

MONOGRAPHIE

Pr **INVIRASE**[®]

Gélules à 200 mg de saquinavir

(sous forme de mésylate de saquinavir)

Comprimés pelliculés à 500 mg de saquinavir

(sous forme de mésylate de saquinavir)

Norme pharmaceutique reconnue

Inhibiteur de la protéase du VIH / Antirétroviral

Hoffmann-La Roche Limitée
7070 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 5M8

Date de révision :
le 29 novembre 2017

www.rochecanada.com

Numéro de contrôle de la présentation : 208431

INVIRASE[®] est une marque déposée de Hoffmann-La Roche Limitée.
© Copyright 1996-2017, Hoffmann-La Roche Limitée

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	33
SURDOSAGE.....	34
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	34
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE.....	42
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	42
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	43
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	43
ESSAIS CLINIQUES	44
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	48
MICROBIOLOGIE.....	55
TOXICOLOGIE	56
RÉFÉRENCES	57
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	59

Pr INVIRASE®

mésylate de saquinavir

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation / concentration	Ingrédient non médicamenteux d'importance clinique
Orale	Gélule à 200 mg de saquinavir (sous forme de mésylate de saquinavir)	Lactose (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
Orale	Comprimé pelliculé à 500 mg de saquinavir (sous forme de mésylate de saquinavir)	Lactose (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

*Pour obtenir la liste complète des ingrédients non médicamenteux, voir **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.*

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

INVIRASE (mésylate de saquinavir) est indiqué dans :

- le traitement des adultes infectés par le VIH-1. INVIRASE doit être administré en association avec le ritonavir et d'autres antirétroviraux.

Cette indication repose sur les données pharmacocinétiques et les données d'innocuité des études MaxCmin 1 et MaxCmin 2. Une faible dose de ritonavir inhibe nettement le métabolisme du saquinavir, ce qui permet d'obtenir des taux plasmatiques plus élevés de saquinavir.

Personnes âgées (> 65 ans)

L'expérience acquise chez les personnes âgées est limitée. Aucune donnée ne permet d'établir des recommandations posologiques pour les personnes âgées.

Enfants (< 16 ans)

L'innocuité et l'efficacité du saquinavir chez les enfants infectés par le VIH n'ont pas été

établies.

CONTRE-INDICATIONS

- INVIRASE (mésylate de saquinavir) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité cliniquement importante au saquinavir ou aux autres composantes de la gélule ou du comprimé pelliculé (voir **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**).
- L'association INVIRASE-ritonavir est contre-indiquée en concomitance avec les médicaments qui entraînent une interaction pharmacocinétique et allongent l'intervalle QT ou PR, ainsi qu'en présence d'un allongement de l'intervalle QT congénital ou acquis confirmé ou en présence de perturbations de l'équilibre électrolytique, surtout s'il s'agit d'une hypokaliémie non corrigée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil cardiovasculaire et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Des antécédents familiaux de mort subite à un jeune âge pourraient être évocateurs d'un allongement de l'intervalle QT congénital.
- L'association INVIRASE-ritonavir est contre-indiquée dans les cas d'insuffisance hépatique sévère (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**).

L'inhibition du CYP3A4 par l'association INVIRASE-ritonavir risque d'entraîner des hausses des concentrations plasmatiques des médicaments qui sont des substrats connus du CYP3A4 et d'exposer le patient à des réactions graves ou potentiellement mortelles, comme des arythmies cardiaques ou une sédation prolongée. Les médicaments dont l'administration avec l'association INVIRASE-ritonavir est contre-indiquée sont énumérés au tableau 1.

Tableau 1 : Médicaments contre-indiqués avec l'association INVIRASE-ritonavir

Classe pharmacologique	Médicaments de la classe qui sont contre-indiqués avec INVIRASE-ritonavir	Commentaire clinique
Antagoniste des récepteurs alpha₁-adrénergiques	Alfuzosine	Risque d'augmentation de la concentration d'alfuzosine, ce qui pourrait entraîner une hypotension et une arythmie cardiaque pouvant menacer le pronostic vital.
Antiarythmiques	Classe IA (p. ex. quinidine, procainamide) Classe IB (p. ex. lidocaïne [voie systémique]) Classe IC (p. ex. flécaïnide, propafénone, bépridil) Classe III (p. ex. amiodarone, dofétilide, sotalol)	Risque de réactions grave ou menaçant le pronostic vital, y compris d'arythmie cardiaque.
Antihistaminiques	Astémizole*, terfénaire*, mizolastine	Risque d'arythmies cardiaques graves ou menaçant le pronostic vital.
Anti-infectieux	Clarithromycine Érythromycine Halofantrine	Risque d'arythmie cardiaque menaçant le pronostic vital.
Antimycobactériens	Rifampine	Risque de toxicité hépatocellulaire grave.
Antidépresseurs	Trazodone	La trazodone est contre-indiquée en association avec INVIRASE potentialisé par le ritonavir en raison d'un risque d'arythmie cardiaque pouvant menacer le pronostic vital. L'utilisation concomitante de trazodone et de INVIRASE-ritonavir peut accroître les concentrations plasmatiques de trazodone. Des manifestations indésirables (nausées, étourdissements, hypotension et syncope) ont été observées après la coadministration de trazodone et de ritonavir.
Antipsychotiques	Lurasidone	Risque de réactions graves ou menaçant le pronostic vital.
	Pimozide Clozapine Halopéridol	Risque de réactions graves ou menaçant le pronostic vital, comme des arythmies cardiaques.

	Chlorpromazine Sertindole Thioridazine Ziprasidone	
	Quétiapine	Augmentation de la toxicité associée à la quétiapine, d'où la possibilité d'une aggravation des réactions indésirables.
Dérivés de l'ergot de seigle	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine	Risque de réactions indésirables graves et menaçant le pronostic vital, comme une toxicité aiguë de l'ergot de seigle caractérisée par un vasospasme périphérique et une ischémie des extrémités et d'autres tissus.
Prokinétiques	Cisapride*	Risque de réactions graves ou menaçant le pronostic vital, comme des arythmies cardiaques.
Inhibiteurs de la protéase du VIH	Atazanavir	Risque d'arythmie cardiaque menaçant le pronostic vital.
INNTI	Rilpivirine	Le passage de la rilpivirine à INVIRASE; ainsi que l'administration concomitante sont associés à un risque d'arythmie cardiaque menaçant le pronostic vital.
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines)	Simvastatine, lovastatine	Risque de réactions graves comme un risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse. Voir le tableau 3 pour de plus amples renseignements sur les interactions avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (atorvastatine, pravastatine et fluvastatine).
Immunosuppresseurs	Tacrolimus	Risque d'arythmie cardiaque menaçant le pronostic vital.
Inhibiteurs de la PDE-5	Sildénafil (pour l'hypertension artérielle pulmonaire)	Risque accru de manifestations indésirables liées au sildénafil (notamment perturbations visuelles, hypotension, érection prolongée et syncope). Aucune dose sûre et efficace n'a été établie lors de l'utilisation avec l'association INVIRASE-ritonavir.
Sédatifs / hypnotiques	Triazolam, midazolam (voie orale)	Risque de réactions graves ou menaçant le pronostic vital comme une sédation prolongée ou accrue ou une dépression respiratoire.
Inhibiteurs de la tyrosine kinase	Dasatinib, sunitinib	Risque d'arythmie cardiaque menaçant le pronostic vital.
Autres médicaments substrats du CYP3A4	Disopyramide Quinine	Risque d'arythmie cardiaque menaçant le pronostic vital.

* Médicament retiré du marché canadien

Comme le ritonavir est administré avec INVIRASE, les prescripteurs devraient consulter les renseignements thérapeutiques complets du ritonavir pour connaître d'autres médicaments contre-indiqués.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- INVIRASE (mésylate de saquinavir) doit toujours être administré avec une faible dose de ritonavir (voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**).
- Interactions médicamenteuses graves ou potentiellement fatales (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).
- INVIRASE/ritonavir est contre-indiqué avec les médicaments qui entraînent à la fois des interactions pharmacocinétiques et un allongement l'intervalle QT ou PR, ainsi que chez les patients qui présentent un allongement de l'intervalle QT acquis documenté ou congénital et des perturbations électrolytiques, en particulier une hypokaliémie non corrigée (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **Appareil cardiovasculaire**). Des antécédents familiaux de mort subite à un jeune âge peuvent être évocateurs d'un allongement de l'intervalle QT congénital.
- L'association INVIRASE-ritonavir est contre-indiquée dans les cas d'insuffisance hépatique sévère (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**).

Généralités

INVIRASE doit toujours être administré en association avec le ritonavir. Veuillez consulter la monographie complète du ritonavir pour connaître les mesures de précaution supplémentaires. L'administration d'INVIRASE en association avec tout autre potentialisateur pharmacologique (p. ex. le cobicistat) est déconseillée, car les recommandations posologiques n'ont pas été établies.

Lorsque INVIRASE est prescrit en association avec d'autres traitements antirétroviraux, les médecins doivent se reporter aux monographies appropriées pour des renseignements sur l'innocuité et la posologie.

