

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE

30 Mars 2020

Lopinavir/ritonavir

Infection par le coronavirus SARS-CoV-2 (maladie COVID-19)

En lien avec l'avis du Haut Conseil de la Santé Publique*, vous avez été amené en collégialité à avoir recours à l'utilisation de lopinavir/ritonavir (KALETRA ou son générique Mylan) afin de traiter la maladie COVID-19 de votre patient en dehors de son Autorisation de Mise sur le Marché.

Ce médicament a une Autorisation de Mise sur le Marché dans le traitement de l'infection à VIH-1. Il est commercialisé en France depuis 2001.

Des données d'activité pharmacodynamique suggèrent une activité contre le SARS-CoV-2. Un essai clinique conduit en Chine avec ce médicament n'a pu montrer que des tendances sans données conclusives sur son efficacité dans la maladie COVID-19.

Aussi, à ce jour, aucun médicament (y compris le lopinavir/ritonavir) n'a apporté la preuve de son efficacité selon des standards d'évaluation dans le traitement ou la prévention de la maladie COVID-19. C'est pourquoi des essais cliniques sont en cours ou prévus (incluant le lopinavir/ritonavir), en France et au niveau international, et qui devront permettre de valider les options thérapeutiques en termes de rapport bénéfice/risque.

Il importe que le plus grand nombre de patients puisse être traité dans le cadre de ces essais cliniques pour que des réponses robustes puissent être obtenues au plus vite sur la démarche thérapeutique la plus adaptée dans le contexte de la maladie COVID-19.

Cependant, il est admis que tous les patients présentant une maladie COVID-19 ne pourront pas être inclus dans les essais cliniques.

Vous trouverez ci-après des informations sur l'utilisation de ce médicament dans le contexte de la maladie COVID-19.

* Avis du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) accessible par le lien suivant : <https://www.hcsp.fr/>
Selon les termes du décret n°2020-337 du 26 mars 2020, « les prescriptions interviennent, après décision collégiale, dans le respect des recommandations du Haut conseil de la santé publique et, en particulier, de l'indication pour les patients atteints de pneumonie oxygène-réquerante ou d'une défaillance d'organe ».

Ce document est susceptible d'évoluer en fonction des données disponibles.

1. Introduction

L'association fixe lopinavir/ritonavir (disponible en spécialité de référence Kaletra du laboratoire Abbvie et son générique Mylan) est indiquée dans le cadre de son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans le traitement de l'infection à VIH-1, chez l'adulte et le jeune enfant (à partir de 14 jours), dans le cadre de multithérapies antirétrovirales. Cette association fixe est disponible depuis plus de 20 ans. Dans le cadre de l'infection par le VIH, cette association fixe est utilisée au long cours.

Une information complète sur les contre-indications, mises en garde, interactions médicamenteuses et profil de sécurité figure dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'AMM en vigueur des spécialités contenant du lopinavir/ritonavir accessible au lien suivant:

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

Les éléments ci-après sont une synthèse des points pertinents pour l'utilisation du lopinavir/ritonavir dans le contexte de l'infection au virus SARS-CoV-2.

2. Présentation

Cette association fixe est disponible sous forme de comprimés pelliculés de lopinavir/ritonavir (deux dosages : 200/50mg ou 100/25mg) et de solution buvable dosée à 80/20 mg/ml.

3. Données disponibles pour sous-tendre l'utilisation du lopinavir/ritonavir dans l'infection à virus SARS-CoV-2

Veillez vous référer à l'avis du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP)* qui restitue les données limitées disponibles pour sous-tendre l'utilisation du lopinavir/ritonavir dans la maladie COVID-19. Les orientations formulées dans cet avis pourront être amenées à évoluer en fonction des nouvelles données disponibles.

* Avis du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) accessible par le lien suivant : <https://www.hcsp.fr/>

4. Posologie du lopinavir/ritonavir dans le traitement de l'infection au virus SARS-CoV-2

Sur la base des données disponibles, la dose de lopinavir/ritonavir retenue est la même que celle du traitement de l'infection à VIH à savoir chez l'adulte : 2 comprimés de lopinavir/ritonavir 200/50 mg deux fois par jour pendant 10 à 14 jours.

