et du ritonavir après l'administration d'une dose unique de KALETRA à 400/100 mg en deux comprimés à 200/50 mg et trois capsules à 133,3/33,3 mg dans le cadre des études VIII et IX (études à répartition aléatoire, ouvertes et en chassé-croisé). L'étude VIII a comparé les comprimés KALETRA d'un même lot aux capsules KALETRA d'un même lot, administrés avec ou sans nourriture, chez 63 sujets adultes sains (46 hommes et 17 femmes). L'étude IX a comparé les comprimés KALETRA de deux lots fabriqués à grande échelle aux capsules KALETRA d'un même lot, administrés avec de la nourriture, chez 48 sujets adultes sains (34 hommes et 14 femmes).

Le **tableau 27** résume les données sur la biodisponibilité comparée des capsules et des comprimés KALETRA, après l'administration d'une dose unique avec de la nourriture (repas à teneur moyenne en matières grasses).

Tableau 27 Biodisponibilité relative et intervalles de confiance à 90 % du lopinavir et du ritonavir calculées à partir de la méta-analyse des études VIII et IX (repas à teneur moyenne en matières grasses), après l'administration d'une dose unique de 400/100 mg : comparaison entre les comprimés et les capsules

Schéma expérimental vs schéma de référence	Paramètre pharmacocinétique	Moyenne géométrique ¹		Biodisponibilité relative	
		Moyenne arithmétique (% CV)		Rapport des moyennes géométriques ²	Intervalle de confiance à 90 %
		Schéma expérimental	Schéma de référence		
Lopinavir					
Comprimé vs capsule	C _{max} (mcg/mL)	8,0	6,5	1,235	1,188 – 1,285
		8,2 (26)	6,7 (29)		
	ASC _t (mcg•hr/mL)	95,8	80,9	1,184	1,131 – 1,239
	100,5 (33)	86,1 (38)			
	ASC _∞ (mcg•hr/mL)	96,2	81,5	1,181	1,129 – 1,236
		100,9 (33)	86,8 (38)		
Ritonavir					
Comprimé vs capsule	C _{max} (mcg/mL)	0,6	0,4	1,349	1,263 – 1,441
		0,6 (42)	0,5 (58)		
	ASC _t (mcg•hr/mL)	4,3	3,6	1,202	1,146 – 1,261
	4,7 (42)	4,0 (49)			
	ASC _∞ (mcg•hr/mL)	4,4	3,7	1,193	1,139 – 1,249
		4,8 (41)	4,1 (48)		

Tableau 27 Biodisponibilité relative et intervalles de confiance à 90 % du lopinavir et du ritonavir calculées à partir de la méta-analyse des études VIII et IX (repas à teneur moyenne en matières grasses), après l'administration d'une dose unique de 400/100 mg : comparaison entre les comprimés et les capsules

¹ Antilogarithme de la moyenne des moindres carrés pour les logarithmes.
² Antilogarithme de la différence (schéma expérimental moins schéma de référence) des moyennes des moindres carrés pour les logarithmes.
 Nota : Comprend les comprimés provenant de deux lots et les capsules provenant de deux lots, administrés à raison d'une dose unique de 400/100 mg avec un repas à teneur moyenne en matières grasses.
 Les comprimés KALETRA utilisés dans le cadre de ces études sont identiques aux comprimés KALETRA commercialisés au Canada. Les capsules KALETRA ne sont plus commercialisées au Canada.

Le **tableau 28** résume les données sur la biodisponibilité comparée des capsules et des comprimés KALETRA, après l'administration d'une dose unique, avec et sans nourriture, dans le cadre de l'étude VIII.

Tableau 28 Biodisponibilité relative et intervalles de confiance à 90 % du lopinavir et du ritonavir dans le cadre de l'étude VIII, après l'administration d'une dose unique de 400/100 mg : comparaison entre les comprimés et les capsules

Schéma expérimental vs schéma de référence	Paramètre pharmacocinétique	Moyenne géométrique ¹ Moyenne arithmétique (% CV)		Biodisponibilité relative	
		Schéma expérimental	Schéma de référence	Rapport des moyennes géométriques ²	Intervalle de confiance à 90 %
Lopinavir					
Comprimé (à jeun) vs capsule (repas à teneur moyenne en matières grasses)	C _{max} (mcg/mL)	6,95 7,2 (28)	6,3 6,6 (27)	1,101	1,032 – 1,175
	ASC _t (mcg•hr/mL)	76,2 81,6 (37)	76,0 82,6 (35)	1,002	0,931 – 1,080
	ASC _∞ (mcg•hr/mL)	76,5 82,0 (37)	76,5 83,1 (35)	1,000	0,929 – 1,077
Comprimé (repas à teneur moyenne en matières grasses) vs capsule (repas à teneur moyenne en matières grasses)	C _{max} (mcg/mL)	8,2 8,4 (26)	6,3 6,6 (27)	1,295	1,230 – 1,362
	ASC _t (mcg•hr/mL)	96,7 101,9 (33)	76,0 82,6 (35)	1,272	1,197 – 1,351
	ASC _∞ (mcg•hr/mL)	97,1 102,3 (33)	76,5 83,1 (35)	1,269	1,195 – 1,348
Comprimé (repas à teneur élevée en	C _{max} (mcg/mL)	6,90 7,1 (25)	7,23 7,4 (21)	0,954	0,876 – 1,040

Tableau 28 Biodisponibilité relative et intervalles de confiance à 90 % du lopinavir et du ritonavir dans le cadre de l'étude VIII, après l'administration d'une dose unique de 400/100 mg : comparaison entre les comprimés et les capsules

Schéma expérimental vs schéma de référence	Paramètre pharmacocinétique	Moyenne géométrique ¹ Moyenne arithmétique (% CV)		Biodisponibilité relative	
		Schéma expérimental	Schéma de référence	Rapport des moyennes géométriques ²	Intervalle de confiance à 90 %
matières grasses) vs capsule (repas à teneur moyenne en matières grasses)	ASC _t (mcg•hr/mL)	86,6 88,3 (20)	85,5 88,5 (27)	1,012	0,924 – 1,108
	ASC _∞ (mcg•hr/mL)	87,1 88,8 (20)	86,0 88,9 (27)	1,013	0,926 – 1,108
Comprimé (à jeun) vs capsule (à jeun) ³	C _{max} (mcg/mL)	7,0 7,2 (28)	4,8 5,3 (44)	1,457	1,314 – 1,615
	ASC _t (mcg•hr/mL)	76,2 81,6 (37)	46,9 56,4 (56)	1,627	1,439 – 1,839
	ASC _∞ (mcg•hr/mL)	76,5 82,0 (37)	47,4 56,9 (56)	1,616	1,431 – 1,824
Ritonavir					
Comprimé (à jeun) vs capsule (repas à teneur moyenne en matières grasses)	C _{max} (mcg/mL)	0,50 0,57 (49)	0,37 0,44 (56)	1,331	1,183 – 1,497
	ASC _t (mcg•hr/mL)	3,52 4,08 (48)	3,20 3,80 (50)	1,098	1,006 – 1,199
	ASC _∞ (mcg•hr/mL)	3,65 4,21 (46)	3,34 3,94 (48)	1,092	1,004 – 1,188
Comprimé (repas à teneur moyenne en matières grasses) vs capsule (repas à teneur moyenne en matières grasses)	C _{max} (mcg/mL)	0,5 0,58 (45)	0,4 0,44 (56)	1,396	1,286 – 1,517
	ASC _t (mcg•hr/mL)	4,1 4,65 (46)	3,2 3,80 (50)	1,270	1,189 – 1,356
	ASC _∞ (mcg•hr/mL)	4,2 4,78 (45)	3,3 3,94 (48)	1,254	1,177 – 1,336
Comprimé (repas à teneur élevée en matières grasses) vs capsule (repas à teneur moyenne en matières grasses)	C _{max} (mcg/mL)	0,53 0,57 (39)	0,47 0,53 (59)	1,147	0,987 – 1,333
	ASC _t (mcg•hr/mL)	4,32 4,55 (34)	3,76 4,09 (42)	1,149	1,048 – 1,258
	ASC _∞ (mcg•hr/mL)	4,44 4,68 (33)	3,91 4,23 (41)	1,136	1,040 – 1,240

Tableau 28 Biodisponibilité relative et intervalles de confiance à 90 % du lopinavir et du ritonavir dans le cadre de l'étude VIII, après l'administration d'une dose unique de 400/100 mg : comparaison entre les comprimés et les capsules

Schéma expérimental vs schéma de référence	Paramètre pharmacocinétique	Moyenne géométrique ¹ Moyenne arithmétique (% CV)		Biodisponibilité relative	
		Schéma expérimental	Schéma de référence	Rapport des moyennes géométriques ²	Intervalle de confiance à 90 %
Comprimé (à jeun) vs capsule (à jeun) ³	C _{max} (mcg/mL)	0,5 0,57 (49)	0,3 0,38 (67)	1,707	1,495 – 1,950
	ASC _t (mcg•hr/mL)	3,5 4,08 (48)	2,2 2,86 (64)	1,579	1,402 – 1,778
	ASC _∞ (mcg•hr/mL)	3,7 4,21 (46)	2,4 2,99 (61)	1,532	1,376 – 1,706

¹ Antilogarithme de la moyenne des moindres carrés pour les logarithmes.

² Antilogarithme de la différence (schéma expérimental moins schéma de référence) des moyennes des moindres carrés pour les logarithmes.

³ La biodisponibilité relative du comprimé administré à jeun et celle de la capsule administrée à jeun ne reflètent pas les conditions d'administration recommandées.

Nota : Les comprimés et les capsules ont été administrés à raison d'une dose unique de 400/100 mg. Les comprimés KALETRA utilisés dans le cadre de cette étude sont identiques aux comprimés KALETRA commercialisés au Canada. Les capsules KALETRA ne sont plus commercialisées au Canada.

Le **tableau 29** résume les données sur la biodisponibilité comparée des capsules et des comprimés KALETRA, après l'administration d'une dose unique avec de la nourriture dans le cadre de l'étude IX.

