



FICHE D'INFORMATION

SUR LES GRANULES DE LOPINAVIR ET RITONAVIR (LPV/R) ADMINISTRÉES PAR VOIE ORALE (40 MG/10 MG PAR GÉLULE), flacon de 120 gélules

Une nouvelle forme galénique de lopinavir boosté par le ritonavir (LPV/r) en granules a été mise au point en réponse à une demande de longue date portant sur une formule simple et thermostable à l'intention des nourrissons et enfants en bas âge.

Les informations présentées dans cette fiche d'information n'ont pas vocation à remplacer les indications accompagnant le produit telles qu'approuvées par les autorités réglementaires. Pour obtenir des informations plus détaillées et actualisées, les praticiens sont invités à prendre connaissance de la notice approuvée ainsi que des directives thérapeutiques applicables.

CONTEXTE

Dans ses lignes directrices de 2013, l'OMS recommandait d'administrer aux nourrissons et enfants âgés de 14 jours à 3 ans infectés à VIH un traitement antirétroviral de première intention à base d'abacavir (ABC) ou de zidovudine (AZT) associés à de la lamivudine (3TC) et au LPV/r¹.

Toutefois, les deux formes galéniques actuellement disponibles pour les enfants de cette tranche d'âge posent problème :

- La solution buvable LPV/r (80 mg/20 mg/ml) se présente dans des cartons de 5 flacons de 60 ml ou dans un flacon unique de 160 ml. Cette formule contient 42 % d'éthanol et 15 % de propylène glycol et laisse un arrière-goût désagréable. Elle n'est **PAS** thermostable et nécessite un transport réfrigéré. La solution buvable LPV/r doit demeurer à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, au moins jusqu'à son arrivée au point de distribution. Une fois dispensée au malade, elle demeure stable à une température de 25 °C pendant 42 jours (6 semaines) en dehors du réfrigérateur. La solution buvable LPV/r doit être prise pendant les repas.
- Les comprimés thermostables de LPV/r (100 mg/25 mg) présentés sous forme de plaquettes de 60 ou 120 comprimés sont fabriqués dans le cadre d'un procédé d'« extrusion par fusion ». À ce titre, ils doivent **IMPÉRATIVEMENT** être avalés en entier et ne doivent **EN AUCUN CAS** être concassés, broyés, croqués ou dissous avant d'être administrés. Ils peuvent être administrés pendant les repas ou à jeun et conviennent aux enfants pesant 10 kg et plus capables d'avaler des comprimés entiers. En revanche, ils ne conviennent **PAS** aux nourrissons ou aux jeunes enfants incapables d'avaler des comprimés entiers.

¹ Organisation mondiale de la Santé, juin 2013, *Lignes directrices unifiées sur l'utilisation des antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH*, Recommandations pour une approche de santé publique. Disponible en français à l'adresse : <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/fr/>

NOUVELLE FORME GALÉNIQUE : GRANULES DE LOPINAVIR ET RITONAVIR (LPV/r) ADMINISTRÉES PAR VOIE ORALE (40 MG/10 MG PAR GÉLULE)

Le 21 mai 2015, les granules thermostables de LPV/r (40 mg/10 mg par gélule) ont reçu l'approbation « provisoire » de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis pour les enfants âgés de plus de 14 jours et pesant 5 kg et plus².

L'essai clinique en ouvert CHAPAS 2^{3,4}, un essai contrôlé randomisé et croisé des granules de LPV/r (40 mg/10 mg), de la solution buvable (80 mg/20 mg) et des comprimés (100 mg/25 mg) effectué en Ouganda sur des nourrissons et des enfants âgés de 3 mois à 13 ans, a montré que les premières étaient aussi efficaces que les deux autres lorsqu'elles étaient prises pendant les repas.

La présente **FICHE D'INFORMATION** fournit des renseignements simplifiés pour faciliter le dosage correct et la bonne administration des granules de lopinavir et ritonavir (40 mg/10 mg).

INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS

Les granules de LPV/r administrés par voie orale (40 mg/10 mg par gélule) sont indiquées pour le traitement de l'infection à VIH-1 chez les nourrissons et enfants âgés de plus de 14 jours et pesant plus de 5 kg⁵ en association avec d'autres agents antirétroviraux.

Les granules de LPV/r (40 mg/10 mg) sont contre-indiquées chez les nouveau-nés prématurés (nés un mois au plus tard avant la date de naissance prévue), et ce jusqu'au 14^e jour **après la date prévue d'accouchement**.

POSOLOGIE SIMPLIFIÉE EN FONCTION DU POIDS, granules de LPV/r (40 mg/10 mg)

Les granules de LPV/r sont administrées par voie orale deux fois par jour (toutes les 12 heures). Le LPV/r ne doit **EN AUCUN CAS** être administré une fois par jour (toutes les 24 heures) aux enfants (personnes âgées de moins de 18 ans).

POIDS (EN KG)	NOMBRE DE GÉLULES CONTENANT DES GRANULES DE LPV/R (40 MG/10 MG) À ADMINISTRER PAR VOIE ORALE DEUX FOIS PAR JOUR	
	Matin	Après-midi
3-4.9kg ⁶	2	2
5-5.9kg	2	2
6 - 9.9kg	3	3
10- 13.9kg	4	4
14 - 19.9kg	5	5
20 - 24.9kg	6	6
25 - 29.9kg	7	7
30 - 34.9 kg	8	8
≥ 35kg ⁶	10	10

D'après la notice de Cipla approuvée par la FDA et les recommandations posologiques de l'OMS concernant les antirétroviraux (2013)

² La FDA a approuvé l'administration des granules aux enfants pesant plus de 5 kg, même s'il a été prouvé dans le cadre de l'essai clinique CHAPAS 2 mené sur un petit nombre de nourrissons que l'administration aux enfants pesant entre 3 et 4,9 kg ne présentait aucun danger.

³ Musiime, V. et al., 1^{er} juin 2014, « The Pharmacokinetics and Acceptability of Lopinavir/Ritonavir Minitab Sprinkles, Tablets, and Syrups in African HIV-Infected Children », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 66(2), p. 148-154

⁴ Kekitiinwa, A. et al., fév. 2015, « Acceptability of Lopinavir/r Minitabs (Pellets), Tablets and Syrups in HIV-Infected Children ». Affiche présentée lors de la Conférence sur les rétrovirus et infections opportunistes (CROI), Seattle. Disponible à l'adresse : <http://www.croiconference.org/sessions/acceptability-lopinavir-minitabs-tablets-and-syrups-hiv-infected-children>

⁵ La FDA a approuvé l'administration des granules aux enfants pesant plus de 5 kg, même s'il a été prouvé dans le cadre de l'essai clinique CHAPAS 2 mené sur un petit nombre de nourrissons que l'administration aux enfants pesant entre 3 et 4,9 kg ne présentait aucun danger. Voir la liste des posologies ci-dessus.

⁶ La posologie pour les enfants pesant 35 kg et plus est la même que pour les adultes prenant des comprimés de LPV/r (200 mg/50 mg).

MODE D'ADMINISTRATION DES GRANULES DE LPV/r

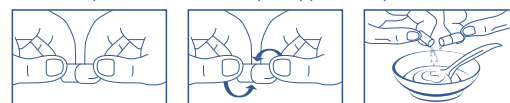
Important

Les gélules contenant les granules de LPV/r ne doivent **EN AUCUN CAS** être avalées en entier.

Nourrissons et jeunes enfants **âgés de plus de 6 mois** capables d'ingérer des aliments mous :

- Ouvrir le flacon et prendre le nombre exact de gélules prescrites. Les poser sur une surface propre et refermer le flacon.
- Saisir les deux extrémités de la gélule et les tourner en sens contraire en tirant afin de libérer les granules et les verser **dans** une petite ration d'aliments mous (p. ex. de la bouillie) à température ambiante.
- Les granules ne doivent **EN AUCUN CAS** être mélangées, broyées, dissoutes/dispersées dans la nourriture ou croquées.
- Administrer immédiatement l'ensemble des granules prescrites à l'enfant avec sa nourriture.
- Il est important de s'assurer que l'enfant avale l'ensemble des granules en limitant la quantité de nourriture administrée (p. ex. une cuillère à café), afin de lui permettre de tout consommer en une fois. Il est possible de lui donner ensuite une ration supplémentaire de nourriture afin de s'assurer qu'il a bien ingéré la totalité du médicament.
- Ne pas conserver le mélange de granules et de nourriture en vue d'une utilisation ultérieure.
- Jeter les gélules vides aux ordures ménagères.