Les comprimés doivent être avalés entiers, sans les mâcher ni les couper, au cours ou en dehors d'un repas.

Pour les patients ne pouvant avaler de comprimés en entier, la solution buvable de Kaletra peut être utilisée à la posologie de 5mL deux fois par jour. Comme Kaletra solution buvable contient de l'alcool, il n'est pas recommandé de l'administrer avec des sondes de nutrition en polyuréthane en raison d'incompatibilités potentielles.

En cas d'administration en réanimation, votre attention est attirée sur les recommandations du HCSP soulignant la nécessité d'adapter les posologies en débutant de traitement à demi-dose puis par la suite selon les résultats des dosages plasmatiques. Il conviendra d'informer le patient ou son entourage des modalités du suivi thérapeutique mis en place, en collégialité au sein de l'équipe multidisciplinaire (infectiologues, réanimateurs, virologues, pharmacologues).

La solution buvable de lopinavir/ritonavir se conserve au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

5. Pharmacocinétique - Interactions médicamenteuses

Il existe des interactions du lopinavir et ritonavir avec de nombreux médicaments puisque ces deux molécules sont des inhibiteurs de l'isoforme CYP3A du cytochrome P450. En particulier, plusieurs médicaments sont contre-indiqués avec lopinavir/ritonavir, et d'autres médicaments nécessitent des précautions d'emploi (ajustement de posologie, surveillance particulière). Se référer au RCP sections 4.3, 4.4 et 4.5.

En cas d'utilisation en réanimation, l'attention est attirée sur le risque d'interactions avec les médicaments sédatifs.

La collégialité au sein de l'équipe multidisciplinaire (infectiologues, réanimateurs, virologues, pharmacologues) s'attachera à adapter le suivi en fonction des co-administrations et du statut clinique du patient.

6. Informations sur les risques

Les éléments ci-après sont une synthèse des points pertinents sur les risques de lopinavir/ritonavir. Une information complète figure dans l'AMM en vigueur de Kaletra (et de son générique Mylan) accessible au lien suivant : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

Les données de sécurité de lopinavir/ritonavir disponibles sont celles obtenues dans le traitement de l'infection à VIH avec un recul de près de 20 ans. Les effets indésirables les plus fréquents attendus sont notamment les troubles digestifs et en particulier en début de traitement (diarrhée, nausées voire vomissements). Les effets indésirables sévères identifiés sont les pancréatites, atteintes hépatiques et allongement de l'intervalle PR.

Précautions d'emploi / mises en garde

- Le statut VIH du patient doit être pris en compte dans le cadre de l'utilisation de lopinavir/ritonavir en monothérapie dans la maladie COVID-19.
- Lopinavir/ritonavir est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère (il n'y a pas de données disponibles). En revanche, il n'y a pas d'adaptation posologique en cas d'insuffisance hépatique modérée ou d'insuffisance rénale.
- Les patients hémophiles doivent être informés de la possibilité d'augmentation des saignements.
- En raison du risque de l'allongement de l'intervalle PR et de survenue de troubles de la conduction, le lopinavir/ritonavir doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une cardiomyopathie sous-jacente ou des anomalies préexistantes du système de conduction ou chez des patients recevant des médicaments connus pour allonger l'intervalle PR.
- En cas d'utilisation de la solution buvable, il existe un risque de toxicité liée à quantité d'éthanol / de propylène glycol présente dans la formulation. Dans le cadre de l'AMM, la solution buvable est contre-indiquée en raison de ces excipients en cas d'insuffisance hépatique ou rénale ou de co-administration avec disulfiram ou métronidazole.
- Le lopinavir/ritonavir comprimé peut être utilisé pendant la grossesse. Il n'y a pas d'ajustement de la posologie de lopinavir nécessaire au cours de la grossesse. Dans le cadre de l'AMM, la solution buvable ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte en raison de la présence d'alcool et de propylène glycol dans la formulation.

7. Eléments de surveillance

Compte-tenu des données de sécurité, les patients devront être surveillés notamment sur le plan hépatique. Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de l'AMM de lopinavir/ritonavir pour plus d'informations.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr