

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ
DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ
CENTRE DE CRISE SANITAIRE

DATE : 02/04/2020

REFERENCE : MARS N°2020_24

OBJET : CONDITIONS D'ACCES AU PLAQUENIL ET A KALETRA A L'HOPITAL HORS ESSAIS CLINIQUES

Pour action

Etablissements hospitaliers

SAMU / Centre 15

Service(s) concerné(s) : Urgences, SAMU, ORL, Pneumologie, Réanimation, SMIT, Gériatrie, SSR, EHPAD,

Pour information

DGOS

ARS

SpF

DGCS

ARS de Zone

ANSM

Autre :

Mesdames, Messieurs,

L'utilisation du Plaquenil (hydroxychloroquine) ou du Kaletra et de son générique (lopinavir/ritonavir) pour la prise en charge des patients atteints de COVID-19 doit se faire prioritairement dans le cadre des essais cliniques en cours. Cependant, conformément à l'avis du Haut conseil de santé publique du 24 mars 2020 (HCSP) et au décret du 25 mars 2020 (pris en application de "la loi d'urgence pour faire face à l'épidémie du COVID-19"), le recours à ces médicaments peut s'envisager à titre exceptionnel et uniquement dans le cadre d'une prescription et d'une dispensation aux patients hospitalisés.

Vous trouverez en pièces jointes les documents d'information élaborés par l'Agence nationale du médicament et des produits de santé (ANSM) pour chacun des deux traitements Kaletra et Plaquenil : un protocole d'utilisation thérapeutique à l'attention des professionnels de santé hospitaliers, ainsi qu'une fiche d'information à l'attention des patients concernés. Ces documents précisent le rationnel d'utilisation de ces traitements dans le cadre de la maladie COVID-19, informent sur les données disponibles et rappellent le bon usage de ces médicaments (posologie, contre-indications, risques...).

Par ailleurs, afin de garantir l'approvisionnement approprié et continu des patients, l'exportation des médicaments à base de hydroxychloroquine (Plaquenil) et de lopinavir/ritonavir (Kaletra et générique) à partir des grossistes-répartiteurs est interdite. L'ANSM a demandé aux laboratoires commercialisant ces médicaments d'approvisionner rapidement et en quantité suffisante les établissements de santé pour la prise en charge des patients qui en auraient besoin conformément à l'avis du HCSP. Dans le cadre des essais cliniques, les pharmacies à usage intérieur (PUI) sont approvisionnées de stocks spécifiques.

L'ANSM invite les professionnels de santé et les patients à signaler tout effet indésirable observé dans le cadre du recours exceptionnel à ces médicaments, à partir du portail https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig_ihm_utilisateurs/index.html#/accueil

Il est rappelé que dans le cadre des essais cliniques, les promoteurs doivent déclarer les suspicions d'effets indésirables graves inattendus (EIGI ou SUSAR) sur Eudravigilance et à l'ANSM.

Pr. Jérôme Salomon
Directeur Général de la Santé

Signé

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE

30 mars 2020

Hydroxychloroquine

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

En lien avec l'avis du Haut Conseil de la Santé Publique*, et compte tenu de la gravité potentielle de la maladie COVID-19, vous avez été amené en collégialité à avoir recours à l'utilisation de l'hydroxychloroquine (PLAQUENIL 200 mg comprimé pelliculé) 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 certaines maladies articulaires d'origine inflammatoire telles que la polyarthrite rhumatoïde ou d'autres maladies telles que le lupus et en prévention des lésions. Il est commercialisé en France depuis environ 60 ans.

Dans le contexte de l'émergence du coronavirus SARS-CoV-2, des données préliminaires suggèrent un effet potentiel de l'hydroxychloroquine sur ce virus, sans que cela ne constitue une démonstration d'efficacité.

A ce jour, aucun médicament y compris l'hydroxychloroquine n'a apporté la preuve de son efficacité selon des standards d'évaluation dans le traitement ou la prévention de cette maladie. C'est pourquoi des essais cliniques sont en cours ou prévus (incluant l'hydroxychloroquine), 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'hydroxychloroquine, commercialisée en France sous le nom de PLAQUENIL, est indiquée dans le cadre de son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans le traitement de certaines maladies articulaires d'origine inflammatoire, telles que la polyarthrite rhumatoïde, ou d'autres maladies telles que le lupus ou en prévention des lécithes.