Tableau 29 Biodisponibilité relative et intervalles de confiance à 90 % du lopinavir et du ritonavir dans le cadre de l'étude IX, après l'administration d'une dose unique de 400/100 mg (avec un repas à teneur moyenne en matières grasses) : comparaison entre les comprimés et les capsules

Schéma expérimental vs schéma de référence	Paramètre pharmacocinétique	Moyenne géométrique ¹ Moyenne arithmétique (% CV)		Biodisponibilité relative	
		Schéma expérimental	Schéma de référence	Rapport des moyennes géométriques ²	Intervalle de confiance à 90 %
Lopinavir					
Comprimé (lot 1) vs capsule	C _{max} (mcg/mL)	8,1 8,29 (26)	6,6 6,92 (30)	1,227	1,158 – 1,300
	ASC _t (mcg•hr/mL)	95,7 100,4 (33)	84,5 91,6 (39)	1,132	1,062 – 1,208

Tableau 29 Biodisponibilité relative et intervalles de confiance à 90 % du lopinavir et du ritonavir dans le cadre de l'étude IX, après l'administration d'une dose unique de 400/100 mg (avec un repas à teneur moyenne en matières grasses) : comparaison entre les comprimés et les capsules

Schéma expérimental vs schéma de référence	Paramètre pharmacocinétique	Moyenne géométrique ¹ Moyenne arithmétique (% CV)		Biodisponibilité relative	
		Schéma expérimental	Schéma de référence	Rapport des moyennes géométriques ²	Intervalle de confiance à 90 %
	ASC _∞ (mcg•hr/mL)	96,2 101,0 (33)	85,2 92,5 (40)	1,129	1,059 – 1,204
Comprimé (lot 2) vs capsule	C _{max} (mcg/mL)	7,7 7,94 (26)	6,6 6,92 (30)	1,170	1,104 – 1,241
	ASC _t (mcg•hr/mL)	93,2 98,7 (35)	84,5 91,6 (39)	1,102	1,034 – 1,176
	ASC _∞ (mcg•hr/mL)	93,6 99,2 (35)	85,2 92,5 (40)	1,099	1,031 – 1,172
Ritonavir					
Comprimé (lot 1) vs capsule	C _{max} (mcg/ml)	0,6 0,63 (38)	0,4 0,51 (59)	1,378	1,242 – 1,530
	ASC _t (mcg•hr/mL)	4,3 4,59 (37)	3,8 4,23 (48)	1,151	1,075 – 1,232
	ASC _∞ (mcg•hr/mL)	4,5 4,72 (37)	3,9 4,35 (47)	1,148	1,075 – 1,226
Comprimé (lot 2) vs capsule	C _{max} (mcg/mL)	0,6 0,60 (43)	0,4 0,51 (59)	1,291	1,163 – 1,433
	ASC _t (mcg•hr/mL)	4,3 4,64 (40)	3,8 4,23 (48)	1,152	1,076 – 1,234
	ASC _∞ (mcg•hr/mL)	4,4 4,75 (40)	3,9 4,35 (47)	1,147	1,074 – 1,225

¹ Antilogarithme de la moyenne des moindres carrés pour les logarithmes.

² Antilogarithme de la différence (schéma expérimental moins schéma de référence) des moyennes des moindres carrés pour les logarithmes.

Nota : Les comprimés et les capsules ont été administrés à raison d'une dose unique de 400/100 mg. Les comprimés KALETRA utilisés dans le cadre de cette étude sont identiques aux comprimés KALETRA commercialisés au Canada. Les capsules KALETRA ne sont plus commercialisées au Canada.

Le **tableau 30** résume les données sur la biodisponibilité comparée d'une dose unique de KALETRA en comprimé administrée avec et sans nourriture dans le cadre de l'étude VIII.

Tableau 30 Biodisponibilité relative et intervalles de confiance à 90 % du lopinavir et du ritonavir dans le cadre de l'étude VIII, après l'administration d'une dose unique de 400/100 mg : comparaison entre les comprimés pris avec de la nourriture et ceux pris à jeun

Schéma expérimental vs schéma de référence	Paramètre pharmacocinétique	Moyenne géométrique ¹ Moyenne arithmétique (% CV)		Biodisponibilité relative	
		Schéma expérimental	Schéma de référence	Rapport des moyennes géométriques ²	Intervalle de confiance à 90 %
Lopinavir					
Comprimé (repas à teneur modérée en matières grasses) vs comprimé (à jeun)	C _{max} (mcg/mL)	8,2 8,38 (26)	7,0 7,16 (28)	1,176	1,111 – 1,244
	ASC _t (mcg•hr/mL)	96,7 101,9 (33)	76,2 81,6 (37)	1,269	1,191 – 1,352
	ASC _∞ (mcg•hr/mL)	97,1 102,3 (33)	76,5 82,0 (37)	1,269	1,191 – 1,352
Comprimé (repas à teneur élevée en matières grasses) vs comprimé (à jeun)	C _{max} (mcg/mL)	6,9 7,08 (25)	7,0 7,40 (38)	0,993	0,877 – 1,124
	ASC _t (mcg•hr/mL)	86,6 88,3 (20)	73,0 79,9 (45)	1,187	1,028 – 1,371
	ASC _∞ (mcg•hr/mL)	87,1 88,8 (20)	73,3 80,2 (44)	1,189	1,029 – 1,373
Comprimé (repas à teneur élevée en matières grasses) vs comprimé (repas à teneur moyenne en matières grasses)	C _{max} (mcg/mL)	6,9 7,08 (25)	8,2 8,34 (21)	0,844	0,780 – 0,913
	ASC _t (mcg•hr/mL)	86,6 88,3 (20)	94,3 96,8 (23)	0,918	0,859 – 0,982
	ASC _∞ (mcg•hr/mL)	87,1 88,8 (20)	94,7 97,2 (23)	0,919	0,861 – 0,982
Ritonavir					
Comprimé (repas à teneur modérée en matières grasses) vs comprimé (à jeun)	C _{max} (mcg/mL)	0,5 0,58 (45)	0,5 0,57 (49)	1,049	0,943 – 1,167
	ASC _t (mcg•hr/mL)	4,1 4,65 (46)	3,5 4,08 (48)	1,156	1,066 – 1,253
	ASC _∞ (mcg•hr/mL)	4,2 4,78 (45)	3,7 4,21 (46)	1,149	1,063 – 1,241
Comprimé (repas à teneur élevée en	C _{max} (mcg/mL)	0,5 0,57 (39)	0,5 0,57 (59)	1,103	0,920 – 1,323

Tableau 30 Biodisponibilité relative et intervalles de confiance à 90 % du lopinavir et du ritonavir dans le cadre de l'étude VIII, après l'administration d'une dose unique de 400/100 mg : comparaison entre les comprimés pris avec de la nourriture et ceux pris à jeun

Schéma expérimental vs schéma de référence	Paramètre pharmacocinétique	Moyenne géométrique ¹ Moyenne arithmétique (% CV)		Biodisponibilité relative	
		Schéma expérimental	Schéma de référence	Rapport des moyennes géométriques ²	Intervalle de confiance à 90 %
matières grasses) vs comprimé (à jeun)	ASC _t (mcg•hr/mL)	4,3 4,55 (34)	3,5 3,99 (55)	1,247	1,071 – 1,453
	ASC _∞ (mcg•hr/mL)	4,4 4,68 (33)	3,6 4,10 (54)	1,239	1,068 – 1,436
Comprimé (repas à teneur élevée en matières grasses) vs comprimé (repas à teneur moyenne en matières grasses)	C _{max} (mcg/mL)	0,5 0,57 (39)	0,6 0,60 (45)	0,973	0,853 – 1,109
	ASC _t (mcg•hr/mL)	4,3 4,55 (34)	4,1 4,43 (38)	1,042	0,977 – 1,111
	ASC _∞ (mcg•hr/mL)	4,4 4,68 (33)	4,3 4,56 (37)	1,040	0,977 – 1,107

¹ Antilogarithme de la moyenne des moindres carrés pour les logarithmes.

² Antilogarithme de la différence (schéma expérimental moins schéma de référence) des moyennes des moindres carrés pour les logarithmes.

Nota : Les comprimés ont été administrés à raison d'une dose unique de 400/100 mg. Les comprimés KALETRA utilisés dans le cadre de cette étude sont identiques aux comprimés KALETRA commercialisés au Canada.

Le T_{max} moyen du lopinavir après l'administration des comprimés à jeun, avec un repas à teneur moyenne en matières grasses et avec un repas à teneur élevée en matières grasses était respectivement de 3,6, 4,0 et 5,4 heures. Le T_{max} moyen du ritonavir après l'administration des comprimés à jeun, avec un repas à teneur moyenne en matières grasses et avec un repas à teneur élevée en matières grasses était respectivement de 3,4, 4,0 et 5,4 heures. La demi-vie terminale du lopinavir était semblable peu importe la modalité d'administration et variait, en moyenne, de 2,6 à 2,7 heures. La demi-vie terminale du ritonavir était semblable peu importe la modalité d'administration et variait, en moyenne, de 4,2 à 4,7 heures.

L'étude X a évalué la biodisponibilité relative du lopinavir et du ritonavir après l'administration d'une dose unique de 400/100 mg de KALETRA, à raison de quatre comprimés à 100/25 mg ou de deux comprimés à 200/50 mg, selon un plan d'étude à répartition aléatoire, ouverte et croisée chez 44 adultes en bonne santé à jeun (35 hommes, 9 femmes).

Le **tableau 31** résume les données sur la biodisponibilité comparée d'une dose unique de KALETRA administrée en comprimés à 100/25 mg et en comprimés à 200/50 mg chez des sujets à jeun.

Tableau 31 Biodisponibilité relative et intervalles de confiance à 90 % du lopinavir et du ritonavir dans le cadre de l'étude X, après l'administration d'une dose unique de 400/100 mg : comparaison entre les comprimés à 100/25 mg et les comprimés à 200/50 mg					
Schéma expérimental vs schéma de référence	Paramètre	Moyenne géométrique ¹ Moyenne arithmétique (% CV)		Biodisponibilité relative	
		Schéma expérimental	Schéma de référence	Rapport des moyennes géométriques ²	Intervalle de confiance à 90 %
Lopinavir					
Comprimé à 100/25 mg vs comprimé à 200/50 mg	C _{max} (mcg/mL)	5,36 5,66 (30 %)	5,23 5,47 (31 %)	1,03	0,964 – 1,090
	ASC _T (mcg•h/mL)	61,02 66,61 (38 %)	58,50 62,33 (35 %)	1,05	0,975 – 1,120
	ASC _I (mcg•h/mL)	61,22 66,89 (38 %)	58,68 62,56 (36 %)	1,05	0,975 – 1,120
	T _{max} (h) ³	3,48 (50 %)	3,59 (36 %)		
	T _{1/2} (h) ³	2,74 (32 %)	2,74 (31 %)		
Ritonavir					
Comprimés à 100/25 mg vs comprimés à 200/50 mg	C _{max} (mcg/mL)	0,37 0,42 (52 %)	0,36 0,40 (47 %)	1,04	0,943 – 1,139
	ASC _T (mcg•h/mL)	2,97 3,29 (43 %)	2,89 3,14 (39 %)	1,03	0,959 – 1,103
	ASC _I (mcg•h/mL)	3,01 3,33 (43 %)	2,93 3,18 (39 %)	1,03	0,959 – 1,102
	T _{max} (h) ³	3,42 (53 %)	3,31 (36 %)		
	T _{1/2} (h) ³	5,08 (19 %)	5,05 (18 %)		
¹ Antilogarithme de la moyenne des moindres carrés pour les logarithmes. ² ...Antilogarithme de la différence (schéma expérimental moins schéma de référence) des moyennes des moindres carrés pour les logarithmes. ³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique seulement (pourcentage du coefficient de variation).					