Si un effet toxique grave ou sévère apparaît durant le traitement par INVIRASE, ce dernier doit être interrompu jusqu'à ce que la cause de l'effet soit déterminée ou que l'effet disparaisse. On pourra alors envisager de reprendre le traitement à la dose complète.

Intolérance au lactose : les gélules contiennent 63,3 mg de lactose (anhydre) et les comprimés pelliculés, 38,5 mg de lactose (monohydraté). Ce médicament est contre-indiqué chez les patients atteints d'un des rares problèmes héréditaires suivants : intolérance au galactose, déficit en lactase et syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (trouble autosomique récessif).

Organisme entier

Redistribution des tissus adipeux : des patients sous traitement antirétroviral ont présenté une redistribution ou une accumulation de tissus adipeux, se traduisant entre autres par une obésité abdominale, des dépôts graisseux à la base de la nuque (bosse de bison), une atrophie périphérique, une atrophie faciale, une hypertrophie des seins ou un aspect cushingoïde. On ignore le mécanisme de ces manifestations et leurs conséquences à long terme. Une relation causale n'a pas été établie.

Carcinogénèse et mutagenèse

Des données cliniques ne sont pas disponibles. Pour des données animales, voir **TOXICOLOGIE**.

Système cardiovasculaire

Anomalies de la conduction et de la repolarisation cardiaques (allongement de l'intervalle QT) : un allongement proportionnel à la dose des intervalles QT et PR a été observé chez des volontaires sains qui recevaient INVIRASE potentialisé par le ritonavir (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Populations particulières et états pathologiques, Effets sur les résultats de l'électrocardiogramme**).

INVIRASE potentialisé par le ritonavir est contre-indiqué en concomitance avec les médicaments qui entraînent une interaction pharmacocinétique et allongent l'intervalle QT ou PR, ainsi qu'en présence d'un allongement de l'intervalle QT congénital ou acquis confirmé et en présence de perturbations de l'équilibre électrolytique, surtout s'il s'agit d'une hypokaliémie non corrigée (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Des antécédents familiaux de mort subite à un jeune âge peuvent évoquer un allongement congénital de l'intervalle QT. Il n'est pas recommandé d'administrer INVIRASE potentialisé par le ritonavir en concomitance avec tout médicament susceptible d'entraîner un allongement significatif de l'intervalle QT ou PR. La prudence est de mise si un tel usage concomitant est jugé nécessaire. Un ECG doit être effectué en cas de signes d'arythmie cardiaque. Il faut aussi faire preuve de prudence lorsqu'on administre INVIRASE potentialisé par le ritonavir à des patients ayant une maladie cardiaque structurale sous-jacente, des maladies préexistantes du système de conduction (bloc AV du premier, deuxième ou troisième degré) et une ischémie cardiaque ou des cardiomyopathies, car ces patients seraient à risque de développer des anomalies.

Il faut arrêter l'administration d'INVIRASE potentialisé par le ritonavir dans les cas marqués d'arythmie ou d'allongement de l'intervalle QT ou PR. Généralement, les femmes et les personnes âgées ont tendance à être plus sensibles aux effets des médicaments sur l'intervalle QT. L'ampleur de l'allongement de l'intervalle QT et PR peut s'accroître en fonction des concentrations de saquinavir. Il est donc recommandé de ne pas dépasser la dose recommandée d'INVIRASE potentialisé par le ritonavir. Étant donné que l'on n'a jamais étudié le risque d'allongement de l'intervalle QT avec l'administration d'une dose de 2 000 mg d'INVIRASE une fois par jour, en association avec 100 mg de ritonavir, une telle administration n'est pas recommandée.

Instauration du traitement par INVIRASE potentialisé par le ritonavir : effectuer un ECG avant l'instauration du traitement. Les patients dont l'intervalle QT est supérieur ou égal à

450 ms ne doivent pas entreprendre le traitement par INVIRASE potentialisé par le ritonavir. Dans les cas où l'intervalle QT est inférieur à 450 ms, il y a lieu d'effectuer un ECG pendant le traitement.

Chez les patients jamais traités auparavant, il est recommandé de commencer le traitement par l'association de 500 mg d'INVIRASE et de 100 mg de ritonavir deux fois par jour pendant les 7 premiers jours, puis de passer à 1 000 mg d'INVIRASE et 100 mg de ritonavir deux fois par jour (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Chez les patients dont l'intervalle QT est inférieur à 450 ms au départ, il est recommandé d'effectuer un ECG environ 10 jours après l'instauration du traitement.

Pendant le traitement préliminaire, si l'intervalle QT s'allonge jusqu'à dépasser 480 ms ou si l'allongement de l'intervalle QT est supérieur à 20 ms, arrêter l'administration d'INVIRASE potentialisé par le ritonavir (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Pharmacocinétique et Populations particulières et états pathologiques, Effets sur les résultats de l'électrocardiogramme**).

Nécessité d'administrer un médicament qui risque d'allonger l'intervalle QT à des patients dont l'état est stabilisé avec INVIRASE potentialisé par le ritonavir, ou nécessité d'administrer INVIRASE potentialisé par le ritonavir à des patients sous médicaments qui risquent d'allonger l'intervalle QT sans qu'un autre traitement soit disponible, si les bienfaits l'emportent sur les risques : effectuer un ECG avant l'instauration du traitement concomitant. Les patients dont l'intervalle QT est supérieur ou égal à 450 ms ne doivent pas recevoir de traitement concomitant (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et CONTRE-INDICATIONS**). Dans les cas où l'intervalle QT est inférieur à 450 ms, effectuer des ECG de suivi pendant le traitement. Si l'intervalle QT passe ensuite à plus de 480 ms ou qu'un allongement supérieur à 20 ms survient après l'instauration du traitement concomitant, le médecin doit se baser sur son jugement clinique pour décider d'arrêter soit l'administration d'INVIRASE potentialisé par le ritonavir, soit celle du traitement concomitant, soit les deux.

Système endocrinien et métabolisme

Diabète sucré et hyperglycémie : on a signalé de nouveaux cas de diabète sucré, l'exacerbation d'un diabète sucré préexistant et une hyperglycémie au cours de la surveillance post-commercialisation chez des patients infectés par le VIH traités par un inhibiteur de la protéase. Chez certains patients, il a fallu instaurer un traitement par l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux ou ajuster la posologie afin de traiter ces troubles. Dans certains cas, une acidocétose diabétique est survenue. L'hyperglycémie a persisté chez certains patients qui avaient cessé de prendre l'inhibiteur de la protéase. Comme ces troubles ont été signalés volontairement durant la pratique clinique, leur fréquence ne peut être estimée, et la relation causale entre le traitement par l'inhibiteur de la protéase et ces troubles n'a pas été établie.

Hyperlipidémie : des taux élevés de cholestérol ou de triglycérides ont été observés chez certains patients prenant le saquinavir en association avec le ritonavir. Les taux de cholestérol et de triglycérides doivent être mesurés avant le début du traitement associant INVIRASE et le ritonavir, et régulièrement pendant le traitement. Le cas échéant, les troubles lipidiques doivent être pris en charge selon le tableau clinique.

Glucocorticoïdes

Corticostéroïdes (voie nasale) : après la commercialisation du produit, les effets d'une corticothérapie générale, notamment le syndrome de Cushing et l'insuffisance surrénalienne, ont été signalés chez des patients prenant du ritonavir en association avec du propionate de fluticasone par inhalation ou par voie nasale. C'est pourquoi l'administration concomitante de propionate de fluticasone et d'INVIRASE/ritonavir n'est pas recommandée, à moins que les bienfaits éventuels pour le patient l'emportent sur le risque d'effets secondaires généraux de la corticothérapie (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Interactions médicament-médicament**, tableau 3).

Hématologie

Hémophiles : des cas d'hémorragie, y compris des hématomes cutanés spontanés et de l'hémarthrose, ont été signalés chez des hémophiles de type A et de type B traités par des inhibiteurs de la protéase. Certains patients ont reçu un supplément de facteur VIII. Dans plus de la moitié des cas signalés, on a poursuivi ou repris le traitement par inhibiteur de la protéase. Même s'il n'existe aucune preuve de la relation entre les inhibiteurs de la protéase et de telles hémorragies, il convient de surveiller étroitement la fréquence des épisodes de saignement chez les patients sous saquinavir.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Insuffisants hépatiques : dans les cas d'insuffisance légère, aucun ajustement posologique initial n'est nécessaire à la dose recommandée. Les données sont limitées en ce qui concerne la posologie chez des sujets infectés par le VIH et présentant une insuffisance hépatique modérée. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on administre du saquinavir potentialisé par ritonavir à cette population de patients.