Ce médicament est disponible en France depuis environ 60 ans.

Il est commercialisé par le laboratoire Sanofi-Aventis France.

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 de la spécialité PLAQUENIL 200 mg comprimé pelliculé:

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

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

1. Présentation

PLAQUENIL est disponible sous forme de comprimé pelliculé dosé à 200 mg. Une boîte comprend 30 comprimés.

2. Données disponibles pour sous-tendre l'utilisation de l'hydroxychloroquine dans l'infection au virus SARS-CoV-2

Des données préliminaires suggèrent un effet potentiel de l'hydroxychloroquine sur ce virus, sans que cela ne constitue une démonstration d'efficacité.

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

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 de l'hydroxychloroquine 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/>

3. Posologie de l'hydroxychloroquine dans le traitement de l'infection au virus SARS-CoV-2

Il est rappelé que la posologie journalière maximale selon l'AMM est de 600 mg par jour pour un adulte.

La posologie de l'hydroxychloroquine chez l'adulte déjà testée dans des essais cliniques dans le traitement de l'infection à virus SARS-CoV-2 est : 600mg par jour (soit 3 comprimés de 200mg par jour). La durée du traitement n'est pas déterminée mais ne devrait pas en l'état actuel des connaissances dépasser 10 jours.

A noter que comme évoqué dans l'avis du HCSP du 23 mars 2020, une autre posologie comportant une dose de charge est actuellement testée dans l'essai européen DisCoVeRy chez des patients hospitalisés avec une surveillance de l'ECG et des concentrations plasmatiques: dose de charge à J1 de 400 mg deux fois par jour puis une dose quotidienne de 400 mg en 1 prise par jour pendant 9 jours. **Le recours à cette posologie ne doit s'envisager que dans l'environnement sécurisé d'un essai clinique.**

Les comprimés sont à prendre à la fin des repas.

En cas d'impossibilité à avaler les comprimés, des modalités appropriées peuvent être mises en place si le traitement doit être administré par une sonde nasogastrique. 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).

4. Pharmacocinétique - Interactions médicamenteuses

Dans le cadre de l'AMM du produit, en raison du risque de majoration de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes, l'hydroxychloroquine est **contre-indiquée** avec le citalopram, l'escitalopram, l'hydroxyzine, la dompéridone et la pipéraquline.

L'hydroxychloroquine est **déconseillée** avec les médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou susceptibles d'induire une arythmie cardiaque comme par exemple les anti-arythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques et certains anti-infectieux (notamment les antibiotiques de la famille des macrolides et des fluoroquinolones ainsi que le triméthoprime-sulfaméthoxazole).

Attention, l'association de l'hydroxychloroquine avec l'azithromycine pour traiter la maladie COVID-19 n'a pas fait la preuve de son efficacité et expose par ailleurs à un risque majoré d'allongement du QT. Le recours à cette association ne doit être envisagé que dans le cadre d'essais cliniques.

D'autres médicaments nécessitent une précaution d'emploi ou une mise en garde; se référer au RCP de PLAQUENIL pour une information complète. A noter que la co-administration avec des médicaments hypoglycémisants et les médicaments abaissant le seuil épileptogène requièrent une vigilance particulière. Il importe de tenir compte de l'élimination rénale lente de l'hydroxychloroquine.

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.

5. Informations sur les risques

Les éléments ci-après sont une synthèse des points pertinents sur les risques de l'hydroxychloroquine Une information complète figure dans l'AMM en vigueur de PLAQUENIL accessible au lien suivant : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

Les données disponibles de sécurité de l'hydroxychloroquine sont celles obtenues dans le cadre du suivi de pharmacovigilance de cette spécialité depuis environ 60 ans.

Les effets indésirables les plus fréquents attendus sont des troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées, diarrhée, vomissements), des céphalées, une vision floue, et des éruptions cutanées. L'hydroxychloroquine peut aussi provoquer des hypoglycémies sévères et est associée à un risque d'allongement de l'intervalle QT chez certains patients à risque.

Des effets indésirables ont été rapportés notamment lors de l'utilisation au long cours (plusieurs mois ou années) de l'hydroxychloroquine chez les patients atteints d'affections rhumatologiques ou dermatologiques (notamment rétinopathie, cardiomyopathies).