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie

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

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

Pharmacocinétique

Pour obtenir des renseignements sur le comportement pharmacocinétique du lopinavir/ritonavir, consulter la section **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, Pharmacocinétique.

Les effets de l'administration concomitante de KALETRA et d'autres médicaments sur l'ASC, la C_{max} et la C_{min} sont résumés au **tableau 32** (effets des autres médicaments sur le lopinavir) et au **tableau 33** (effets de KALETRA sur les autres médicaments).

Effet des médicaments administrés en concomitance sur le lopinavir

Tableau 32 Interactions médicamenteuses : paramètres pharmacocinétiques du lopinavir administré en concomitance avec d'autres médicaments (voir le tableau 7 pour connaître les modifications recommandées de la dose ou du schéma posologique)

Médicament concomitant	Dose du médicament concomitant (mg) et durée	Dose de KALETRA (mg) et durée	n	Rapport des paramètres pharmacocinétiques du lopinavir (avec/sans médicament concomitant) (IC à 90 %); absence d'effet = 1,00		
				C_{max}	ASC	C_{min}
Amprénavir ¹	750 2 f.p.j., 10 j	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 21 j	12	0,72 (0,65; 0,79)	0,62 (0,56; 0,70)	0,43 (0,34; 0,56)
Atorvastatine	20 1 f.p.j., 4 j	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 14 j	12	0,90 (0,78; 1,06)	0,90 (0,79; 1,02)	0,92 (0,78; 1,10)
Éfavirenz ²	600 au coucher, 9 j	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 9 j	11, 7*	0,97 (0,78; 1,22)	0,81 (0,64; 1,03)	0,61 (0,38; 0,97)
	600 au coucher, 9 j	Comprimé, 500/125 2 f.p.j., 10 j	19	1,12 (1,02; 1,23)	1,06 (0,96; 1,17)	0,90 (0,78; 1,04)
	600 au coucher, 9 j	Comprimé, 600/150 2 f.p.j., 10 j	23	1,36 (1,28; 1,44)	1,36 (1,28; 1,44)	1,32 (1,21; 1,44)
Fosamprénavir ⁸	700 2 f.p.j. plus ritonavir 100 2 f.p.j., 14 j	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 14 j	18	1,30 (0,85; 1,47)	1,37 (0,80; 1,55)	1,52 (0,72; 1,82)
Kétoconazole	200 (dose unique)	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 16 j	12	0,89 (0,80; 0,99)	0,87 (0,75; 1,00)	0,75 (0,55; 1,00)
Nelfinavir	1000 2 f.p.j., 10 j	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 21 j	13	0,79 (0,70; 0,89)	0,73 (0,63; 0,85)	0,62 (0,49; 0,78)

Tableau 32 Interactions médicamenteuses : paramètres pharmacocinétiques du lopinavir administré en concomitance avec d'autres médicaments (voir le tableau 7 pour connaître les modifications recommandées de la dose ou du schéma posologique)

Médicament concomitant	Dose du médicament concomitant (mg) et durée	Dose de KALETRA (mg) et durée	n	Rapport des paramètres pharmacocinétiques du lopinavir (avec/sans médicament concomitant) (IC à 90 %); absence d'effet = 1,00		
				C _{max}	ASC	C _{min}
Névirapine	200 2 f.p.j., état d'équilibre (> 1 an) ³	Capsule, 400/100 2 f.p.j., état d'équilibre (> 1 an)	22, 19*	0,81 (0,62; 1,05)	0,73 (0,53; 0,98)	0,49 (0,28; 0,74)
	7 mg/kg ou 4 mg/kg 1 f.p.j., 2 sem., 2 f.p.j., 1 sem. ⁴	Solution buvable, 300/75 mg/m ² 2 f.p.j., 3 sem.	12, 15*	0,86 (0,64; 1,16)	0,78 (0,56; 1,09)	0,45 (0,25; 0,81)
Oméprazole	40 1 f.p.j., 5 j	Comprimé, 400/100 2 f.p.j., 10 j	11	1,08 (0,99; 1,17)	1,07 (0,99; 1,15)	1,03 (0,90; 1,18)
		Comprimé, 800/200 1 f.p.j., 10 j	12	0,94 (0,88; 1,00)	0,92 (0,86; 0,99)	0,71 (0,57; 0,89)
Pravastatine	20 1 f.p.j., 4 j	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 14 j	12	0,98 (0,89; 1,08)	0,95 (0,85; 1,05)	0,88 (0,77; 1,02)
Ranitidine	150, dose unique	Comprimé, 400/100 2 f.p.j., 10 j	12	0,98 (0,95; 1,02)	0,98 (0,94; 1,01)	0,93 (0,89; 0,98)
		Comprimé, 800/200 1 f.p.j., 10 j	11	0,98 (0,95; 1,01)	0,96 (0,90; 1,02)	0,85 (0,67; 1,08)
Rifabutine	150 1 f.p.j., 10 j	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 20 j	14	1,08 (0,97; 1,19)	1,17 (1,04; 1,31)	1,20 (0,96; 1,65)
Rifampine	600 1 f.p.j., 10 j 600 1 f.p.j., 14 j ⁷	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 20 j	22	0,45 (0,40; 0,51)	0,25 (0,21; 0,29)	0,01 (0,01; 0,02)
		Capsule, 800/200 2 f.p.j., 9 j ⁵	10	1,02 (0,85; 1,23)	0,84 (0,64; 1,10)	0,43 (0,19; 0,96)
		Capsule, 400/400 2 f.p.j., 9 j ⁶	9	0,93 (0,81; 1,07)	0,98 (0,81; 1,17)	1,03 (0,68; 1,56)
				L'administration concomitante de KALETRA et de rifampine est contre-indiquée. Voir CONTRE-INDICATIONS ; et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES		
Ritonavir ²	100 2 f.p.j.,	Capsule, 400/100	8,	1,28	1,46	2,16

Tableau 32 Interactions médicamenteuses : paramètres pharmacocinétiques du lopinavir administré en concomitance avec d'autres médicaments (voir le tableau 7 pour connaître les modifications recommandées de la dose ou du schéma posologique)

Médicament concomitant	Dose du médicament concomitant (mg) et durée	Dose de KALETRA (mg) et durée	n	Rapport des paramètres pharmacocinétiques du lopinavir (avec/sans médicament concomitant) (IC à 90 %); absence d'effet = 1,00		
				C _{max}	ASC	C _{min}
	3 à 4 sem. ³	2 f.p.j., 3 à 4 sem.	21*	(0,94; 1,76)	(1,04; 2,06)	(1,29; 3,62)
Ténofovir ⁹	300 mg 1 f.p.j., 14 j	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 14 j	24	Inchangé	Inchangé	Inchangé
Tipranavir/ritonavir ³	500/200 mg 2 f.p.j. (28 doses)	Capsule, 400/100 2 f.p.j. (27 doses)	21 69	0,53 (0,40; 0,69) ¹⁰	0,45 (0,32; 0,63) ¹⁰	0,30 (0,17; 0,51) ¹⁰ 0,48 (0,40; 0,58) ¹¹

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

¹ La dose de 400/100 mg de KALETRA ne doit pas être utilisée avec l'amprénavir.

² Le comportement pharmacocinétique du ritonavir n'est pas affecté par la prise simultanée d'éfavirenz.

³ Étude menée chez des adultes infectés par le VIH.

⁴ Étude menée chez des enfants infectés par le VIH et âgés de 6 mois à 12 ans.

⁵ Adaptation posologique : 533/133 2 f.p.j. le 1^{er} jour, 667/167 2 f.p.j. le 2^e jour, puis 800 /200 2 f.p.j., les 7 jours suivants.

⁶ Adaptation posologique : 400/200 2 f.p.j. le 1^{er} jour, 400/300 2 f.p.j. le 2^e jour, puis 400 /400 2 f.p.j., les 7 jours suivants.

⁷ Au cours de cette étude, 28 % des sujets ont présenté une élévation du taux de transaminases de grade 2 ou plus.

⁸ Données tirées des renseignements thérapeutiques du fosamprénavir.

⁹ Données tirées des renseignements thérapeutiques du ténofovir.

¹⁰ Analyse intensive de pharmacocinétique.

¹¹ Concentrations du médicament obtenus 8 et 16 heures après l'administration de la dose.

* Étude avec groupe parallèle; n pour KALETRA + médicament concomitant, n pour KALETRA seul.

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

Effet de KALETRA sur les médicaments administrés en concomitance

Tableau 33 Interactions médicamenteuses : paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés en concomitance avec KALETRA (voir le tableau 7 pour connaître les modifications recommandées de la dose ou du schéma posologique)

Médicament concomitant	Dose du médicament concomitant (mg) et durée	Dose de KALETRA (mg) et durée	n	Rapport des paramètres pharmacocinétiques du médicament concomitant (avec/sans KALETRA) (IC 90 %); absence d'effet = 1,00		
				C _{max}	ASC	C _{min}
Amprénavir ¹	1200 2 f.p.j., 14 j (seul) vs 750 2 f.p.j., 10 j	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 21 j	11	1,12 (0,91; 1,39)	1,72 (1,41; 2,09)	4,57 (3,51; 5,95)

Tableau 33 Interactions médicamenteuses : paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés en concomitance avec KALETRA (voir le tableau 7 pour connaître les modifications recommandées de la dose ou du schéma posologique)