Des cas d'aggravation de l'insuffisance hépatique et d'hypertension portale ont été signalés après l'amorce du traitement par INVIRASE chez des patients atteints d'hépatite B ou C, de cirrhose, d'alcoolisme chronique ou de toute autre anomalie hépatique sous-jacente. Les symptômes associés sont un ictère, une ascite, un œdème et, dans certains cas, des varices œsophagiennes. Plusieurs de ces patients sont décédés. Une relation de cause à effet entre l'emploi d'INVIRASE et la survenue d'une hypertension portale n'a pas été établie. On recommande de surveiller plus étroitement l'apparition éventuelle de signes et de symptômes d'hépatotoxicité. L'association INVIRASE-ritonavir est contre-indiquée dans les cas d'insuffisance hépatique sévère (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Pancréatite : des taux élevés de cholestérol ou de triglycérides ont été observés chez certains patients prenant le saquinavir en association avec le ritonavir. Une hypertriglycéridémie marquée est un facteur de risque de l'apparition d'une pancréatite (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil cardiovasculaire**).

Système immunitaire

Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire : un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire a été signalé chez des patients ayant reçu un traitement d'association antirétroviral, incluant INVIRASE. Durant la phase initiale du traitement, une réaction inflammatoire peut survenir chez les patients qui répondent au traitement antirétroviral en présence d'infections opportunistes résiduelles ou indolentes (par exemple infection à *Mycobacterium avium* [MAC], infection à cytomégalovirus [CMV], pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* [PPC] ou tuberculose), ce qui peut exiger d'autres évaluations et traitements.

Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Graves, la polymyosite, et le syndrome de Guillain-Barre) ont également été signalées dans le cadre de la reconstitution immunitaire, mais le moment de leur apparition varie davantage et il se peut qu'elles se manifestent bien des mois après l'amorce du traitement.

Fonction rénale

Insuffisants rénaux : la clairance rénale ne représente qu'une voie d'élimination mineure du saquinavir, sa principale voie de métabolisation et d'excrétion étant le foie. Aucun ajustement posologique initial n'est donc nécessaire en présence d'insuffisance rénale. Néanmoins, comme aucun patient atteint d'insuffisance rénale sévère n'a participé aux études, la prudence est de mise quand on prescrit INVIRASE à de tels patients.

Résistance et résistance croisée

Une résistance croisée à divers degrés a été signalée parmi les inhibiteurs de la protéase. Le maintien du traitement par INVIRASE après la perte de la suppression virale peut favoriser le risque d'apparition d'une résistance croisée aux autres inhibiteurs de la protéase (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** : **Mode d'action, Résistance**).

Populations particulières

Femmes enceintes : il n'existe aucune étude sur l'administration d'INVIRASE à des femmes enceintes. Les études sur la reproduction, réalisées avec le saquinavir chez le rat et le lapin, n'ont montré aucun effet embryotoxique ni tératogène à des valeurs de surface sous la courbe de concentrations (SSC) allant jusqu'à 38 % et 27 %, respectivement, celles obtenues chez l'humain à la dose clinique recommandée de INVIRASE (1 000 mg *b.i.d.*) potentialisé par le ritonavir (100 mg *b.i.d.*). Comme les études sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prévoir la réponse chez l'humain, INVIRASE ne devrait être administré pendant la grossesse que si les avantages possibles pour la mère l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus.

Registre d'exposition à un antirétroviral pendant la grossesse

Pour surveiller les répercussions fœto-maternelles de l'exposition des femmes à INVIRASE et à d'autres antirétroviraux pendant leur grossesse, un registre appelé *Antiretroviral Pregnancy Registry* a été créé. Les médecins sont invités à y inscrire leurs patientes en composant le 1-800-258-4263.

Femmes qui allaitent : on ne sait pas si le saquinavir est excrété dans le lait maternel. **Comme beaucoup de médicaments sont excrétés dans le lait maternel, il est conseillé de mettre les mères en garde contre l'allaitement pendant la prise d'INVIRASE.** Les études animales

indiquent que l'administration de saquinavir à des rates pendant la période de lactation, à des valeurs de SSC allant jusqu'à 38 % celles obtenues à la dose clinique recommandée de INVIRASE (1 000 mg *b.i.d.*) potentialisé par le ritonavir (100 mg *b.i.d.*), n'avait aucun effet sur la survie, la croissance ou le développement des rats jusqu'au sevrage. Par ailleurs, il est impossible d'évaluer la possibilité que le saquinavir cause des réactions indésirables aux enfants allaités. **Le corps médical déconseille l'allaitement aux femmes infectées par le VIH, à cause du risque de transmission postnatale.**

Enfants (< 16 ans) : l'innocuité et l'efficacité du saquinavir chez les enfants infectés par le VIH n'ayant pas été établies, l'utilisation du traitement d'association par le saquinavir et le ritonavir n'est pas recommandée dans cette population.

Personnes âgées (> 65 ans) : il y avait trop peu de sujets âgés de 65 ans et plus dans les études cliniques pour déterminer si ces patients répondent différemment des sujets plus jeunes. En général, la prudence est recommandée lorsqu'on administre INVIRASE à des patients âgés, en raison de la plus grande fréquence de réduction de la fonction hépatique et rénale, de maladie concomitante et d'autre pharmacothérapie dans cette population.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Des épreuves de biochimie et la détermination de la charge virale et du nombre de cellules CD₄ devraient être réalisées avant l'instauration du traitement, puis à des intervalles appropriés par la suite. Une hypertriglycéridémie sans jeûne a été observée chez des sujets lors des essais sur le saquinavir. Il faut surveiller périodiquement la triglycéridémie durant le traitement. Des augmentations des taux de cholestérol ont également été constatées, et ces taux doivent être surveillés. Pour des renseignements complets sur les modifications des épreuves de laboratoire associées à d'autres antirétroviraux, les médecins devraient consulter la monographie de ces médicaments.

Interactions médicamenteuses

Comme le saquinavir est susceptible d'interagir avec d'autres médicaments et de modifier la pharmacocinétique des substrats du CYP3A4 ou de la P-glycoprotéine (P-gp), son administration commande la prudence. Plusieurs médicaments ont une interaction connue ou comportent un risque d'interaction avec le saquinavir (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Réactions indésirables du médicament observées au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des réactions indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter ceux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détection des manifestations indésirables d'un médicament et pour l'approximation des

taux.

Les manifestations indésirables les plus souvent signalées qui avaient au moins une relation possible avec le saquinavir en association avec une faible dose de ritonavir (c.-à-d. des réactions indésirables) étaient les nausées, la diarrhée, la fatigue, les vomissements, les flatulences et la douleur abdominale.

Réactions indésirables du traitement concomitant par le saquinavir et le ritonavir

Aucun vaste essai clinique contrôlé n'a été réalisé sur INVIRASE en association avec une faible dose de ritonavir. La base de données d'innocuité est donc fondée sur les essais qui ont examiné les capsules de gélatine molle de saquinavir en association avec une faible dose de ritonavir. Les données limitées à notre disposition sont tirées de deux études évaluant l'innocuité de gélules de saquinavir (1 000 mg *b.i.d.*) administrées en association avec une faible dose de ritonavir (100 mg *b.i.d.*) pendant un minimum de 48 semaines à 311 patients. Les réactions indésirables de ces études pivots sont résumées au tableau 2, qui indique aussi les anomalies nettes des paramètres de laboratoire ayant été observées avec les gélules en association avec le ritonavir (à 48 semaines).

Tableau 2 : Manifestations indésirables cliniques, dont la relation avec les capsules de gélatine molle de saquinavir est considérée comme au moins possible, d'intensité modérée, sévère ou menaçant la vie, survenues chez ≥ 1 % des sujets des études MaxCmin 1 et MaxCmin 2

	MaxCmin 1 (n = 148) Nombre (%)	MaxCmin 2 (n = 163) Nombre (%)
Tous les systèmes Patients ayant au moins une manifestation indésirable	56 (38)	63 (39)
Troubles du sang et du système lymphatique Anémie	3 (2)	2 (1)
Troubles congénitaux, familiaux et génétiques Lipodystrophie congénitale	6 (4)	5 (3)
Troubles gastro-intestinaux Nausées Diarrhée Vomissements Douleurs abdominales hautes Douleurs abdominales Flatulence Dyspepsie	11 (7) 8 (5) 6 (4) - 4 (3) 4 (3) 4 (3) -	11 (7) 13 (8) 4 (3) 6 (4) 4 (3) - 2 (1)
Troubles généraux et affections au point d'administration Fatigue Asthénie Augmentation des tissus adipeux	7 (5) 2 (1) -	3 (2) 2 (1) 2 (1)
Troubles du système immunitaire Hypersensibilité	2 (1)	-
Épreuves de laboratoire Élévation de l'alanine aminotransférase	4 (3)	3 (2)

	MaxCmin 1 (n = 148) Nombre (%)	MaxCmin 2 (n = 163) Nombre (%)
Élévation de l'aspartate aminotransférase	3 (2)	2 (1)
Triglycéridémie	2 (1)	-
Élévation de la triglycéridémie	2 (1)	4 (3)
Perte de poids	2 (1)	-
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Anorexie	2 (1)	-
Diabète sucré	2 (1)	-
Hypertriglycéridémie	-	2 (1)
Troubles du système nerveux		
Maux de tête	-	4 (3)
Étourdissements (sauf le vertige)	-	2 (1)
Neuropathie périphérique	2 (1)	-
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Peau sèche	2 (1)	-
Prurit	2 (1)	-
Éruption	2 (1)	-

La base de données d'études cliniques sur INVIRASE porte sur plus de 6 000 patients, dont plus de 100 ont été suivis pendant plus de 2 ans. Une expérience limitée a été acquise dans le cadre de trois études sur la pharmacocinétique du comprimé pelliculé INVIRASE à 500 mg, comparativement à la gélule INVIRASE à 200 mg chez des sujets sains (n = 140), après l'administration d'une seule dose. Dans deux de ces études, le saquinavir était potentialisé par le ritonavir; dans la troisième étude, le saquinavir était administré seul. Le comprimé et la gélule INVIRASE ont montré un profil de tolérance semblable. Les manifestations indésirables les plus fréquentes étaient des troubles gastro-intestinaux (telle la diarrhée). La bioéquivalence ayant été démontrée, les deux présentations d'INVIRASE ne devraient pas présenter des profils d'innocuité différents.

Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques

En outre, afin que la liste des réactions indésirables soit complète, vous trouverez ci-dessous les manifestations indésirables de toute intensité, et reliées au moins faiblement au saquinavir, qui ne sont pas mentionnées dans le tableau ci-dessus et qui ont été signalées lors des essais cliniques sur INVIRASE ou les capsules de gélatine molle de saquinavir administrés ou non avec le ritonavir, classées par système organique.

Troubles du sang et du système lymphatique : anémie hémolytique, neutropénie, thrombopénie, purpura, leucopénie, microhémorragies, pancytopénie, splénomégalie, lymphadénopathie.

Troubles cardiaques : hypertension, cyanose, souffle cardiaque, valvulopathie, hypotension, syncope.

Troubles gastro-intestinaux : ascites, obstruction intestinale, constipation, éructation, stomatite, changement de couleur des selles, glossite, selles fréquentes, gastralgie, gastrite, inflammation gastro-intestinale, pancréatite, pancréatite entraînant un décès, troubles dentaires, chéilite, colique abdominale, dysphagie, œsophagite, selles sanguinolentes, gingivite, rectorragie, hémorroïde, diarrhée infectieuse, méléna, douleur pelvienne, défécation douloureuse, trouble parotidien, trouble des glandes salivaires, dérangements d'estomac, douleur dentaire, distension abdominale.

Troubles généraux et affections au point d'administration : ulcération des muqueuses, fièvre, cachexie, réaction allergique, douleurs thoraciques, frissonnement, œdème, intoxication, parasites externes, douleur rétrosternale, fièvre médicamenteuse et douleurs abdominales.

Troubles hépatobiliaires : ictère, hypertension portale, exacerbation d'une atteinte hépatique chronique avec élévation de grade 4 des épreuves de la fonction hépatique, hépatomégalie, hépatosplénomégalie, hyperbilirubinémie, anomalies des enzymes hépatiques.

Infections et infestations : infection staphylococcique, abcès, angine, amygdalite, candidose, cellulite, herpès, zona, infection bactérienne, mycose, grippe, moniliase.

Épreuves de laboratoire : augmentation de la glycémie, diminution de la glycémie, hausse de la phosphatase alcaline, hausse de la créatine phosphokinase, hausse de la gamma-glutamyl-transférase, hausse de l'amylase, hausse de la lactico-déshydrogénase, hausse de la thyrotrophine, hyperglycémie, hypercalcémie, hyperkaliémie, hypernatrémie, hyperphosphatémie, hypocalcémie, hypokaliémie, hyponatrémie, hypophosphatémie, hyperbilirubinémie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : baisse de l'appétit, gain pondéral, déshydratation, hausse de l'appétit.

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : faiblesse musculaire, polyarthrite, raideur, arthralgie, arthrite, dorsalgie, crampes dans les jambes, crampes musculaires, troubles musculosquelettiques, modifications tissulaires, traumatisme, myalgie et douleurs musculosquelettiques.

Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris les kystes et les polypes) : papillome cutané, leucémie myéloïde aiguë, tumeur.

Troubles du système nerveux : hypoesthésie, coordination anormale, hémorragie intracrânienne, ataxie, confusion, sécheresse buccale, convulsions, dysesthésie, tremblement, dysarthrie, troubles du rythme cardiaque, hyperesthésie, hyperreflexie, hyporeflexie, sensation de tête légère, myélopolyradiculonévrite, engourdissement facial, douleur faciale, parésie, poliomyélite, sensation de picotements, leucoencéphalopathie multifocale progressive, spasmes, inconscience et engourdissement des extrémités.

Troubles psychiatriques : état de confusion, tentative de suicide, insomnie, euphorie, anxiété, altération des capacités intellectuelles, irritabilité, agitation, hallucinations, somnolence, dépression, amnésie, crise d'anxiété, rêves à répétition, léthargie, troubles de la libido, effet de surdosage, troubles psychiques, psychose; troubles de la parole.

Troubles rénaux et urinaires : troubles de la miction, lithiase rénale, hématurie, infection urinaire.

Troubles de l'appareil reproducteur : impuissance, hypertrophie de la prostate, écoulement vaginal.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : pharyngite, dyspnée, laryngite, rhinite, bronchite, toux, épistaxis, hémoptysie, pneumonie, pneumopathie, troubles respiratoires, sinusite, infection des voies respiratoires supérieures.

Troubles de la peau et des annexes cutanées : syndrome de Stevens-Johnson, dermatose bulleuse, éruption médicamenteuse, réaction cutanée grave associée à une augmentation des résultats des tests de la fonction hépatique, augmentation de la transpiration, bouffées de chaleur, changements de la pigmentation, acné, dermatite, folliculite, alopecie, polyarthrite, chalazion, dermatite séborrhéique, eczéma, érythème, furonculose, changements de la pilosité, onychopathie, sueurs nocturnes, photosensibilité, éruption maculopapuleuse, troubles cutanés, nodule cutané, ulcération cutanée, urticaire, verrue.

Organes des sens : troubles visuels, dysgueusie, xérophtalmie, blépharite, otalgie, pression dans l'oreille, irritation oculaire, baisse de l'acuité auditive, otite, acouphène.

Troubles vasculaires : vasoconstriction et distension veineuse.

Réactions indésirables observées après la commercialisation du médicament

Vous trouverez ci-dessous une liste des manifestations indésirables, graves ou non, qui ont fait l'objet d'un rapport de pharmacovigilance spontané (cas dans lesquels le saquinavir était pris comme unique inhibiteur de la protéase ou en association avec le ritonavir) et pour lesquelles une réaction causale avec le saquinavir ne peut pas être exclue. Ces données étant tirées du système de signalisation spontanée, la fréquence des réactions indésirables est inconnue :

- Troubles du système immunitaire : réactions allergiques et hypersensibilité
- Troubles du métabolisme et de la nutrition :
 - Diabète sucré ou hyperglycémie parfois associés à une acidocétose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Système endocrinien et métabolisme, Diabète sucré et hyperglycémie**).
 - Lipodystrophie : le traitement antirétroviral d'association a été lié à une redistribution des tissus adipeux (lipodystrophie) chez les patients infectés par le VIH, notamment une perte de la graisse sous-cutanée périphérique et faciale, une augmentation de la graisse intra-abdominale et viscérale, une hypertrophie des seins et une accumulation de graisse dans la zone dorsocervicale (bosse de bison) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Organisme entier, Redistribution des tissus adipeux**).
 - Le traitement antirétroviral d'association a été associé à des anomalies métaboliques telles que hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, insulino-résistance, hyperglycémie et hyperlactatémie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- Troubles nerveux : Somnolence, convulsions.
- Troubles vasculaires :
 - Thrombophlébite
 - Des cas d'hémorragies accrues, notamment des hématomes cutanés spontanés et des hémarthroses, ont été signalés chez les hémophiles de type A et B traités par des inhibiteurs de la protéase (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Hématologie, Hémophiles**).

- Troubles hépatobiliaires : augmentation isolée des transaminases et hépatite.

Les autres manifestations indésirables observées depuis la commercialisation sont semblables à celles qui ont été signalées dans les essais cliniques sur INVIRASE et les capsules de gélatine molle de saquinavir, administrés seuls ou en association avec le ritonavir.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses importantes

- INVIRASE (mésylate de saquinavir) ne doit pas être administré avec certains médicaments des classes suivantes : certains antagonistes des récepteurs alpha₁-adrénergiques, antiarythmiques, antihistaminiques, antidépresseurs, dérivés de l'ergot de seigle, antimycobactériens, prokinétiques, inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, neuroleptiques, inhibiteurs de la PDE-5, sédatifs ou hypnotiques. Pour une liste des médicaments de chacune de ces classes, voir **CONTRE-INDICATIONS**.
- Dans certains cas, la coadministration de saquinavir et de ritonavir a entraîné des manifestations indésirables graves, surtout une acidocétose diabétique et des troubles hépatiques, surtout en présence d'une hépatopathie préexistante (voir **Interactions médicament-médicament**, au tableau 3).
- L'emploi concomitant du propionate de fluticasone et de l'association INVIRASE-ritonavir peut accroître les concentrations plasmatiques du propionate de fluticasone, entraînant ainsi une forte baisse des concentrations sériques de cortisol. L'utilisation concomitante de propionate de fluticasone et de l'association INVIRASE-ritonavir n'est donc pas recommandée, à moins que les bienfaits pour le patient ne l'emportent sur le risque d'effets indésirables généraux associés aux corticostéroïdes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Glucocorticoïdes et Interactions médicament-médicament**, au tableau 3).
- La prise d'INVIRASE avec du millepertuis ou un produit qui contient du millepertuis est déconseillée (voir **Interactions médicament-plante médicinale**).
- Des précautions particulières sont justifiées quand on administre INVIRASE avec un agent ayant une marge thérapeutique étroite, comme un anticoagulant, un anticonvulsivant ou un antiarythmique (voir tableau 3).
- L'emploi concomitant d'inhibiteurs de la PDE-5 et de l'association INVIRASE-ritonavir peut accroître les manifestations indésirables liées à ces inhibiteurs (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **Interactions médicament-médicament**, au tableau 3).
- La prudence est de mise lors de l'administration concomitante d'INVIRASE et de digoxine (voir **Interactions médicament-médicament**, au tableau 3).