Contre-indications /Précautions d'emploi / Mises en garde

L'hydroxychloroquine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité au médicament, de rétinopathie, en cas d'allaitement et en cas d'association avec certains médicaments (voir paragraphe sur les interactions médicamenteuses).

Ce médicament nécessite des précautions particulières dans plusieurs situations :

- L'hydroxychloroquine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant un **allongement de l'intervalle QT congénital ou acquis et/ou des facteurs de risque** (maladie cardiaque, bradycardie, hypokaliémie, hypomagnésémie, traitement concomitants par des médicaments allongeant l'intervalle QT).
- La prudence s'impose également en cas de **déficit en G6PD, porphyrie, psoriasis, insuffisance hépatique, insuffisance rénale**. Il convient de se référer à l'AMM en vigueur de PLAQUENIL pour une information complète.

Risques au cours de la grossesse, l'allaitement et impact sur la fertilité

Dans le cadre de son AMM, une contraception efficace est recommandée par mesure de précaution chez les hommes et les femmes en âge de procréer pendant le traitement et jusqu'à 8 mois après l'arrêt du traitement. De plus, dans le cadre de son AMM, l'hydroxychloroquine est contre-indiquée pendant l'allaitement. L'hydroxychloroquine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse à moins que la situation clinique le justifie.

Surdosage

En cas de surdosage, l'hydroxychloroquine peut entraîner des effets indésirables graves, voire mettre en jeu le pronostic vital du patient. Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de l'AMM pour une information complète.

6. Eléments de surveillance

Le suivi des patients traités par hydroxychloroquine doit notamment comprendre une surveillance électrolytique (kaliémie, magnésémie) et une surveillance de la glycémie.

Une surveillance adaptée sera mise en place en collégialité, au regard de la situation clinique du patient, et du profil de sécurité du produit, en particulier un monitoring cardiaque chez les patients avec facteurs de risque d'allongement de QT.

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.

Médicament Plaquenil (hydroxychloroquine) dans le traitement de la maladie COVID-19 à l'hôpital à titre exceptionnel

30 mars 2020

Vous avez été hospitalisé(e) pour traiter la maladie COVID-19 qui vous a été diagnostiquée. L'équipe médicale qui vous suit vous a prescrit du Plaquenil (hydroxychloroquine) à titre exceptionnel.

Vous trouverez ci-après des informations sur ce médicament dans le contexte de la maladie COVID-19. En complément de ce document, l'ensemble de l'équipe médicale qui vous suit pourra répondre à toutes vos éventuelles questions.

Ces informations sont susceptibles d'évoluer en fonction des données disponibles.

Qu'est-ce que le Plaquenil (hydroxychloroquine) ?

Le Plaquenil est un médicament à base d'hydroxychloroquine, commercialisé sous forme de comprimés pelliculés dosés à 200 mg. Ce médicament existe depuis environ 60 ans, et est indiqué dans le traitement de certaines maladies articulaires d'origine inflammatoire, telles que la polyarthrite rhumatoïde, ou d'autres maladies auto-immunes telles que le lupus ou en prévention des lucites (allergies au soleil).

Toutes les informations sur ce médicament et ses indications (hors COVID-19) sont disponibles dans la notice présente dans la boîte ou consultables à partir du lien suivant : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

Pourquoi mon médecin me prescrit du Plaquenil aujourd'hui ?

Pour le moment, l'efficacité du Plaquenil dans le traitement du COVID-19 n'a pas été démontrée. Cependant, des premières données montrent un effet potentiel de l'hydroxychloroquine sur ce virus. Des essais cliniques sont en cours ou prévus en France et à l'international pour confirmer ou infirmer son efficacité.

Le médecin qui vous suit à l'hôpital est autorisé à vous prescrire Plaquenil de façon exceptionnelle en dehors du cadre des essais cliniques en cours. Il s'agit d'une décision collégiale partagée avec l'ensemble de l'équipe médicale qui vous suit à l'hôpital et conforme aux recommandations nationales actuelles. Un protocole thérapeutique, qui définit les modalités d'utilisation du Plaquenil, est leur disposition et consultable sur le site ansm.sante.fr.