Médicament concomitant	Dose du médicament concomitant (mg) et durée	Dose de KALETRA (mg) et durée	n	Rapport des paramètres pharmacocinétiques du médicament concomitant (avec/sans KALETRA) (IC 90 %); absence d'effet = 1,00		
				C _{max}	ASC	C _{min}
	(en concomitance)					
Atorvastatine	20 1 f.p.j., 4 j	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 14 j	12	4,67 (3,35; 6,51)	5,88 (4,69; 7,37)	2,28 (1,91; 2,71)
Désipramine ²	100 (dose unique)	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 10 j	15	0,91 (0,84; 0,97)	1,05 (0,96; 1,16)	n.d.
Éfavirenz	600 au coucher, 9 j	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 9 j	11, 12*	0,91 (0,72; 1,15)	0,84 (0,62; 1,15)	0,84 (0,58; 1,20)
Éthinylœstradiol	35 mcg 1 f.p.j., 21 j (noréthindrone- mestranol)	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 14 j	12	0,59 (0,52; 0,66)	0,58 (0,54; 0,62)	0,42 (0,36; 0,49)
Fosamprenavir ⁵	700 2 f.p.j. plus ritonavir 100 2 f.p.j., 14 j	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 14 j	18	0,42 (0,30; 0,58)	0,37 (0,28; 0,49)	0,35 (0,27; 0,46)
Indinavir ¹	800 t.i.d., 5 j (seul, à jeun) vs 600 2 f.p.j., 10 j (avec KALETRA, aux repas)	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 15 j	13	0,71 (0,63; 0,81)	0,91 (0,75; 1,10)	3,47 (2,60; 4,64)
Kétoconazole	200 (dose unique)	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 16 j	12	1,13 (0,91; 1,40)	3,04 (2,44; 3,79)	n.d.
Méthadone	5 (dose unique)	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 10 j	11	0,55 (0,48; 0,64)	0,47 (0,42; 0,53)	n.d.
Nelfinavir ¹	1250 2 f.p.j., 14 j (seul) vs 1000 2 f.p.j., 10 j (en concomitance)	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 21 j	13	0,93 (0,82; 1,05)	1,07 (0,95; 1,19)	1,86 (1,57; 2,22)
métabolite M8				2,36 (1,91; 2,91)	3,46 (2,78; 4,31)	7,49 (5,85; 9,58)
Névirapine	200 1 f.p.j., 14 j; 2 f.p.j., 6 j	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 20 j	5, 6*	1,05 (0,72; 1,52)	1,08 (0,72; 1,64)	1,15 (0,71; 1,86)
Voir le tableau 7 pour un exposé sur l'interaction.						
Noréthindrone	1 1 f.p.j., 21 j (noréthindrone- mestranol)	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 14 j	12	0,84 (0,75; 0,94)	0,83 (0,73; 0,94)	0,68 (0,54; 0,85)
Pravastatine	20 1 f.p.j., 4 j	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 14 j	12	1,26	1,33	n.d.

Tableau 33 Interactions médicamenteuses : paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés en concomitance avec KALETRA (voir le tableau 7 pour connaître les modifications recommandées de la dose ou du schéma posologique)

Médicament concomitant	Dose du médicament concomitant (mg) et durée	Dose de KALETRA (mg) et durée	n	Rapport des paramètres pharmacocinétiques du médicament concomitant (avec/sans KALETRA) (IC 90 %); absence d'effet = 1,00		
				C _{max}	ASC	C _{min}
				(0,87; 1,83)	(0,91; 1,94)	
Rifabutine	300 1 f.p.j., 10 j (seule) vs 150 1 f.p.j., 10 j (en concomitance)	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 10 j	12	2,12 (1,89; 2,38)	3,03 (2,79; 3,30)	4,90 (3,18; 5,76)
25-O-déacétyl rifabutine				23,6 (13,7; 25,3)	47,5 (29,3; 51,8)	94,9 (74,0; 122)
Rifabutine + 25-O-déacétyl rifabutine ³				3,46 (3,07; 3,91)	5,73 (5,08; 6,46)	9,53 (7,56; 12,01)
Saquinavir ¹	1200 t.i.d., 5 j (seul) vs 800 2 f.p.j., 10 j (avec KALETRA) 800 2 f.p.j., 10 j (avec KALETRA) vs 1200 2 f.p.j., 5 j (avec KALETRA)	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 15 j	14	6,34 (5,32; 7,55)	9,62 (8,05; 11,49)	16,74 (13,73; 20,42)
				0,98 ⁴ (0,74; 1,30)	0,97 ⁴ (0,73; 1,28)	0,95 ⁴ (0,70; 1,29)
Rosuvastatine ⁶	20 mg 1 f.p.j., 7 j	Comprimé, 400/100 2 f.p.j., 7 j	15	4,66 (3,4; 6,4)	2,08 (1,66; 2,6)	1,04 (0,9; 1,2)
Ténofovir ⁷	300 mg 1 f.p.j., 14 j	Capsule, 400/100 2 f.p.j., 14 j	24	Inchangé	1,32 (1,26; 1,38)	1,51 (1,32; 1,66)

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

1. Les rapports des valeurs des paramètres relatifs à l'amprénavir, à l'indinavir, au nelfinavir et au saquinavir ne sont pas normalisés suivant la dose.
2. La désipramine est un substrat employé dans l'évaluation des effets sur le métabolisme dépendant de la CYP2D6.
3. Effet sur la somme des doses normalisées de la molécule-mère de rifabutine et du métabolite actif 25-O-déacétyl rifabutine.
4. Rapports établis entre le saquinavir (1200 2 f.p.j.) + KALETRA et le saquinavir (800 2 f.p.j.) + KALETRA.
5. Données tirées des renseignements thérapeutiques du fosamprénavir.
6. Données tirées du dépliant de conditionnement de la rosuvastatine et résultats présentés à la Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes (*Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*) de 2007 (Hoody, et al., résumé L-107, affiche n° 564).
7. Données tirées des renseignements thérapeutiques du ténofovir.

* Étude avec groupe parallèle; n pour KALETRA + médicament concomitant, n pour le médicament concomitant seul.

Définitions : f.p.j. = fois par jour; j = jour; sem. = semaine; n.d. = non disponible.

TOXICOLOGIE

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

Toxicité aiguë

Chez les rongeurs, l'administration orale de lopinavir seul ou en association avec le ritonavir (rapport de 2:1) n'entraîne qu'un faible degré de toxicité aiguë, mais ce dernier augmente lors de l'administration par injection intraveineuse. Chez les rats ayant reçu le lopinavir seul par voie orale, la dose létale approximative (DLA) aiguë s'est établie à > 2500 mg/kg. Les signes de toxicité se sont limités à des râles et à une respiration difficile/bruyante chez les rats ayant reçu une dose supérieure ou égale à 500 mg/kg. La DLA orale de l'association lopinavir/ritonavir était > 1250/625 mg/kg chez les souris et les rats. La baisse de l'activité physique, l'ataxie, la dyspnée et le strabisme comptent au nombre des signes de toxicité observés chez les deux espèces. Chez le rat, on a également noté une augmentation de la salivation.

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

Toxicité chronique

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

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

Effets sur le foie

Souris

On a mené une étude de trois mois visant à évaluer la dose orale maximale tolérée par des souris. Les doses évaluées étaient les suivantes : 0, 20/10, 60/30 et 200/100 mg/kg/jour. La toxicité hépatique observée chez les souris recevant la dose de 200/100 mg/kg/jour (458/62 mcg•h/mL) se caractérisait par une augmentation du taux des enzymes hépatiques (alanine aminotransférase [ALT], aspartate-

transaminase [AST], gamma-glutamyltranspeptidase [GGT]) et du poids du foie, de même que par des modifications histopathologiques (vacuolisation cytoplasmique, nécrose, inflammation subaiguë et hépatocytomégalie). Cette dose a également produit une hausse des taux de cholestérol et de triglycérides. À la dose de 60/30 mg/kg/jour, on a noté une augmentation du poids du foie et des taux de cholestérol. Aucun signe de toxicité n'a été observé dans le groupe recevant la dose de 20/10 mg/kg/jour, où l'ASC s'élevait en moyenne à 43/3 mcg•h/mL.

Rat

L'association lopinavir/ritonavir a été administrée à des rats adultes par gavage oral pendant une période allant de deux semaines à six mois. Les animaux ont présenté les modifications hépatiques suivantes : hypercholestérolémie, augmentation du taux des enzymes hépatiques (ALT, alkaline phosphatase [ALP], GGT) et lésions histopathologiques (p. ex. : hépatocytes multinucléés, hépatocytomégalie, nécrose unicellulaire et histiocytose). Ces modifications sont survenues chez les rats recevant la dose de 50/25 mg/kg/jour (ASC moyenne de 73/8 mcg•h/mL) pendant six mois. L'analyse ultrastructurale du foie a révélé la présence d'inclusions lysosomales dans les hépatocytes, ainsi qu'une légère augmentation du réticulum endoplasmique lisse. Après une période de récupération de un mois, les modifications histopathologiques observées chez les rats ne s'étaient toujours pas résorbées. Chez des rats mâles, l'administration de l'association lopinavir/ritonavir à raison de 10/5 mg/kg/jour s'est traduite par une augmentation des taux sériques de SGPT (ALT). On a donc conclu que la dose maximale de l'association lopinavir/ritonavir pouvant être donnée aux rats pendant six mois sans entraîner d'effets hépatotoxiques était inférieure à 10/5 mg/kg/jour, ce qui correspond à une ASC moyenne d'environ 18/1 mcg•h/mL.

L'association lopinavir/ritonavir a été administrée à des rats nouveau-nés (âgés de 3 à 4 jours au début du traitement) à raison de 0, de 10/5, de 20/10 et de 40/20 mg/kg/jour pendant 2 semaines, ainsi qu'à de jeunes rats (âgés de 16 jours au début du traitement) à raison de 0, de 10/5, de 30/15 et de 100/50 mg/kg/jour pendant 4 semaines. D'une façon générale, les modifications hépatiques (hépatocytomégalie) ainsi que les augmentations du poids du foie et des taux de cholestérol et d'enzymes hépatiques (SGPT [ALT], GGT) notées chez les jeunes rats à la dose de 100/50 mg/kg/jour (ASC moyenne du groupe d'environ 172/10 mcg•h/mL) se sont révélées semblables à celles qu'ont présentées les rats adultes à des doses et à des expositions comparables. Cependant, l'exposition au médicament (ASC) a été significativement supérieure chez les rats nouveau-nés que chez les rats adultes ayant reçu des doses semblables. Le degré de toxicité observé chez les nouveau-nés était inférieur à celui qu'on a noté chez les adultes lors d'expositions comparables au médicament. L'administration de l'association lopinavir/ritonavir à raison de 40/20 mg/kg/jour (ASC moyenne du groupe = 140/13 mcg•h/mL) à des nouveau-nés pendant deux semaines n'a produit qu'une augmentation du poids du foie; aucune anomalie microscopique n'a été décelée dans le foie ou d'autres organes.

Chien

On a administré des capsules de l'association lopinavir/ritonavir par voie orale à des chiens pendant une période allant de 2 semaines à 9 mois. Les chiens se sont montrés moins sensibles aux effets hépatotoxiques de l'association lopinavir/ritonavir que les rats. Bien qu'une augmentation du taux des enzymes hépatiques (SGPT [ALT], SGOT [AST], PA) et des modifications hépatocellulaires aient été

observées chez le chien, ces effets ne sont survenus qu'avec l'administration de 70/35 à 100/50 mg/kg/jour (ASC moyenne de 189/65 mcg•h/mL) pendant 3 mois ou de 45/15 mg/kg/jour ou plus pendant 6 mois (expositions plasmatiques d'environ 206/53 mcg•h/mL). On a signalé une augmentation du taux des enzymes hépatiques (PA, SGPT [ALT]) et l'œdème des cellules hépatiques chez des chiens recevant la dose de 25/8 mg/kg/jour (ASC moyenne de 76/11 mcg•h/mL) pendant 6 mois. Les modifications hépatocellulaires notées chez les chiens ont semblé se résorber après une période de récupération de un mois. Chez des chiens, l'administration de lopinavir/ritonavir à raison de 10/3 mg/kg/jour (ASC moyenne de 25/3 mcg•h/mL) pendant 6 mois ne s'est pas révélée hépatotoxique. Lors de l'étude de 9 mois, seules des augmentations du taux de PA et du poids relatif du foie, lesquelles ne s'accompagnaient d'aucune modification histopathologique, ont été notées chez des chiens recevant des doses pouvant atteindre 50/20 mg/kg/jour (ASC moyenne de 78/39 mcg•h/mL).