D'après la notice de Cipla approuvée par la FDA



Nourrissons ne consommant pas encore de nourriture solide (**âgés de moins de 6 mois**) :

Aucune expérience n'a encore été menée sur les nourrissons de moins de 3 mois⁷. Dans le cadre de l'essai clinique CHAPAS 2, les granules ont été ajoutées à une petite quantité de lait maternel tiré dans une cuillère et placées sur la langue des nourrissons les plus jeunes (3-6 mois) avant l'allaitement. Les **granules NE POUVANT PAS être mélangées, dissoutes/dispersées ou broyées dans du liquide** avant d'être administrées, il est important de s'assurer que les nourrissons sont suffisamment développés pour pouvoir les avaler.

- Ouvrir le flacon et prendre le nombre exact de gélules prescrites. Les poser sur une surface propre et refermer le flacon.
- Saisir les deux extrémités de la gélule et les tourner en sens contraire en tirant afin de libérer les granules. Les granules peuvent être ajoutées à une petite quantité de lait maternel ou maternisé dans une cuillère et placées sur la langue du nourrisson avant l'allaitement.
- Administrer immédiatement l'ensemble des granules prescrites au nourrisson.
- Il est important de s'assurer que le nourrisson avale l'ensemble des granules en limitant la quantité de lait maternel (ou maternisé) administrée, afin de lui permettre de tout consommer en quelques déglutitions (p. ex. deux ou trois cuillères à café). Il est possible de lui donner ensuite une ration supplémentaire de lait maternel (ou maternisé) afin de s'assurer qu'il a bien ingéré la totalité du médicament.
- Jeter les gélules vides aux ordures ménagères.

⁷ Les informations relatives à l'administration sûre des granules de LPV/r chez les nourrissons en bas âge et au guide de mise en œuvre sont tirées de l'essai clinique LIVING. Disponible en anglais à l'adresse : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02346487>

INFORMATIONS À L'INTENTION DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

- Il convient de donner des instructions précises à l'aidant ou aux enfants plus âgés afin de respecter la dose prescrite et veiller à ce que le nombre correct de gélules soient ouvertes et que le médicament soit administré entièrement, conformément à la prescription.
- Il peut parfois être utile de MONTRER à l'aidant comment administrer la **PREMIÈRE** dose.
- En présence d'un nourrisson de moins de 6 mois, il peut être indiqué d'**OBSERVER** l'administration de la première dose afin de veiller à ce que le nourrisson avale la dose complète. Veillez à bien observer le nourrisson pour déceler tout signe d'inhalation (toux, suffocation, étranglement ou rougeur des yeux).
- Les granules ne peuvent être concassés, broyés, croqués ou dissoutes de façon à conserver l'intégrité de leur dosage, obtenu à partir d'un procédé d'extrusion par fusion similaire à celui des comprimés thermostables de LPV/r (100 mg/25 mg), qui pourraient, s'ils sont broyés ou concassés, perdre en efficacité⁸.
- Les aliments mous recommandés ne doivent pas nécessiter de masticage, afin d'éviter dans la mesure du possible que l'enfant ne croque ou ne broie les granules.
- Privilégiez la solution orale de LPV/r, conformément à la posologie décrite ci-dessous, pour les nourrissons incapables d'avaler de petites particules telles que les granules.
- Privilégiez les comprimés de LPV/r (100 mg/25 mg), conformément à la posologie décrite ci-dessous, pour les enfants plus âgés capables d'avaler des comprimés, afin de ne pas avoir à ouvrir et administrer un grand nombre de gélules.