Que dois-je déclarer à mon médecin avant de prendre ce médicament ?

Signalez, vous ou votre entourage, à l'équipe qui vous prend en charge vos antécédents médicaux et en particulier en cas de maladies de la rétine ; si vous avez un allongement de l'intervalle QT (anomalie cardiaque visible à l'électrocardiogramme/ECG) depuis votre naissance ou récemment détecté ; si vous êtes atteint de porphyrie (maladie du sang), de psoriasis (maladie de la peau) ; si vous avez une maladie grave du foie ou des reins ou si vous (ou un membre de votre famille) êtes atteint d'un déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase ou G6PD (maladie héréditaire des globules rouges).

Par ailleurs, signalez, vous ou votre entourage, à l'équipe médicale, les médicaments que vous prenez habituellement car plusieurs médicaments ne doivent jamais être pris en association avec l'hydroxychloroquine (citalopram, escitalopram, hydroxyzine, dompéridone, pipéraquline), et d'autres sont déconseillés ou à utiliser avec prudence (la liste complète est disponible dans la notice du médicament).

L'hydroxychloroquine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse sauf si votre médecin le juge nécessaire. A noter que par mesure de précaution, il est recommandé pour les hommes ou les femmes en âge d'avoir des enfants, d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 8 mois après l'arrêt du traitement. De plus, ce médicament ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Comment dois-je prendre ce médicament ?

La dose sera adaptée à votre situation clinique et la durée ne devrait pas dépasser 10 jours. Pendant toute la durée du traitement, il faudra toujours strictement respecter la prescription de votre médecin.

Les comprimés sont à prendre à la fin des repas. Si vous ne pouvez pas avaler les comprimés, vous ou votre entourage serez informé(e)s par l'équipe hospitalière des modalités mises en place si le traitement vous sera administré par une sonde nasogastrique.

L'équipe médicale pourra décider, si votre état le permet, de continuer le traitement par hydroxychloroquine une fois que vous serez sorti(e) de l'hôpital : dans ce cas il vous sera fourni la quantité suffisante de médicament nécessaire à la poursuite du traitement une fois rentré(e) chez vous.

Ce médicament présente-il des risques ?

Les effets indésirables les plus fréquents indiqués dans la notice sont des troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées, diarrhée, vomissements), des maux de tête, une vision floue, et des éruptions cutanées.

L'hydroxychloroquine peut aussi provoquer des hypoglycémies sévères (diminution du taux de glucose dans le sang) et entraîner des anomalies ou une irrégularité du rythme cardiaque pouvant engager le pronostic vital. Ces anomalies sont visibles à l'électrocardiogramme (ECG).

En cas de surdosage, ce médicament peut entraîner des effets indésirables graves au plan cardiaque.

Que faire si je ressens des effets indésirables ?

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre infirmier(e) ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette note d'information. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement 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
En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Quelle surveillance sera mise en place pendant la prise de ce médicament ?

Ce médicament ne doit être pris que sous surveillance médicale.

Pendant le traitement, un contrôle sanguin par prélèvements sera mis en place pour surveiller votre taux de potassium et de magnésium, ainsi que votre taux de glucose dans le sang. Au regard de votre situation clinique et du profil de sécurité du médicament, l'équipe médicale qui vous suit mettra en place une surveillance adaptée, notamment si vous présentez des risques d'irrégularité du rythme cardiaque (allongement de l'intervalle QT), si vous avez des antécédents cardiaques, si vous avez un déséquilibre des électrolytes dans le sang (en particulier un faible taux de potassium, de magnésium), ou si vous prenez déjà des médicaments pouvant allonger l'intervalle QT.



Pour déclarer tout effet indésirable :
www.signalement-sante.gouv.fr



Pour vous informer sur les médicaments :
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

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. Éléments 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

Médicament lopinavir/ritonavir dans le traitement de la maladie COVID-19 à l'hôpital à titre exceptionnel

30 mars 2020

**Vous avez été hospitalisé(e) pour traiter la maladie COVID-19 qui vous a été diagnostiquée.
L'équipe médicale qui vous suit vous a prescrit le médicament lopinavir/ritonavir
à titre exceptionnel.**

Vous trouverez ci-après des informations sur ce médicament dans le contexte de la maladie COVID-19. En complément de ce document, l'ensemble de l'équipe médicale qui vous suit pourra répondre à toutes vos éventuelles questions.