Dans le cadre d'études évaluant l'administration de doses répétées, la hausse des taux de GGT n'a été observée que chez les rongeurs. Aucune augmentation du taux de bilirubine totale ni de l'urobilinogène n'a été notée chez les rongeurs ou les chiens.

Au cours de l'étude de 3 mois, des cas de maladie choléstatique s'accompagnant ou non d'inflammation du foie sont survenus chez des chiens anorexiques dont l'état clinique était compromis. Ces chiens recevaient des doses élevées (ASC₂₄ = 189/65 mcg•h/mL) de médicament.

Effets sur la thyroïde

On a signalé une hypertrophie légère, mais proportionnelle à la dose des cellules folliculaires de la thyroïde, de même qu'une baisse des taux sériques de thyroxine (T₄) et une hausse des taux sériques de thyrotropine (TSH) chez des rats adultes ayant reçu l'association lopinavir/ritonavir à raison de 50/25 mg/kg/jour ou plus (ASC moyenne de 65/14 mcg•h/mL ou plus) pendant 2 à 26 semaines. Les rats nouveau-nés et les jeunes rats ont semblé être moins sensibles aux effets thyroïdiens de l'association lopinavir/ritonavir que les rats adultes. Aucun effet thyroïdien n'a été signalé chez les rats nouveau-nés recevant 40/20 mg/kg/jour (ASC moyenne de 140/13 mcg•h/mL) pendant 2 semaines; chez les jeunes rats, de tels effets ne sont survenus qu'avec l'administration de 100/50 mg/kg/jour (ASC moyenne de 172/10 mcg•h/mL) pendant 4 semaines. Toutes les modifications se sont résorbées après une période de récupération de un mois. Aucun effet thyroïdien n'a été observé chez des souris traitées durant un maximum de 3 mois et chez des chiens traités durant un maximum de 9 mois.

Effets sur le sang

On a remarqué, chez des rats adultes recevant l'association lopinavir/ritonavir à raison de 50/25 mg/kg/jour ou plus (ASC moyenne d'environ 65/14 mcg•h/mL ou plus) pendant 3 à 6 mois, une baisse des valeurs érythrocytaires (nombre d'érythrocytes, hématocrite, hémoglobine) ainsi qu'une augmentation de l'incidence et (ou) de la gravité de l'anisocytose (irrégularité de la taille des érythrocytes) et de la poïkilocytose (irrégularité de la forme des érythrocytes). Ces modifications de la morphologie érythrocytaire ont persisté tout au long de la période de récupération de un mois. Des modifications érythrocytaires semblables sont survenues chez une chienne ayant reçu des doses de 45/15 à 60/20 mg/kg/jour (ASC moyenne d'environ 205/53 mcg•h/mL) pendant 6 mois. Aucune modification

érythrocytaire n'a été décelée chez des souris recevant jusqu'à 200/100 mg/kg/jour (ASC moyenne = 458/62 mcg•h/mL) de l'association lopinavir/ritonavir pendant 3 mois ni chez des chiens recevant jusqu'à 50/25 mg/kg/jour (ASC moyenne = 78/39 mcg•h/mL) de l'association lopinavir/ritonavir pendant 9 mois. Une augmentation du temps de céphaline activée (APTT) a été notée lors de l'étude de 3 mois chez des rats dont l'exposition générale au médicament correspondait à 161/13 mcg•h/mL et lors de l'étude de 6 mois chez des rats mâles dont l'exposition générale au médicament correspondait à 56/5,2 mcg•h/mL.

Effets sur le rein et la rate

Aucune modification rénale n'a été notée chez des rats et des chiens traités pendant 6 mois, ni chez des chiens traités pendant 9 mois. Seules les souris recevant l'association lopinavir/ritonavir à raison de 200/100 mg/kg/jour (ASC moyenne = 458/62 mcg•h/mL) pendant 3 mois ont présenté des modifications rénales (vacuolisation cytoplasmique microvésiculaire). Les effets sur la rate (histiocytose et augmentation du poids de la rate) ne sont survenus que chez les rats recevant l'association lopinavir/ritonavir à raison de 50/25 mg/kg/jour ou plus (ASC moyenne de 73/8 mcg•h/mL ou plus) pendant 6 mois.

Effets sur le tube digestif et altérations électrocardiographiques

Chez les chiens ayant reçu l'association lopinavir/ritonavir, la toxicité s'est manifestée principalement par des troubles gastro-intestinaux, notamment des vomissements, de la diarrhée et (ou) des selles molles. Les troubles gastro-intestinaux liés à la dose sont généralement survenus 1 à 2 heures après l'administration du médicament, et ce, à toutes les doses évaluées dans le cadre des études portant sur l'administration de doses répétées. Lors de l'étude de toxicité de 3 mois, les chiens recevant les doses les plus élevées, soit 70/35 à 100/50 mg/kg/jour (ASC moyenne = 189/65 mcg•h/mL) ont présenté des troubles gastro-intestinaux modérés ou graves suivis d'hypokaliémie, d'hyponatrémie, d'hypochlorémie et de divers degrés de perturbation de l'équilibre acido-basique.

On a noté des modifications électrocardiographiques chez des chiens dont l'exposition générale au médicament était à peu près égale ou supérieure à celle que connaît l'être humain lors d'un traitement de 3 mois à la dose recommandée. La principale modification électrocardiographique notée chez ces chiens a été l'apparition d'ondes U proéminentes. On estime que ces modifications découlent de l'hypokaliémie et non d'une toxicité cardiaque directe.

Effets sur les testicules

On a noté une dégénérescence testiculaire, généralement légère ou négligeable, chez des chiens ayant reçu des doses de l'association lopinavir/ritonavir allant de 10/3 à 60/20 mg/kg/jour (ASC moyenne de 20/2 à 206/53 mcg•h/mL) pendant 6 mois. Cette dégénérescence se caractérisait par la perte et la dégénérescence des cellules germinales ainsi que par la vacuolisation tubulaire. L'incidence et la gravité de la dégénérescence testiculaire ne semblaient pas être proportionnelles à la dose ni à l'exposition générale au médicament. Aucune atteinte testiculaire n'a été notée chez des chiens recevant jusqu'à 50/25 mg/kg/jour (ASC moyenne de 78/39 mcg•h/mL) de l'association lopinavir/ritonavir pendant 9 mois. Les chiens mâles recevant le ritonavir seul à raison de 50 mg/kg/jour ou plus (ASC moyenne = 64 mcg•h/mL) pendant

6 mois ou plus ont présenté une dégénérescence testiculaire bilatérale.

Effets sur les taux sériques de cholestérol et de triglycérides

L'administration de l'association lopinavir/ritonavir a donné lieu à une hypercholestérolémie chez les souris et les rats et à une hypertriglycéridémie chez les souris. Aucune variation des taux de cholestérol ou de triglycérides n'a été notée chez des chiens recevant l'association lopinavir/ritonavir pendant des périodes pouvant atteindre 9 mois. Des souris à qui l'on a administré l'association lopinavir/ritonavir à raison de 100/50 mg/kg/jour (ASC moyenne = 292/29 mcg•h/mL) pendant 2 semaines ou à $\geq 60/30$ mg/kg/jour (ASC moyenne = 121/12 mcg•h/mL) pendant 3 mois ont affiché une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides. L'hypercholestérolémie a été manifeste chez de jeunes rats recevant le lopinavir/ ritonavir à $\geq 30/15$ mg/kg/jour (ASC moyenne = 62/3 mcg•h/mL) pendant 4 semaines et chez des rats adultes recevant des doses $\geq 50/25$ mg/kg/jour (ASC moyenne de 65/7 à 73/8 mcg•h/mL) pendant 3 ou 6 mois. L'hypercholestérolémie pourrait être secondaire aux effets sur le foie.

Carcinogénicité et mutagénicité

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

Reproduction et tératologie

Fertilité

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

Reproduction

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

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

Distribution dans les tissus maternels et fœtaux

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

Excrétion dans le lait maternel

Des quantités appréciables de radioactivité ont été décelées dans le lait maternel suivant l'administration concomitante d'une dose unique orale de lopinavir marqué au carbone 14 (10 mg/kg) et de ritonavir (5 mg/kg). Le rapport des concentrations de radioactivité lait:plasma variait entre 0,084 et 1,53 au cours des 24 heures suivant l'administration du médicament. La radioactivité attribuable au lopinavir marqué au carbone 14 était décelable dans le lait dès le premier échantillonnage, effectué 0,5 heure après la dose. Cinq heures après l'administration de la dose, la concentration maximale moyenne de radioactivité dans le lait était de 1,93 µg équivalent de lopinavir marqué au carbone 14/g. Par la suite, les concentrations ont baissé avec le temps, pour se chiffrer en moyenne à 0,026 µg équivalent de lopinavir marqué au carbone 14/g, 24 heures après la dose.

RÉFÉRENCES

1. Bertz R, Granneman G. Use of *in vitro* and *in vivo* data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. *Clin Pharmacokinet* 1997;32:210-58.
2. Kiser JJ, Gerber JG, Predhomme JA, Wolfe P, Flynn DM and Hoody DW. Drug/Drug interaction between lopinavir/ritonavir and rosuvastatin in healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47: 570-8.
3. Hsu A, Granneman GR, Bertz RJ. Clinical pharmacokinetics and interactions with other anti-HIV agents. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:275-91.
4. Kumar GN, *et al.* Potent inhibition of the cytochrome P-450 3A-mediated human liver microsomal metabolism of a novel HIV protease inhibitor by ritonavir: a positive drug-drug interaction. *Drug Metab Dispos* 1999;27:902-8.
5. Murray JS, Elashoff MR, Iacono-Connors LC, *et al.* The use of plasma RNA as a study endpoint in efficacy trials of antiretroviral drugs. *AIDS* 1999;13(7):797-804.
6. Sham HL, *et al.* ABT-378, a highly potent inhibitor of human immunodeficiency virus protease. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:3218-24.
7. Walmsley S, Bernstein B *et al.* A randomized, double-blind study of lopinavir/ritonavir, stavudine, and lamivudine versus nelfinavir, stavudine, and lamivudine in antiretroviral-naïve, HIV-infected adults. *New Eng J Med* juin 2002; 26(346):2039-46.
8. Yeh RS, Gaver VE *et al.* Lopinavir/ritonavir induces the hepatic activity of cytochrome P450 enzymes CYP2C9, CYP2C19, and CYP1A2 but inhibits the hepatic and intestinal activity of CYP3A as measured by a phenotyping drug cocktail in healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42(1): 52-60.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT

Pr KALETRA[®], comprimés lopinavir/ritonavir

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de KALETRA et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de KALETRA. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

- KALETRA est destiné aux adultes et aux enfants de six mois et plus qui sont infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), qui cause le SIDA.
- KALETRA est prescrit en association avec d'autres antirétroviraux.

Comment agit ce médicament :

KALETRA est un inhibiteur de la protéase (enzyme du VIH). Il aide à maîtriser l'infection par le VIH en inhibant la protéase (c.-à-d. en perturbant l'action), enzyme dont le VIH a besoin pour se multiplier.

KALETRA ne guérit pas de l'infection par le VIH ni du SIDA. Les gens qui prennent KALETRA peuvent quand même contracter des infections ou d'autres maladies graves associées au VIH et au SIDA.

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

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas KALETRA si vous ou votre enfant :

- êtes allergique au lopinavir, au ritonavir ou à tout ingrédient non médicinal de KALETRA. (Voir la rubrique « Les ingrédients non médicinaux importants sont » dans cette section pour en connaître la liste complète.);
- prenez actuellement l'un des médicaments suivants, parce qu'ils peuvent entraîner des complications graves, voire la mort, si vous les prenez avec KALETRA :
 - ergotamine, dihydroergotamine (utilisées pour le traitement des maux de tête), ergonovine, méthylergonovine* (utilisées après le travail et l'accouchement), comme Cafergot[®], Migranal[®], D.H.E. 45[®], Ergotrate[®] Maleate^{*}, Methergine[™]* et autres;
 - triazolam et midalozam – utilisés pour soulager l'anxiété et (ou) les troubles du sommeil;
 - astémizole* (p. ex., Hismanal[®]) et terféndine* (p. ex., Seldane[®]) – utilisés pour soulager les symptômes d'allergie;
 - pimozide (p. ex., Orap[®]) – pour le traitement de la schizophrénie;
 - cisapride* (p. ex., Prepulsid[®]) – pour le soulagement de certains troubles gastriques;
- prenez actuellement de la rifampine, connue sous le nom de Rimactane[®], Rifadin[®], Rifater[®] ou Rifamate[®]. La rifampine peut réduire la concentration de KALETRA dans votre sang et le rendre moins efficace.
- prenez actuellement du millepertuis (herbe de Saint-Jean ou *Hypericum perforatum*), une plante médicinale vendue comme supplément alimentaire, ou des produits contenant du millepertuis. Si vous prenez ou prévoyez prendre du millepertuis, informez-en votre médecin. Le millepertuis peut réduire les concentrations de KALETRA dans votre sang et entraîner une augmentation de votre charge virale et possiblement une résistance à KALETRA ou une résistance croisée à d'autres médicaments anti-VIH.
- prenez actuellement les médicaments suivants pour réduire le taux de cholestérol sanguin, soit de la lovastatine (p. ex., Mevacor[®]) ou la simvastatine (p. ex., Zocor[®]), à cause du risque d'effets secondaires graves. Consultez votre médecin avant de prendre un médicament qui fait baisser le taux de cholestérol avec KALETRA.
- prenez actuellement les inhibiteurs de la PDE5 suivants : le vardénafil (Levitra[®]), utilisé pour traiter la dysfonction

érectile, ou le sildénafil (Revatio[®]), utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire. Ces médicaments peuvent augmenter le risque d'hypotension (tension artérielle basse), de syncope (évanouissement), de troubles visuels et d'érection prolongée.

- prenez actuellement du salmétérol (Advair[®] et Serevent[®]). Le salmétérol peut augmenter le risque d'effets secondaires cardiovasculaires (au niveau du cœur).

* **Ces produits ne sont pas commercialisés au Canada.**

- prenez actuellement certains de ces médicaments; votre médecin pourrait vous en prescrire d'autres.

Les ingrédients médicinaux sont :

Le lopinavir et le ritonavir.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Les comprimés KALETRA à 100/25 mg contiennent aussi les ingrédients suivants : dioxyde de silice colloïdal, copovidone, polyéthylène glycol 3350, alcool polyvinylique, stéarylfumarate de sodium, monolaurate de sorbitane, talc, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune (E172).

Les comprimés KALETRA à 200/50 mg contiennent aussi les ingrédients suivants : dioxyde de silice colloïdal, copovidone, hypromellose, hydroxypropylcellulose, polyéthylène glycol 400, polyéthylène glycol 3350, polysorbate 80, stéarylfumarate de sodium, monolaurate de sorbitane, talc, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune (E172).

Les formes posologiques sont :

KALETRA est offert en comprimés enrobés contenant les quantités suivantes de lopinavir et de ritonavir : 100 mg/25 mg et 200 mg/50 mg.

KALETRA est aussi offert en solution buvable. Chaque mL de KALETRA contient 80 mg de lopinavir et 20 mg de ritonavir.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions impératives

Prévenez votre médecin si vous ou votre enfant présentez des symptômes tels que :

- **nausées**
- **vomissements**
- **douleurs abdominales**

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

Ne prenez pas KALETRA une fois par jour si :

- vous prenez un anticonvulsivant, comme la carbamazépine (p. ex., Tegretol[®]), la phénytoïne (p. ex., Dilantin[®]) et le phénobarbital;
- vous prenez des médicaments anti-VIH, comme l'éfavirenz (p. ex., SustivaTM), la névirapine (p. ex., Viramune[®]), le fosamprenavir (p. ex., Telzir[®]) et le nelfinavir (p. ex., Viracept[®]).

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser KALETRA si :

- vous ou votre enfant avez des problèmes de foie ou avez une hépatite B ou C.
- vous ou votre enfant souffrez de diabète ou présentez des symptômes tels qu'un besoin fréquent d'uriner et (ou) de boire.
- vous ou votre enfant souffrez d'hémophilie : KALETRA peut augmenter les saignements.
- vous ou votre enfant prenez d'autres médicaments ou prévoyez en prendre, **incluant des médicaments d'ordonnance ou en vente libre ou des produits à base de plantes médicinales.**
- vous avez une maladie cardiaque, y compris le syndrome du QT long congénital.
- vous avez un taux de potassium plasmatique bas.
- vous êtes enceinte ou allaitez : Les femmes enceintes ou qui allaitent ne doivent pas prendre KALETRA, à moins de directives précises de la part du médecin. Avertissez votre médecin immédiatement si vous êtes enceinte ou pensez

l'être ou si vous allaitez. Il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter, car il se peut que le VIH soit transmis au nourrisson par le lait maternel.

- On a remarqué des changements dans la graisse corporelle chez certains patients qui prenaient des antirétroviraux. Voir **EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE**.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

KALETRA peut interagir avec certains autres médicaments et ainsi causer des effets cliniques. Les médicaments suivants ne devraient être pris avec KALETRA que sur la recommandation d'un médecin :

- médicaments utilisés pour traiter la dysfonction érectile, comme le sildénafil (p. ex., Viagra®) ou le tadalafil (p. ex., Cialis®). Le vardénafil (p. ex., Levitra®) ne doit pas être pris avec KALETRA;
- médicaments utilisés pour réduire le taux de cholestérol sanguin, comme la rosuvastatine (p. ex., Crestor®) et l'atorvastatine (p. ex., Lipitor®). La lovastatine (p. ex., Mevacor®) et la simvastatine (p. ex., Zocor®) ne doivent pas être prises avec KALETRA;
- certains médicaments affectant le système immunitaire, comme la cyclosporine, le sirolimus (p. ex., Rapamune®) et le tacrolimus;
- certains médicaments utilisés dans le traitement des allergies saisonnières et des infections des oreilles et des yeux, comme le dexaméthasone et le propionate de fluticasone (p. ex., Flonase®);
- contraceptifs utilisés comme anticonceptionnels (p. ex., l'éthinylœstradiol);
- médicaments pour traiter le SIDA et les infections qui y sont liées, comme l'amprénavir* (p. ex., Agenerase®), le fosamprénavir (p. ex., Telzir®), l'indinavir (p. ex., Crixivan®), le nelfinavir (p. ex., Viracept®), le saquinavir (p. ex., Invirase®), la didanosine (p. ex., Videx®), le ténofovir (p. ex., Viread®), l'éfavirenz (p. ex., Sustiva®TM), la névirapine (p. ex., Viramune®) et la rifabutine (p. ex., Mycobutin®);
- médicaments utilisés pour traiter la dépression, comme la trazodone (p. ex., Desyrel®), et le bupropion (p. ex., Wellbutrin® SR);
- certains médicaments pour les troubles cardiaques, comme les inhibiteurs calciques, y compris la féléodipine (p. ex., Plendil®), la nifédipine (p. ex., Adalat®) et la

- nicardipine* (p. ex., Cardene®);
- médicaments utilisés pour régulariser le rythme cardiaque, comme l'amiodarone (p. ex., Cordarone®), le flécaïnide (p. ex., Tambocor®), le bepridil* (p. ex., Vasacor®), la lidocaïne systémique, le propafénone (p. ex., Rythmol®), la quinidine et la digoxine;
- antifongiques, comme le kétoconazole (p. ex., Nizoral®), l'itraconazole (p. ex., Sporanox®), le voriconazole (p. ex., Vfend®);
- médicaments semblables à la morphine (p. ex., la méthadone);
- anticonvulsivants, comme la carbamazépine (p. ex., Tegretol®), la phénytoïne (p. ex., Dilantin®) et le phénobarbital;
- warfarine, et certains antibiotiques, comme la clarithromycine (p. ex., Biaxin®);
- médicaments utilisés dans le traitement du cancer comme le dasatinib (p. ex., Sprycel®), le nilotinib (p. ex., Tassigna®), la vincristine et la vinblastine car KALETRA peut augmenter les concentrations de ces médicaments et les effets secondaires;
- fentanyl (p. ex., Duragesic®), quelle que soit la préparation car l'interaction entre KALETRA et le fentanyl peut compromettre la respiration.

* Produit non commercialisé au Canada.

Les patients qui prennent KALETRA ne doivent pas prendre de produits contenant du millepertuis (herbe de Saint-Jean ou *Hypericum perforatum*), car ces produits peuvent empêcher KALETRA d'agir correctement.

KALETRA peut être administré en concomitance avec des médicaments contre l'acidité gastrique (comme l'oméprazole ou la ranitidine) sans ajustement posologique.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Il est important que vous ou votre enfant preniez KALETRA chaque jour exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. Même si vous vous sentez mieux, ne cessez pas de prendre KALETRA sans en parler à votre médecin. Vous aurez une meilleure chance de retarder l'apparition de résistance à KALETRA si vous le prenez tel qu'il vous a été prescrit.

Il est important que vous preniez KALETRA sous la supervision de votre médecin.

Dose habituelle :

La dose habituelle chez les adultes est de deux comprimés à 200/50 mg (400/100 mg) deux fois par jour (matin et soir), en concomitance avec d'autres médicaments anti-VIH. Chez certains patients, le médecin pourrait prescrire la dose habituelle à raison de quatre comprimés à 200/50 mg (800/200 mg) une fois par jour, en concomitance avec d'autres médicaments anti-VIH.

La dose chez les enfants âgés de 6 mois à 18 ans sera déterminée par votre médecin en fonction du poids et de la taille de l'enfant. KALETRA ne doit pas être administré une fois par jour chez les enfants de moins de 18 ans.

Vous pouvez prendre les comprimés KALETRA (peu importe la concentration) avec ou sans nourriture. Vous devez avaler les comprimés KALETRA entiers; il ne faut pas les croquer, les briser en morceaux ni les broyer.

Surdosage :

Si vous ou votre enfant vous rendez compte que vous avez pris une dose de KALETRA plus forte que celle que vous devez prendre, appelez votre médecin ou le centre antipoison de votre région immédiatement, même en l'absence de symptômes. Si vous ne pouvez pas le joindre, allez à l'hôpital.

Dose oubliée :

Si vous ou votre enfant oubliez de prendre une dose de KALETRA, vous devriez la prendre dès que possible, puis prendre votre prochaine dose à l'heure habituelle. S'il est presque temps pour vous ou votre enfant de prendre votre prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée. Attendez et prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne doublez pas la prochaine dose.

EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires associés à KALETRA le plus souvent signalés sont les suivants : douleurs abdominales, diarrhée (selles et [ou] fréquence des selles anormales), sensation de faiblesse ou de fatigue, maux de tête, nausées, vomissements et éruption cutanée.

- Les maladies du foie, telles que l'hépatite B ou C, peuvent s'aggraver chez les personnes qui prennent KALETRA.

- Certains patients présentent une augmentation importante de leurs taux de triglycérides et de cholestérol (types de gras qui se trouvent dans le sang).
- Le diabète et une glycémie élevée (hyperglycémie) peuvent apparaître chez les patients qui prennent des inhibiteurs de la protéase tels que KALETRA. Les symptômes de diabète ou d'hyperglycémie peuvent comprendre un fréquent besoin d'uriner ou de boire. Prévenez votre médecin si vous présentez ces symptômes ou si ces symptômes apparaissent pendant que vous prenez KALETRA.
- Chez certains patients atteints d'hémophilie, la prise d'un inhibiteur de la protéase peut augmenter les saignements.
- On a remarqué des changements dans la graisse corporelle chez certains patients qui prenaient des antirétroviraux. Ces changements peuvent inclure une augmentation de la quantité de graisse dans le cou et le haut du dos (« bosse de bison »), dans les seins et autour du tronc. Les patients peuvent également subir une perte de graisse au niveau des jambes, des bras et du visage. On ignore pour le moment la cause et les répercussions à long terme de ces événements sur l'état de santé.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Fréquent	Diarrhée	✓		
	Éruptions cutanées	✓		
	Maux de tête	✓		
	Nausées	✓		
	Vomissements	✓		
	Sensation de picotements au niveau des mains, des pieds et autour des lèvres	✓		

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

		Consultez votre médecin ou votre pharmacien	
Peu fréquent	Douleurs à la poitrine		✓
	Pancréatite		✓
	- Douleurs abdominales		✓
	- Nausées		✓
	- Vomissements		✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous ressentez des effets inattendus lors de la prise de KALETRA, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez KALETRA et tous les autres médicaments hors de la portée des enfants.

Conserver les comprimés enrobés KALETRA à une température entre 15 et 25 °C. Il est recommandé de conserver et de distribuer le produit dans son contenant d'origine.

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

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

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- Remplir une déclaration en ligne au : www.healthcanada.gc.ca/medeffect
- Appeler sans frais au 1-866-234-2345
- Remplir le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et
 - le télécopier sans frais au 1-866-678-6789
 - l'envoyer par la poste à Programme Canada Vigilance, I.A. 0701C, Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Vous trouverez des étiquettes préaffranchies, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et le Guide sur la déclaration des effets secondaires sur le site de MedEffect Canada au www.healthcanada.gc.ca/medeffect

REMARQUE. — *Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

www.abbott.ca

ou en communiquant avec les Laboratoires Abbott, Limitée, Saint-Laurent (Qc) H4S 1Z1 au 1-800-669-9948.

Ce document a été préparé par les Laboratoires Abbott, Limitée.

Dernière révision : 9 août 2010.

Adalat[®], Agenerase[®], Advair[®], Cafegot[®], Cardene[®], Cordarone[®], Crestor[®], Cialis[®], Crixivan[®], Desyrel[®], DHE 45[®], Dilantin[®], Duragesic[®], Ergotrate[®] Maleate, Flonase[®], Halcion[®], Hismanal[®], Invirase[®], Levitra[®], Lipitor[®], Mevacor[®], Migranal[®], Mycobutin[®], Nizoral[®], Orap[®], Plendil, Prepulsid[®], Rapamune[®], Revatio[®], Rifadin[®], Rifamate[®], Rifater[®], Rimactane[®], Seldane[®], Serevent[®], Sporanox[®], Sprycel[®],

Sustiva™, Tambocor®, Tassigna®, Tegretol®, Telzir®, Vascor®, Versed®, Vfend®, Viagra®, Videx®, Viracept®, Viramune®, Vired®, Wellbutrin® SR et Zocor® sont des marques déposées de leurs propriétaires respectifs et ne sont pas des marques de commerce des Laboratoires Abbott, Limitée.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT

^{Pr}KALETRA[®], solution buvable
lopinavir/ritonavir

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de KALETRA et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de KALETRA. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

- KALETRA est destiné aux adultes et aux enfants de six mois et plus qui sont infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), qui cause le SIDA.
- KALETRA est prescrit en association avec d'autres antirétroviraux.

Comment agit ce médicament :

KALETRA est un inhibiteur de la protéase (enzyme du VIH). Il aide à maîtriser l'infection par le VIH en inhibant la protéase (c.-à-d. en en perturbant l'action), enzyme dont le VIH a besoin pour se multiplier.

KALETRA ne guérit pas de l'infection par le VIH ni du SIDA. Les gens qui prennent KALETRA peuvent quand même contracter des infections ou d'autres maladies graves associées au VIH et au SIDA.

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

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas KALETRA si vous ou votre enfant :

- êtes allergique au lopinavir, au ritonavir ou à tout ingrédient non médicamenteux de KALETRA. (Voir la rubrique « Les ingrédients non médicamenteux importants sont » dans cette section pour en connaître la liste complète.);
- prenez actuellement l'un des médicaments suivants, parce qu'ils peuvent entraîner des complications graves, voire la mort, si vous les prenez avec KALETRA :
 - ergotamine, dihydroergotamine (utilisées pour le traitement des maux de tête), ergonovine, méthylergonovine* (utilisées après le travail et l'accouchement), comme Cafegot[®], Migranal[®], D.H.E. 45[®], Ergotrate[®] Maleate*, MethergineTM* et autres;
 - triazolam et midalozam – utilisés pour soulager l'anxiété et (ou) les troubles du sommeil;
 - astémizole* (p. ex., Hismanal[®]) et terféndine* (p. ex., Seldane[®]) – utilisés pour soulager les symptômes d'allergie;
 - pimozide (p. ex., Orap[®]) – pour le traitement de la schizophrénie;
 - cisapride* (p. ex., Prepulsid[®]) – pour le soulagement de certains troubles gastriques;
- prenez actuellement de la rifampine, connue sous le nom de Rimactane[®], Rifadin[®], Rifater[®] ou Rifamate[®]. La rifampine peut réduire la concentration de KALETRA dans votre sang et le rendre moins efficace.
- prenez actuellement du millepertuis (herbe de Saint-Jean ou *Hypericum perforatum*), une plante médicinale vendue comme supplément alimentaire, ou des produits contenant du millepertuis. Si vous prenez ou prévoyez prendre du millepertuis, informez-en votre médecin. Le millepertuis peut réduire les concentrations de KALETRA dans votre sang et entraîner une augmentation de votre charge virale et possiblement une résistance à KALETRA ou une résistance croisée à d'autres médicaments anti-VIH.
- prenez actuellement les médicaments suivants pour réduire le taux de cholestérol sanguin, soit de la lovastatine (p. ex., Mevacor[®]) ou la simvastatine (p. ex., Zocor[®]), à cause du risque d'effets secondaires graves. Consultez votre médecin avant de prendre un médicament qui fait baisser le taux de cholestérol avec KALETRA.
- prenez actuellement les inhibiteurs de la PDE5 suivants : le vardénafil (Levitra[®]), utilisé pour traiter la dysfonction érectile, ou le sildénafil (Revatio[®]), utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire. Ces médicaments peuvent augmenter le risque d'hypotension (tension artérielle

basse), de syncope (évanouissement), de troubles visuels et d'érection prolongée.

- prenez actuellement du salmétérol (Advair® et Serevent®). Le salmétérol peut augmenter le risque d'effets secondaires cardiovasculaires (au niveau du cœur).

*** Ces produits ne sont pas commercialisés au Canada.**

- prenez actuellement certains de ces médicaments; votre médecin pourrait vous en prescrire d'autres.

Les ingrédients médicinaux sont :

Le lopinavir et le ritonavir.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

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

Les formes posologiques sont :

KALETRA est offert en solution buvable. Chaque mL de KALETRA contient 80 mg de lopinavir et 20 mg de ritonavir.

KALETRA est aussi offert en comprimés enrobés contenant les quantités suivantes de lopinavir et de ritonavir : 100 mg/25 mg et 200 mg/50 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions impératives

Prévenez votre médecin si vous ou votre enfant présentez des symptômes tels que :

- nausées
- vomissements
- douleurs abdominales

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

Ne prenez pas KALETRA une fois par jour si :

- vous prenez un anticonvulsivant, comme la carbamazépine (p. ex., Tegretol®), la phénytoïne (p. ex., Dilantin®) et le phénobarbital;
- vous prenez des médicaments anti-VIH, comme l'éfavirenz (p. ex., Sustiva™), la névirapine (p. ex., Viramune®), le fosamprenavir (p. ex., Telzir®) et le nelfinavir (p. ex., Viracept®).