POSOLOGIE SIMPLIFIÉE EN FONCTION DU POIDS, GRANULES DE LPV/R (40 MG/10 MG), SOLUTION BUVABLE (80 MG/20 MG/ML) ET COMPRIMÉS THERMOSTABLES (100 MG/25 MG)

WEIGHT BAND (KG)	NOMBRE DE GRANULES DE LPV/R (GÉLULES DE 40 MG/10 MG)		SOLUTION BUVABLE DE LPV/R (80 MG/20 MG/ML)		NOMBRE DE COMPRIMÉS DE LPV/R (100 MG/25 MG)	
	Matin	Après-midi	Matin	Après-midi	Matin	Après-midi
3-4.9 kg ⁹	2	2	1 ml	1 ml	NR	NR
5-5.9 kg	2	2	1 ml	1 ml	NR	NR
6 - 9.9kg	3	3	1.5 ml	1.5 ml	NR	NR
10- 13.9kg	4	4	2 ml	2 ml	2	1
14 - 19.9kg	5	5	2.5 ml	2.5 ml	2	2
20 - 24.9kg	6	6	3 ml	3 ml	2	2
25 - 29.9kg	7	7	NR	NR	3	3
30 - 34.9 kg	8	8	NR	NR	3	3

NR = non recommandé

D'après la notice de Cipla approuvée par la FDA et les recommandations posologiques de l'OMS concernant les antirétroviraux (2013)

⁸Best, B. et al., 1^{er} déc. 2011, « Pharmacokinetics of Lopinavir/Ritonavir Crushed versus Whole Tablets in Children », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 58(4) : p. 385-391

⁹La FDA a approuvé l'administration des granules aux enfants pesant plus de 5 kg, même s'il a été prouvé dans le cadre de l'essai clinique CHAPAS 2 mené sur un petit nombre de nourrissons que l'administration aux enfants pesant entre 3 et 4,9 kg ne présentait aucun danger. Les granules peuvent être administrées aux nourrissons dans cette tranche de poids s'ils sont capables de les avaler.

RECOMMANDATIONS RELATIVES À L'APPROVISIONNEMENT, AU STOCKAGE ET À LA MANIPULATION DES GRANULES DE LPV/r

Les granules de lopinavir/ritonavir (40 mg/10 mg par gélule) se présentent dans des flacons de 120 gélules. Elles doivent :

- 1 - Être transportées et stockées dans leur flacon d'origine ;
- 2 - Être transportées et stockées à des températures **NE DÉPASSANT PAS** les 30 °C (86 °F) ;
- 3 - Être conservées à l'abri de l'humidité après deux semaines en dehors de leur flacon d'origine.

REMARQUE : l'Équipe de travail inter-institutions sur la prévention et le traitement de l'infection à VIH chez les femmes enceintes, les mères et leurs enfants (IATT) et le Groupe de travail sur l'achat d'antirétroviraux pédiatriques fourniront sous peu de plus amples informations sur l'approvisionnement des traitements et la gestion de la chaîne d'approvisionnement.



Pour de plus amples informations, veuillez contacter :

Martina Penazzato (penazzatom@who.int)

David Jamieson (djamieson@pfscm.org)

Atieno Ojoo (aojoo@unicef.org)

Nandita Sugandhi (nsugandhi@clintonhealthaccess.org)

Marianne Gauval (mgauval@clintonhealthaccess.org)

Clause de non-responsabilité :

La présente publication est le fruit du travail de l'Équipe de travail inter-institutions sur la prévention et le traitement de l'infection à VIH chez les femmes enceintes, les mères et leurs enfants (IATT), un groupe composé d'organisations multilatérales, gouvernementales et non gouvernementales œuvrant pour le renforcement des partenariats et programmes mondiaux, régionaux et nationaux pour la survie des femmes enceintes, des mères et des enfants vivant avec le VIH. Créée en 1998, l'IATT est coprésidée par le Fonds des Nations Unies pour l'enfance (UNICEF) et l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Pour plus d'informations sur l'IATT, consulter : <http://www.emtct-iatt.org/about/>.

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'UNICEF ou de l'OMS aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les lignes en pointillé sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'UNICEF ou l'OMS, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'UNICEF et l'OMS ont pris toutes les précautions raisonnables pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'UNICEF ou l'OMS ne sauraient être tenus responsables des préjudices subis du fait de son utilisation.

La présente publication a été élaborée par l'IATT et ne reflète pas nécessairement le point de vue de l'UNICEF ou de l'OMS.

Copyright : © Fonds des Nations Unies pour l'enfance et Organisation mondiale de la Santé - 28 septembre 2015