Ces informations sont susceptibles d'évoluer en fonction des données disponibles.

Qu'est-ce que le médicament lopinavir/ritonavir ?

L'association lopinavir/ritonavir est un médicament, commercialisé sous le nom de Kaletra ou Lopinavir/ritonavir Mylan. Il est disponible en France depuis 2001 pour le traitement de l'infection à VIH. Il existe sous forme de comprimés ou de solution buvable.

Toutes les informations sur ce médicament et ses indications (hors COVID-19) sont disponibles dans la notice présente dans la boîte ou consultables à partir du lien suivant : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

Pourquoi mon médecin me prescrit du lopinavir/ritonavir aujourd'hui ?

Pour le moment, l'efficacité du lopinavir/ritonavir dans le traitement du COVID-19 n'a pas été démontrée. Cependant, des premières données montrent un effet potentiel de ce médicament sur ce virus. Des essais cliniques sont en cours ou prévus en France et à l'international pour confirmer ou infirmer son efficacité.

Le médecin qui vous suit à l'hôpital est autorisé à vous prescrire lopinavir/ritonavir de façon exceptionnelle en dehors du cadre des essais cliniques en cours. Il s'agit d'une décision collégiale partagée avec l'ensemble de l'équipe médicale et conforme aux recommandations nationales actuelles. Un protocole thérapeutique, qui définit les modalités d'utilisation du lopinavir/ritonavir, est à leur disposition et consultable sur le site ansm.sante.fr.

Que dois-je déclarer à mon médecin avant de prendre ce médicament ?

Signalez, vous ou votre entourage, à l'équipe qui vous prend en charge vos antécédents médicaux et en particulier si vous avez des antécédents de troubles du cœur, si vous êtes hémophile, ou si vous avez des troubles du foie ou des reins.

Par ailleurs, signalez, vous ou votre entourage, à l'équipe médicale, les médicaments que vous prenez habituellement car plusieurs médicaments ne doivent jamais être pris en association avec le

lopinavir/ritonavir, d'autres sont déconseillés ou à utiliser avec prudence (la liste complète est disponible dans la notice du médicament).

Le lopinavir/ritonavir comprimé peut être utilisé pendant la grossesse si nécessaire. La solution buvable ne doit pas être utilisée pendant la grossesse en raison de la présence d'alcool et de propylène glycol dans la formulation.

Comment dois-je prendre ce médicament ?

La dose qui vous sera donnée est la même que celle utilisée pour le traitement de l'infection par le VIH, à savoir : 2 comprimés de lopinavir/ritonavir dosés à 200/50 mg administrés deux fois par jour. Les comprimés doivent être avalés entiers, sans les mâcher ni les couper, au cours ou en dehors d'un repas. La durée de traitement est de 10 à 14 jours et pourra être adaptée par votre médecin selon l'efficacité et la tolérance du traitement.

Si vous ne pouvez pas avaler les comprimés, l'équipe médicale vous donnera la solution buvable. La posologie sera alors de 5 ml administré 2 fois par jour à prendre au cours d'un repas.

Si vous éprouvez également des difficultés pour avaler la solution buvable, vous ou votre entourage serez informé(e)s par l'équipe hospitalière des modalités mises en place si le traitement vous sera administré par une sonde nasogastrique.

L'équipe médicale pourra décider, si votre état le permet, de continuer le traitement par lopinavir/ritonavir une fois que vous serez sorti(e) de l'hôpital : dans ce cas il vous sera fourni la quantité suffisante de médicament nécessaire à la poursuite du traitement une fois rentré(e) chez vous.

Si vous continuez de prendre la solution buvable, vous devrez la conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ce médicament présente-t-il des risques ?

Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles digestifs notamment en début de traitement (diarrhée, nausées voire vomissements) et des anomalies du taux des lipides dans le sang (augmentation du taux de cholestérol et des triglycérides). Des atteintes du foie, du pancréas et du rythme cardiaque sont également possibles.

Que faire si je ressens des effets indésirables ?

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre infirmier(e) ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette note d'information. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement 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

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.



Pour déclarer tout effet indésirable :
www.signalement-sante.gouv.fr



Pour vous informer sur les médicaments :
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>