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser KALETRA si :

- vous ou votre enfant avez des problèmes de foie ou avez une hépatite B ou C.
 - vous ou votre enfant souffrez de diabète ou présentez des symptômes tels qu'un besoin fréquent d'uriner et (ou) de boire.
 - vous ou votre enfant souffrez d'hémophilie : KALETRA peut augmenter les saignements.
 - vous ou votre enfant prenez d'autres médicaments ou prévoyez en prendre, **incluant des médicaments d'ordonnance ou en vente libre ou des produits à base de plantes médicinales.**
 - vous avez une maladie cardiaque, y compris le syndrome du QT long congénital.
 - vous avez un taux de potassium plasmatique bas.
 - vous êtes enceinte ou allaitez : Les femmes enceintes ou qui allaitent ne doivent pas prendre KALETRA, à moins de directives précises de la part du médecin. Avertissez votre médecin immédiatement si vous êtes enceinte ou pensez l'être ou si vous allaitez. Il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter, car il se peut que le VIH soit transmis au nourrisson par le lait maternel.
 - vous souffrez d'intolérance héréditaire au fructose, car ce médicament contient du fructose.
 - vous avez des troubles rénaux ou une incapacité à métaboliser le propylène glycol, car ce médicament contient du propylène glycol.
 - vous souffrez d'alcoolisme, de troubles du foie, d'épilepsie ou de lésions au cerveau, car ce médicament contient de l'alcool.
- On a remarqué des changements dans la graisse corporelle chez certains patients qui prenaient des antirétroviraux. Voir **EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE.**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

KALETRA peut interagir avec certains autres médicaments et ainsi causer des effets cliniques. Les médicaments suivants ne devraient être pris avec KALETRA que sur la recommandation d'un médecin :

- médicaments utilisés pour traiter la dysfonction érectile, comme le sildénafil (p. ex., Viagra®) ou le tadalafil (p. ex., Cialis®). Le vardénafil (p. ex., Levitra®) ne doit pas être pris avec KALETRA;
- médicaments utilisés pour réduire le taux de cholestérol sanguin, comme la rosuvastatine (p. ex., Crestor®) et l'atorvastatine (p. ex., Lipitor®). La lovastatine (p. ex., Mevacor®) et la simvastatine (p. ex., Zocor®) ne doivent pas être prises avec KALETRA;
- certains médicaments affectant le système immunitaire, comme la cyclosporine, le sirolimus (p. ex., Rapamune®) et le tacrolimus;
- certains médicaments utilisés dans le traitement des allergies saisonnières et des infections des oreilles et des yeux, comme le dexaméthasone et le propionate de fluticasone (p. ex., Flonase®);
- contraceptifs utilisés comme anticonceptionnels (p. ex., l'éthinylestradiol);
- médicaments pour traiter le SIDA et les infections qui y sont liées, comme l'amprénavir* (p. ex., Agenerase®), le fosamprenavir (p. ex., Telzir®), l'indinavir (p. ex., Crixivan®), le nelfinavir (p. ex., Viracept®), le saquinavir (p. ex., Invirase®), la didanosine (p. ex., Videx®), le ténofovir (p. ex., Viread®), l'éfavirenz (p. ex., Sustiva™), la névirapine (p. ex., Viramune®) et la rifabutine (p. ex., Mycobutin®);
- médicaments utilisés pour traiter la dépression, comme la trazodone (p. ex., Desyrel®), et le bupropion (p. ex., Wellbutrin® SR);
- certains médicaments pour les troubles cardiaques, comme les inhibiteurs calciques, y compris la félodipine (p. ex., Plendil®), la nifédipine (p. ex., Adalat®) et la nicardipine* (p. ex., Cardene®);
- médicaments utilisés pour régulariser le rythme cardiaque, comme l'amiodarone (p. ex., Cordarone®), le flécaïnide (p. ex., Tambocor®), le bepridil* (p. ex., Vasacor®), la lidocaïne systémique, le propafénone (p. ex., Rythmol®), la quinidine et la digoxine;
- antifongiques, comme le kétoconazole (p. ex., Nizoral®), l'itraconazole (p. ex., Sporanox®), le voriconazole (p. ex.,

Vfend®);

- médicaments semblables à la morphine (p. ex., la méthadone);
- anticonvulsivants, comme la carbamazépine (p. ex., Tegretol®), la phénytoïne (p. ex., Dilantin®) et le phénobarbital;
- warfarine, et certains antibiotique, comme la clarithromycine (p. ex., Biaxin®);
- médicaments utilisés dans le traitement du cancer comme le dasatinib (p. ex., Sprycel®), le nilotinib (p. ex., Tassigna®), la vincristine et la vinblastine car KALETRA peut augmenter les concentrations de ces médicaments et les effets secondaires;
- fentanyl (p. ex., Duragesic®), quelle que soit la préparation car l'interaction entre KALETRA et le fentanyl peut compromettre la respiration.

* Produit non commercialisé au Canada.

Les patients qui prennent KALETRA ne doivent pas prendre de produits contenant du millepertuis (herbe de Saint-Jean ou *Hypericum perforatum*), car ces produits peuvent empêcher KALETRA d'agir correctement.

KALETRA peut être administré en concomitance avec des médicaments contre l'acidité gastrique (comme l'oméprazole ou la ranitidine) sans ajustement posologique.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Il est important que vous ou votre enfant preniez KALETRA chaque jour exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. Même si vous vous sentez mieux, ne cessez pas de prendre KALETRA sans en parler à votre médecin. Vous aurez une meilleure chance de retarder l'apparition de résistance à KALETRA si vous le prenez tel qu'il vous a été prescrit.

Il est important que vous preniez KALETRA sous la supervision de votre médecin.

Dose habituelle :

La dose habituelle chez les adultes est de 5,0 mL de solution buvable deux fois par jour (matin et soir), en concomitance avec d'autres médicaments anti-VIH. Chez certains patients, le médecin pourrait prescrire la dose habituelle à raison de 10,0 mL de solution buvable une fois par jour, en concomitance avec d'autres médicaments anti-VIH.

La dose chez les enfants âgés de 6 mois à 18 ans sera déterminée par votre médecin en fonction du poids et de la taille de l'enfant. KALETRA ne doit pas être administré une fois par jour chez les enfants de moins de 18 ans.

Prenez la solution buvable KALETRA avec de la nourriture pour qu'elle soit plus efficace.

Surdosage :

Si vous ou votre enfant vous rendez compte que vous avez pris une dose de KALETRA plus forte que celle que vous devez prendre, appelez votre médecin ou le centre antipoison de votre région immédiatement, même en l'absence de symptômes. Si vous ne pouvez pas le joindre, allez à l'hôpital.

La solution buvable KALETRA contient 42 % d'alcool et son ingestion accidentelle par un jeune enfant peut être toxique, voire mortelle.

Dose oubliée :

Si vous ou votre enfant oubliez de prendre une dose de KALETRA, vous devriez la prendre dès que possible, puis prendre votre prochaine dose à l'heure habituelle. S'il est presque temps pour vous ou votre enfant de prendre votre prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée. Attendez et prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne doublez pas la prochaine dose.

EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires associés à KALETRA le plus souvent signalés sont les suivants : douleurs abdominales, diarrhée (selles et [ou] fréquence des selles anormales), sensation de faiblesse ou de fatigue, maux de tête, nausées, vomissements et éruption cutanée.

- Les maladies du foie, telles que l'hépatite B ou C, peuvent s'aggraver chez les personnes qui prennent KALETRA.
- Certains patients présentent une augmentation importante de leurs taux de triglycérides et de cholestérol (types de gras qui se trouvent dans le sang).
- Le diabète et une glycémie élevée (hyperglycémie) peuvent apparaître chez les patients qui prennent des

inhibiteurs de la protéase tels que KALETRA. Les symptômes de diabète ou d'hyperglycémie peuvent comprendre un fréquent besoin d'uriner ou de boire. Prévenez votre médecin si vous présentez ces symptômes ou si ces symptômes apparaissent pendant que vous prenez KALETRA.

- Chez certains patients atteints d'hémophilie, la prise d'un inhibiteur de la protéase peut augmenter les saignements.
- On a remarqué des changements dans la graisse corporelle chez certains patients qui prenaient des antirétroviraux. Ces changements peuvent inclure une augmentation de la quantité de graisse dans le cou et le haut du dos (« bosse de bison »), dans les seins et autour du tronc. Les patients peuvent également subir une perte de graisse au niveau des jambes, des bras et du visage. On ignore pour le moment la cause et les répercussions à long terme de ces événements sur l'état de santé.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Fréquent	Diarrhée	✓		
	Éruptions cutanées	✓		
	Maux de tête	✓		
	Nausées	✓		
	Vomissements	✓		
	Sensation de picotements au niveau des mains, des pieds et autour des lèvres	✓		
Peu fréquent	Douleurs à la poitrine		✓	
	Pancréatite		✓	
	- Douleurs abdominales		✓	
	- Nausées		✓	
	- Vomissements		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous ressentez des effets inattendus lors de la prise de KALETRA, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez KALETRA et tous les autres médicaments hors de la portée des enfants.

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

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

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

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUÇONNÉS

Vous pouvez déclarer tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- Remplir une déclaration en ligne au : www.healthcanada.gc.ca/medeffect
- Appeler sans frais au 1-866-234-2345
- Remplir le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et
 - le télécopier sans frais au 1-866-678-6789
 - l'envoyer par la poste à Programme Canada Vigilance, I.A. 0701C, Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Vous trouverez des étiquettes préaffranchies, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et le Guide sur la déclaration des effets secondaires sur le site de MedEffect Canada au www.healthcanada.gc.ca/medeffect

REMARQUE. — Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

www.abbott.ca

ou en communiquant avec les Laboratoires Abbott, Limitée, Saint-Laurent (Qc) H4S 1Z1 au 1-800-669-9948.

Ce document a été préparé par les Laboratoires Abbott, Limitée.

Dernière révision : 9 août 2010.

Adalat[®], Agenerase[®], Advair[®], Cafegot[®], Cardene[®], Cordarone[®], Crestor[®], Cialis[®], Crixivan[®], Desyrel[®], DHE 45[®], Dilantin[®], Duragesic[®], Ergotrate[®] Maleate, Flonase[®], Halcion[®], Hismanal[®], Invirase[®], Levitra[®], Lipitor[®], Mevacor[®], Migranal[®], Mycobutin[®], Nizoral[®], Orap[®], Plendil, Prepulsid[®], Rapamune[®], Revatio[®], Rifadin[®], Rifamate[®], Rifater[®], Rimactane[®], Seldane[®], Serevent[®], Sporanox[®], Sprycel[®], Sustiva[™], Tambocor[®], Tasigna[®], Tegretol[®], Telzir[®], Vascor[®], Versed[®], Vfend[®], Viagra[®], Videx[®], Viracept[®], Viramune[®], Vired[®], Wellbutrin[®] SR et Zocor[®] sont des marques déposées de leurs propriétaires respectifs et ne sont pas des marques de commerce des Laboratoires Abbott, Limitée.