Aperçu

Plusieurs études sur les interactions médicamenteuses ont porté sur INVIRASE et les capsules de gélatine molle de saquinavir. Les observations des études sur les capsules de gélatine molle de saquinavir ne reflètent pas nécessairement les interactions médicamenteuses d'INVIRASE. Étant donné qu'INVIRASE doit être administré avec le ritonavir, les prescripteurs doivent consulter

les renseignements thérapeutiques du ritonavir au sujet des interactions médicamenteuses qui lui sont associées.

Le saquinavir est métabolisé par le cytochrome P450, l'isoenzyme CYP3A4 étant responsable de 90 % du métabolisme hépatique. En outre, le saquinavir est un substrat de la P-glycoprotéine (P-gp). Donc, les médicaments qui influent sur le CYP3A4 ou la P-gp peuvent modifier la pharmacocinétique du saquinavir. Le saquinavir peut aussi, de la même manière, modifier la pharmacocinétique d'autres médicaments qui sont des substrats du CYP3A4 ou de la P-gp.

Médicaments métabolisés principalement par le CYP3A4 : la concentration plasmatique des composés qui sont des substrats du CYP3A4 (p. ex. alprazolam, amiodarone, inhibiteurs des canaux calciques, clindamycine, carbamazépine, cyclosporine, dapsons, warfarine) est susceptible d'augmenter lorsqu'on les administre avec INVIRASE; il faut donc user de prudence et surveiller les signes de toxicité associés à ces médicaments.

Étant donné qu'INVIRASE est administré avec le ritonavir, la monographie du ritonavir doit être consultée à propos des autres médicaments à ne pas administrer en concomitance.

Médicaments exerçant un effet additif sur l'allongement des intervalles QT et PR

Compte tenu des allongements reliés à la dose des intervalles QT et PR chez des volontaires sains prenant INVIRASE potentialisé par le ritonavir (voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil cardiovasculaire, Anomalies de la conduction et de la repolarisation cardiaques [allongement de l'intervalle QT]**, et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Populations particulières et états pathologiques, Effets sur les résultats de l'électrocardiogramme**), des effets additifs sur l'allongement des intervalles QT et PR risquent de se produire à l'emploi des classes de médicaments suivantes : antiarythmiques de classe IA (p. ex. quinidine, procaïnamide) ou III (p. ex. amiodarone, sotalol), neuroleptiques, antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs de la PDE-5, certain anti-infectieux, certains antihistaminiques et autres (voir les médicaments en question ci-dessous). Ces effets pourraient entraîner un risque accru d'arythmie ventriculaire, notamment de torsade de pointes. C'est pourquoi l'administration concomitante de ces agents avec INVIRASE potentialisé par le ritonavir est à éviter si d'autres traitements sont disponibles. Les produits médicaux qui s'avèrent entraîner des interactions pharmacocinétiques avec INVIRASE potentialisé par le ritonavir et des effets additifs sur l'allongement des intervalles QT et PR sont strictement contre-indiqués. L'association d'INVIRASE potentialisé par le ritonavir avec des médicaments connus pour allonger les intervalles QT et PR n'est pas recommandée et doit être administrée avec précaution si un tel usage concomitant est jugé nécessaire.

Inhibiteurs du CYP3A4

Une hausse des concentrations plasmatiques de saquinavir risque de se produire s'il est administré avec des composés qui inhibent l'isoenzyme CYP3A4. Lors d'une étude clinique, le kétoconazole (un puissant inhibiteur du CYP3A4) administré avec INVIRASE potentialisé par le ritonavir n'a pas augmenté l'exposition pharmacocinétique au saquinavir, ce qui semble indiquer que l'ajout d'un deuxième inhibiteur du CYP3A4 à une pharmacothérapie n'augmenterait pas davantage les taux plasmatiques de saquinavir. Cependant, une surveillance clinique des patients recevant INVIRASE en concomitance avec des inhibiteurs du CYP3A4 est recommandée.

Le ritonavir est susceptible de modifier la pharmacocinétique d'autres médicaments parce qu'il

est un puissant inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp ainsi qu'un inducteur de plusieurs isoenzymes du cytochrome P450.

Substrats de la P-gp : l'emploi d'INVIRASE avec des médicaments qui sont des substrats de la P-gp peut faire augmenter les concentrations plasmatiques de ces médicaments. La recherche de signes de toxicité est donc recommandée. La cyclosporine, le paclitaxel et la vinblastine sont des substrats de la P-gp.

Inducteurs du CYP3A4 : l'utilisation concomitante du saquinavir avec des médicaments qui sont de puissants inducteurs du CYP3A4 (p. ex. phénobarbital, phénytoïne, dexaméthasone, carbamazépine) peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques du saquinavir.

Rifampine et INVIRASE potentialisé par le ritonavir : dans le cadre d'une étude examinant l'interaction entre la rifampine à raison de 600 mg/jour et INVIRASE potentialisé par le ritonavir à raison de 1 000 mg d'INVIRASE avec 100 mg de ritonavir deux fois par jour chez 28 volontaires sains, 11 volontaires sains sur 17 (65 %) qui ont été exposés en même temps à la rifampine et à l'association INVIRASE-ritonavir ont présenté une toxicité hépatocellulaire sévère se manifestant par une élévation des transaminases hépatiques. Dans certains cas, le taux des transaminases a dépassé 20 fois la limite supérieure de la normale et cette élévation s'accompagnait de symptômes gastro-intestinaux comme des douleurs abdominales, une gastrite, des nausées et des vomissements. Après l'arrêt des trois médicaments, les symptômes cliniques ont régressé et les transaminases hépatiques se sont normalisées (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Médicaments qui réduisent le transit gastro-intestinal

On ignore si les médicaments qui réduisent le transit gastro-intestinal pourraient entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de saquinavir.

Interactions médicament-médicament

Des renseignements sur la cinétique de certaines associations de médicaments figurent sous **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE** (voir tableaux 11 et 12).

Les médicaments qui sont contre-indiqués en association avec le saquinavir sont énumérés au tableau 1 (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Ceux qui ont des interactions établies ou d'autres interactions potentiellement importantes avec le saquinavir sont mentionnés au tableau 3. Ces recommandations sont fondées sur les études d'interactions médicamenteuses ou sur les interactions escomptées vu l'ampleur de l'interaction prévue et le risque de manifestations graves ou d'une perte d'efficacité.

Tableau 3 : Interactions médicamenteuses établies et autres interactions potentiellement importantes : un changement de dose ou de protocole peut être recommandé d'après les études d'interactions médicamenteuses ou les interactions escomptées (l'information de ce tableau s'applique à INVIRASE-ritonavir, sauf indication contraire)

Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de saquinavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
Agents anti-VIH		
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse : Zalcitabine ou zidovudine	L'interaction avec l'association INVIRASE-ritonavir n'a pas été étudiée. L'association de saquinavir non potentialisé et de zalcitabine ou de zidovudine a été étudiée chez des adultes. L'absorption, la distribution et l'élimination de chacun des médicaments n'ont pas changé lors du traitement d'association. L'interaction avec la zalcitabine est improbable, parce que leurs voies métaboliques et d'élimination diffèrent.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse : Dose unique de 400 mg de didanosine (association de capsules de gélatine molle de 1 600 mg de saquinavir et de 100 mg de ritonavir par jour, pendant 2 semaines), chez huit sujets sains	↓ 30 % SSC du saquinavir ↓ 25 % C _{max} du saquinavir ↔ C _{min} du saquinavir	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse : 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil par jour (association saquinavir-ritonavir à 1 000/100 mg <i>b.i.d.</i>), chez 18 patients infectés par le VIH	↓ 1 % SSC du saquinavir ↓ 7 % C _{max} du saquinavir ↔ C _{min} du saquinavir	Aucun effet cliniquement important sur l'exposition au saquinavir. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de saquinavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
Inhibiteur de la fusion : Enfuvirtide	Saquinavir en capsules de gélatine molle-ritonavir ↔ Enfuvirtide ^a	Aucune interaction cliniquement importante n'a été remarquée dans une étude sur 12 patients VIH+ qui recevaient l'enfuvirtide en association avec le saquinavir en capsules de gélatine molle-ritonavir (1 000/100 mg, <i>b.i.d.</i>). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse : Delavirdine	↑ de l'ASC du saquinavir de 348 % sans potentialisation. L'interaction avec l'association Invirase-ritonavir n'a pas été étudiée Delavirdine ^a (indéterminé) Les données sur l'innocuité de cette association sont limitées, tandis qu'aucune donnée sur son efficacité n'est disponible.	L'innocuité et l'efficacité d'une telle association n'ont pas été établies. Dans une étude préliminaire de petite envergure, une hausse des taux d'enzymes hépatocellulaires est survenue chez 13 % des sujets au cours des premières semaines de traitement avec la bithérapie par delavirdine-saquinavir (6 % de grade 3 ou 4). Il convient de surveiller fréquemment les modifications hépatocellulaires si cette association est prescrite. L'interaction entre l'association INVIRASE-ritonavir et la delavirdine n'a pas été évaluée. Administrer en concomitance uniquement si les bienfaits l'emportent sur les risques.
Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse : Éfavirenz	INVIRASE-ritonavir ↔ Saquinavir ↔ Éfavirenz	Aucune altération cliniquement pertinente des concentrations de saquinavir ou d'éfavirenz n'a été notée lors d'une étude auprès de 24 sujets sains recevant l'administration concomitante de saquinavir en capsules de gélatine molle, de ritonavir et d'éfavirenz à raison de 1 600 mg / 200 mg / 600 mg, chaque jour. Dans les études additionnelles menées auprès de patients infectés par le VIH dont le schéma thérapeutique était potentialisé par le ritonavir, aucune altération cliniquement significative des concentrations de saquinavir ou d'éfavirenz n'a été observée.
Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse : Névirapine	L'interaction avec l'association INVIRASE-ritonavir n'a pas été étudiée. Saquinavir non potentialisé ↓ Saquinavir ↔ Névirapine ^a	L'administration concomitante de névirapine et de saquinavir a donné lieu à une baisse de l'exposition au saquinavir (SSC, C _{max}), mais n'a pas changé l'exposition à la névirapine (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE , tableaux 11 et 12). On ne pense pas que cette réduction soit cliniquement significative et aucun ajustement de la dose de saquinavir ou de névirapine n'est recommandé. L'innocuité et l'efficacité de l'association de névirapine et d'INVIRASE-ritonavir n'ont pas été établies.

Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de saquinavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
		L'interaction entre l'association INVIRASE-ritonavir et la névirapine n'a pas été évaluée.
Inhibiteur de la protéase : 700 mg de fosamprénavir 2 fois par jour (association saquinavir-ritonavir à 1 000/100 mg <i>b.i.d.</i> , chez 18 patients infectés par le VIH)	↓ 15 % SSC du saquinavir ↓ 9 % C _{max} du saquinavir ↓ 24 % C _{min} du saquinavir, qui est demeurée au-dessus du seuil d'efficacité.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour l'association INVIRASE-ritonavir.
Inhibiteur de la protéase : Indinavir	Saquinavir non potentialisé ↑ Saquinavir ↔ Indinavir ^a À l'heure actuelle, aucune donnée sur l'innocuité et l'efficacité de cette association n'est disponible. INVIRASE-ritonavir ↑ Indinavir ^a	L'administration concomitante d'indinavir (800 mg, <i>t.i.d.</i>) et d'une seule dose d'INVIRASE ou de saquinavir en capsules de gélatine molle (600-1 200 mg) à 6 volontaires sains a entraîné une augmentation de la SSC ₀₋₂₄ plasmatique du saquinavir (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE , tableau 12). Les concentrations plasmatiques d'indinavir sont demeurées inchangées. Des doses appropriées pour une telle association n'ont pas été établies. L'administration de saquinavir potentialisé par de faibles doses de ritonavir augmente la concentration d'indinavir, ce qui risque d'entraîner une néphrolithiase. Envisager une telle association si les bienfaits l'emportent sur les risques.
Inhibiteur de la protéase : Lopinavir-ritonavir (gélules)	↔ Saquinavir ↔ Lopinavir ^a ↓ Ritonavir ^a (l'efficacité de la potentialisation est inchangée)	Selon les données de plusieurs études cliniques, les concentrations de saquinavir obtenues avec l'association saquinavir et lopinavir-ritonavir sont semblables à celles de l'association saquinavir-ritonavir (1 000 mg / 100 mg). La posologie recommandée pour cette association est de 1 000 mg de saquinavir plus 400 / 100 mg de lopinavir-ritonavir, <i>b.i.d.</i> (sans ritonavir supplémentaire, voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Administrer l'association lopinavir-ritonavir avec prudence, car des effets additifs sur l'allongement de l'intervalle QT ou PR risquent de se produire avec l'emploi d'INVIRASE potentialisé par le ritonavir (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : <u>Appareil cardiovasculaire</u>, Anomalies de la conduction et de la repolarisation cardiaques [allongement de l'intervalle

Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de saquinavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
		QTJ).
Inhibiteur de la protéase : 1 250 mg de nelfinavir <i>b.i.d.</i> (association saquinavir-ritonavir à 1 000/100 mg <i>b.i.d.</i>) chez 12 patients infectés par le VIH	↑ 13 % SSC du saquinavir (IC à 90 % : ↓ 27 %-↑ 74 %) ↑ 9 % C _{max} du saquinavir (IC à 90 % : ↓ 27 %-↑ 61 %)	Association non recommandée.
Inhibiteur de la protéase : Ritonavir	↑ Saquinavir ↔ Ritonavir ^a La prise de l'association saquinavir-ritonavir a été associée à une augmentation des manifestations indésirables lorsque la dose de l'un ou de l'autre des médicaments excédait 400 mg <i>b.i.d.</i> Dans certains cas, la coadministration de saquinavir et de ritonavir a entraîné des manifestations indésirables sévères, surtout une acidocétose diabétique et des troubles hépatiques, en particulier en présence d'une hépatopathie.	Le schéma posologique recommandé quand le ritonavir est administré pour augmenter les concentrations de saquinavir est de 1 000 mg de saquinavir plus 100 mg de ritonavir deux fois par jour. Ce traitement d'association impose donc la prudence.
Inhibiteur de la protéase : Tipranavir-ritonavir	↓ Saquinavir	L'administration concomitante de saquinavir et de tipranavir-ritonavir est déconseillée. Si l'association est néanmoins jugée nécessaire, une surveillance des taux plasmatiques de saquinavir est fortement encouragée.
Antagoniste du tropisme CCR5 du VIH-1 : Maraviroc	↑ Maraviroc	La posologie du maraviroc doit être de 150 mg deux fois par jour si l'association INVIRASE-ritonavir est administrée en concomitance. Pour plus de détails, voir la monographie du maraviroc.
Autres agents		
Ibutilide	L'interaction avec l'association INVIRASE-ritonavir n'a pas été étudiée. Aucune interaction pharmacocinétique n'est à prévoir.	La prudence s'impose. Des effets additifs sur l'allongement de l'intervalle QT ou PR risquent de se produire à l'emploi d'INVIRASE potentialisé par le ritonavir (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil cardiovasculaire, Anomalies de

Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de saquinavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
		la conduction et de la repolarisation cardiaques [allongement de l'intervalle QT]).
Anticoagulant : Warfarine	↑ Warfarine	La concentration de warfarine peut être modifiée. On recommande de surveiller le rapport normalisé international (RNI).
Anticonvulsivants : Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne	↓ Saquinavir en l'absence de potentialisation Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne (indéterminé)	La prudence s'impose. L'association de ces agents peut réduire l'efficacité du saquinavir à cause d'une baisse de son taux plasmatique. L'interaction entre l'association INVIRASE-ritonavir et la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne n'a pas été évaluée. Une surveillance des concentrations plasmatiques de saquinavir est recommandée.
Antigoutteux : Colchicine	↑ Colchicine	L'exposition à la colchicine, substrat du CYP3A4, risque d'augmenter à l'emploi concomitant d'INVIRASE-ritonavir. Posologie recommandée de la colchicine administrée en concomitance avec l'association INVIRASE-ritonavir : <u>Traitement des crises de goutte :</u> 0,6 mg (1 comprimé) pour 1 dose, suivi par 0,3 mg (un demi-comprimé) 1 heure plus tard. Intervalle d'au moins 3 jours avant la prochaine dose. <u>Prophylaxie des crises de goutte :</u> Si le schéma posologique de la colchicine était de 0,6 mg <i>b.i.d.</i> , l'ajuster à 0,3 mg une fois par jour. Si le schéma posologique de la colchicine était de 0,6 mg une fois par jour, l'ajuster à 0,3 mg tous les 2 jours. <u>Traitement de la fièvre méditerranéenne familiale :</u> Dose quotidienne maximale de 0,6 mg (pouvant se prendre à raison de 0,3 mg <i>b.i.d.</i>). En présence d'insuffisance rénale ou hépatique, ne pas administrer l'association INVIRASE-ritonavir avec la colchicine.
Antidépresseurs (tricycliques) : Amitriptyline, imipramine,	↑ Tricycliques	Il est recommandé de surveiller les concentrations d'antidépresseur tricyclique durant l'administration concomitante avec

Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de saquinavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
clomipramine, maprotiline		INVIRASE-ritonavir.
Néfazodone	L'interaction avec l'association INVIRASE-ritonavir n'a pas été étudiée. La néfazodone inhibe le CYP3A4. Les concentrations de saquinavir tendraient à augmenter.	La prudence s'impose compte tenu de la possibilité d'arythmies cardiaques. Une surveillance clinique des effets toxiques du saquinavir est recommandée.
Antifongiques : Kétoconazole Itraconazole	↑ Kétoconazole ^a ↔ Saquinavir ↔ Ritonavir L'itraconazole est un inhibiteur modérément puissant du CYP3A4. Une interaction est possible.	Aucun ajustement de la dose de saquinavir ou de ritonavir n'est nécessaire lors de l'administration en concomitance avec ≤ 200 mg de kétoconazole. Des doses élevées de kétoconazole (> 200 mg/jour) ne sont pas recommandées (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE , tableaux 11 et 12). Les interactions entre l'itraconazole et INVIRASE-ritonavir n'ont pas été étudiées. L'interaction entre l'association INVIRASE-ritonavir et l'itraconazole n'a pas été évaluée. Une surveillance clinique des effets toxiques du saquinavir est recommandée.
Association fluconazole-miconazole	L'interaction avec l'association INVIRASE-ritonavir n'a pas été évaluée. Les deux médicaments sont des inhibiteurs du CYP3A4 et risquent d'augmenter les concentrations de saquinavir.	La prudence s'impose compte tenu de la possibilité d'arythmies cardiaques. Une surveillance clinique des effets toxiques du saquinavir est recommandée.
Anti-infectieux : Acide fusidique Antibiotiques streptogramines (association quinupristine-dalfopristine)	↑ Acide fusidique ↑ Saquinavir ↑ Ritonavir L'interaction avec l'association INVIRASE-ritonavir n'a pas été évaluée. Les streptogramines comme	Les interactions entre INVIRASE potentialisé par le ritonavir et l'acide fusidique n'ont pas été étudiées. L'administration concomitante d'acide fusidique et de saquinavir-ritonavir risque d'accroître la concentration d'acide fusidique et de saquinavir-ritonavir, ce qui expose à une hépatotoxicité. L'acide fusidique ne doit pas être associé au saquinavir-ritonavir. Une surveillance clinique des effets toxiques du saquinavir est recommandée. User de prudence compte tenu de la possibilité d'arythmies cardiaques.

Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de saquinavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
<p>Benzodiazépines : Alprazolam, clorazébate, diazépam, flurazépam</p> <p>Midazolam parentéral</p>	<p>↑ Benzodiazépines</p> <p>↑ Midazolam</p>	<p>Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été menée pour ces benzodiazépines. Une surveillance étroite des effets des benzodiazépines s'impose.</p> <p>Il peut être nécessaire de réduire la dose de la benzodiazépine.</p> <p>Le midazolam est principalement métabolisé par le CYP3A4. On s'attend à ce que les hausses de la concentration de midazolam prévues soient beaucoup plus élevées à l'administration par voie orale que par voie parentérale (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, tableau 11).</p> <p>Ne pas administrer INVIRASE-ritonavir en concomitance avec le midazolam par voie orale (voir CONTRE-INDICATIONS).</p> <p>L'administration concomitante d'INVIRASE-ritonavir et de midazolam par voie parentérale doit être effectuée à l'unité de soins intensifs ou dans un milieu analogue garantissant une surveillance clinique étroite et une prise en charge appropriée en cas d'insuffisance respiratoire ou de sédation prolongée. Un ajustement posologique est à envisager, surtout si plus d'une dose de midazolam est administrée.</p>
<p>Inhibiteurs des canaux calciques :</p> <p>Diltiazem, félodipine, nifédipine, nicardipine, nimodipine, vérapamil, amlodipine, nisoldipine, isradipine</p>	<p>↑ Inhibiteur calcique</p>	<p>La prudence s'impose et un suivi clinique du patient est recommandé.</p>
<p>Corticostéroïdes <u>Voie systémique :</u></p> <p>Dexaméthasone</p>	<p>↓ Saquinavir Dexaméthasone (indéterminé)</p>	<p>La prudence s'impose. L'association de ces agents peut réduire l'efficacité du saquinavir à cause d'une baisse de son taux plasmatique.</p> <p>L'interaction entre l'association INVIRASE-ritonavir et la dexaméthasone par voie systémique n'a pas été évaluée.</p>
<p>Corticostéroïdes <u>Voie nasale :</u></p> <p>Fluticasone</p>	<p>↑ Fluticasone Saquinavir (indéterminé)</p>	<p>Le ritonavir augmente considérablement les concentrations plasmatiques du propionate de fluticasone, ce qui entraîne une baisse importante des taux sériques de cortisol. On s'attend à des effets semblables avec l'administration concomitante d'INVIRASE-ritonavir et de propionate de fluticasone. Des effets indésirables généraux liés aux</p>

Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de saquinavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
		<p>corticostéroïdes tels qu'un syndrome de Cushing et une inhibition de la fonction surrénalienne ont été signalés après la commercialisation du produit chez les patients qui avaient pris du ritonavir et du propionate de fluticasone par inhalation ou par vaporisation nasale. Par conséquent, l'utilisation concomitante de propionate de fluticasone et de l'association INVIRASE-ritonavir n'est pas recommandée, à moins que les bienfaits pour le patient ne l'emportent sur le risque d'effets indésirables généraux associés aux corticostéroïdes.</p> <p>Une réduction de la dose de glucocorticoïde est à envisager, accompagnée d'une surveillance étroite de tout effet localisé ou systémique. Envisager également de remplacer l'agent par un glucocorticoïde n'étant pas un substrat du CYP3A4 (p. ex. la béclo méthasone).</p> <p>Pour le retrait de la corticothérapie, il y aurait lieu de prolonger la période de réduction progressive de la dose.</p>
<p>Glucoside digitalique : Digoxine</p>	<p>↑ Digoxine</p>	<p>L'emploi concomitant de l'association INVIRASE-ritonavir et de digoxine entraîne une augmentation significative des concentrations sériques de digoxine. La prudence est de mise lorsqu'on administre conjointement INVIRASE et la digoxine; il faut surveiller les concentrations sériques de digoxine et réduire au besoin la dose de digoxine.</p>
<p>Antagoniste des récepteurs endothéliaux : Bosentan</p>	<p>↑ Bosentan ↓ Saquinavir</p>	<p><u>Administration concomitante de bosentan à des patients sous INVIRASE-ritonavir :</u></p> <p>Les patients prenant INVIRASE-ritonavir depuis au moins 10 jours commencent par 62,5 mg de bosentan une fois par jour ou tous les 2 jours, selon la tolérance individuelle.</p> <p><u>Administration concomitante d'INVIRASE-ritonavir à des patients sous bosentan :</u></p> <p>Arrêter la prise de bosentan au moins 36 heures avant de commencer la prise d'INVIRASE-ritonavir. Après au moins 10 jours sous INVIRASE-ritonavir, recommencer la prise de bosentan à raison de 62,5 mg une fois par jour ou tous les 2 jours, selon la tolérance individuelle.</p> <p>Une surveillance des taux plasmatiques d'INVIRASE et des antirétroviraux</p>

Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de saquinavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
		concomitantes est recommandée.
Antagoniste des récepteurs H₂ : Ranitidine	↑ Saquinavir	<p>L'augmentation ne serait pas pertinente sur le plan clinique.</p> <p>L'innocuité et l'efficacité de l'association de ranitidine et d'INVIRASE-ritonavir n'ont pas été établies.</p> <p>L'interaction entre l'association INVIRASE-ritonavir et la ranitidine n'a pas été évaluée.</p> <p>Aucun ajustement de la posologie d'INVIRASE n'est recommandé.</p>
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) : Atorvastatine, pravastatine, fluvastatine	↑ Atorvastatine, cérvastatine Pravastatine (inconnu) Fluvastatine (inconnu)	<p>Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine dépendent moins du métabolisme par le CYP3A4. Pendant l'emploi concomitant d'INVIRASE-ritonavir, la dose d'atorvastatine ou de cérvastatine doit être la plus faible possible, et une surveillance étroite de la myopathie (faiblesse et douleur musculaires, élévation du taux plasmatique de créatine kinase) doit être instaurée. D'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, tels que la pravastatine ou la fluvastatine, sont aussi à envisager en association avec INVIRASE-ritonavir. Le métabolisme de la pravastatine et de la fluvastatine ne dépendent pas du CYP3A4.</p> <p>Les interactions découlant des effets sur les protéines de transport ne sont pas exclues dans le cas de la pravastatine et de la fluvastatine; si aucun traitement de rechange n'est disponible, administrer sous une étroite surveillance.</p>
Immunosuppresseurs : Cyclosporine, rapamycine	↑ Immunosuppresseurs	Il est recommandé de surveiller la concentration de l'immunosuppresseur durant la coadministration d'INVIRASE-ritonavir.
Agoniste bêta-adrénergique par inhalation : Salmétérol	↑ Salmétérol	L'administration concomitante de salmétérol et d'INVIRASE-ritonavir n'est pas recommandée. Cette association est susceptible d'augmenter le risque de manifestations cardiovasculaires associées au salmétérol, notamment l'allongement de l'intervalle QT, des palpitations et une tachycardie sinusale.

Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de saquinavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
Analgésique narcotique : Méthadone	↓ Méthadone	<p>Aucun ajustement posologique n'est recommandé quand la méthadone est administrée en concomitance avec l'association INVIRASE-ritonavir.</p> <p>Administrer avec prudence, car des effets additifs sur l'allongement de l'intervalle QT ou PR risquent de se produire avec l'emploi d'INVIRASE potentialisé par le ritonavir (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil cardiovasculaire, Anomalies de la conduction et de la repolarisation cardiaques [allongement de l'intervalle QT]).</p>
Neuroleptiques : Quétiapine	↑ Quétiapine	<p>L'interaction entre INVIRASE potentialisé par le ritonavir et la quétiapine n'a pas été évaluée. L'administration concomitante d'INVIRASE et de quétiapine est contre-indiquée spécifiquement à cause du risque d'une interaction médicamenteuse provoquant l'augmentation de la toxicité liée à la quétiapine et de la gravité des réactions indésirables susceptibles d'en résulter (voir CONTRE-INDICATIONS).</p>
Contraceptifs oraux : Éthinylœstradiol	↓ Éthinylœstradiol	<p>Des moyens de contraception différents ou additionnels doivent être employés quand un contraceptif oral à base d'œstrogènes est administré avec INVIRASE-ritonavir.</p>
Inhibiteurs de la PDE-5 (phosphodiesterase de type 5) : Sildénafil, vardénafil, tadalafil	↑ Sildénafil ^a ↑ Vardénafil ↑ Tadalafil ↔ Saquinavir	<p>L'administration concomitante d'INVIRASE-ritonavir risque d'augmenter les manifestations indésirables associées aux inhibiteurs de la PDE-5, notamment l'hypotension, la syncope, les troubles visuels et le priapisme.</p> <p>Administration d'inhibiteurs de la PDE-5 en cas d'hypertension artérielle pulmonaire :</p> <p><u>Administration concomitante de sildénafil :</u></p> <p>L'emploi du sildénafil est contre-indiqué (voir CONTRE-INDICATIONS).</p> <p>Les ajustements posologiques qui suivent sont recommandés pour l'administration concomitante de tadalafil et d'INVIRASE-ritonavir :</p> <p><u>Administration de tadalafil chez les patients sous INVIRASE-ritonavir :</u></p> <p>Chez les patients recevant l'association INVIRASE-ritonavir depuis au moins une</p>

Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de saquinavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
		<p>semaine, amorcer la prise de tadalafil à 20 mg une fois par jour. Passer à 40 mg une fois par jour selon la tolérance individuelle.</p> <p><u>Administration d'INVIRASE-ritonavir à des patients sous tadalafil :</u></p> <p>Éviter la prise de tadalafil pendant l'amorce du traitement par INVIRASE-ritonavir. Arrêter la prise de tadalafil au moins 24 heures avant la prise d'INVIRASE-ritonavir. Au moins une semaine après le début de la prise d'INVIRASE-ritonavir, recommencer la prise de tadalafil à 20 mg une fois par jour. Passer à 40 mg une fois par jour selon la tolérance individuelle.</p> <p>Administration d'inhibiteurs de la PDE-5 en cas de dysfonction érectile :</p> <p>Seulement l'administration concomitante de sildénafil et de saquinavir en capsules de gélatine molle a été étudiée à des doses employées pour le traitement de la dysfonction érectile. L'administration concomitante d'inhibiteurs de la PDE-5 pour traiter la dysfonction érectile doit être amorcée avec prudence.</p> <p>Si la prise d'INVIRASE-ritonavir est nécessaire, on recommande que les doses uniques de sildénafil ne dépassent pas 25 mg en 48 heures pour le sildénafil ou encore 10 mg en 72 heures pour le tadalafil.</p> <p>Ne pas administrer le vardénafil avec l'association INVIRASE-ritonavir</p>
<p>Inhibiteur de la pompe à protons : Oméprazole</p>	<p>↑ Saquinavir ↔ Ritonavir</p>	<p>On ne possède aucune donnée sur l'administration concomitante de l'association INVIRASE-ritonavir et d'autres inhibiteurs de la pompe à protons. Si de l'oméprazole ou d'autres inhibiteurs de la pompe à protons sont administrés en même temps que l'association INVIRASE-ritonavir, la prudence est de mise et une surveillance des signes possibles de toxicité au saquinavir est recommandée, en particulier des symptômes gastro-intestinaux, une augmentation des triglycérides et une thrombose veineuse profonde.</p> <p>La prudence s'impose compte tenu de la possibilité d'arythmies cardiaques.</p>

Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de saquinavir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
Analgésiques opioïdes : Fentanyl et alfentanyl	↑ Opioïdes (n'ont pas été étudiés)	Bien qu'aucune étude spécifique n'ait été menée, l'administration concomitante de l'association INVIRASE-ritonavir avec des médicaments principalement métabolisés par la voie du CYP3A4 peut donner lieu à une hausse des concentrations plasmatiques de ces médicaments. User de prudence pour de telles associations.
Médicament gastroentérologique : Métoclopramide	↓ Association saquinavir-ritonavir-métoclopramide (n'a pas été étudiée)	Les interactions entre INVIRASE et les médicaments gastroentérologiques n'ont pas été étudiées. On ignore si les médicaments qui accélèrent le transit gastro-intestinal finiraient par produire une diminution des concentrations plasmatiques de saquinavir.
Vasodilatateur (périphérique) : Vincamicine i.v.		User de prudence compte tenu du risque d'arythmies cardiaques.

^a Voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE : Interactions médicament-médicament**, tableaux 11 et 12 pour connaître l'ampleur des interactions.

Interactions médicament-aliment

L'absorption et la biodisponibilité absolue d'INVIRASE s'améliorent si le médicament est pris après un repas. L'effet de la prise d'aliments s'est révélé jusqu'à 2 heures après. INVIRASE doit donc être administré dans les 2 heures après un repas (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Pharmacocinétique, Absorption**).

La coadministration de 600 mg de saquinavir en capsules de gélatine molle et de jus de pamplemousse à « concentration quadruple » une seule fois à des volontaires sains a fait augmenter de 54 % l'exposition au saquinavir (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**, tableau 12).

Aucune donnée sur l'effet des aliments n'est disponible en ce qui concerne INVIRASE associé au ritonavir (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Pharmacocinétique, Absorption**).

Interactions médicament-plante médicinale

Ail en gélules : nous ne disposons d'aucune donnée sur la coadministration d'INVIRASE-ritonavir avec des gélules d'ail.

Millepertuis (*Hypericum perforatum*) : la prise d'INVIRASE avec du millepertuis ou un produit qui contient du millepertuis est déconseillée à cause du risque de réduction du taux plasmatique de saquinavir susceptible de causer une perte de réponse virologique et une résistance au saquinavir ou à la classe des antiprotéases.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

INVIRASE (mésylate de saquinavir) doit toujours être utilisé en association avec le ritonavir (INVIRASE potentialisé par le ritonavir) parce que ce dernier inhibe considérablement le métabolisme du saquinavir, ce qui permet d'augmenter les taux plasmatiques de saquinavir. Prière de se reporter également aux renseignements thérapeutiques complets sur le ritonavir pour connaître les mesures de précaution supplémentaires. L'administration d'INVIRASE en association avec tout autre potentialisateur pharmacologique (p. ex. le cobicistat) est déconseillée, car les recommandations posologiques n'ont pas été établies.

Le ritonavir doit être pris en même temps qu'INVIRASE, dans les 2 heures suivant un repas.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Dans le cas des adultes et des adolescents de plus de 16 ans qui sont incapables de prendre les comprimés pelliculés INVIRASE à 500 mg, INVIRASE doit être administré sous forme de gélules à 200 mg.

Adultes et adolescents de plus de 16 ans : INVIRASE ne doit être pris qu'en association avec le ritonavir. La posologie standard recommandée d'INVIRASE est de 1 000 mg (5 gélules à 200 mg ou 2 comprimés à 500 mg) 2 fois par jour en association avec 100 mg de ritonavir 2 fois par jour et d'autres antirétroviraux.

Patients n'ayant jamais été traités : chez les patients n'ayant jamais été traités qui commencent à prendre l'association INVIRASE-ritonavir, la posologie initiale recommandée d'INVIRASE est de 500 mg deux fois par jour en association avec 100 mg de ritonavir deux fois par jour pour les 7 premiers jours de traitement. Après 7 jours, la posologie recommandée d'INVIRASE est de 1 000 mg deux fois par jour en association avec 100 mg de ritonavir deux fois par jour.

Passage d'un autre traitement à l'association INVIRASE-ritonavir : la posologie standard s'applique dans les cas des patients qui ont été récemment exposés (sans période d'épuration) à un schéma posologique à base de ritonavir ou d'un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), sauf la rilpivirine. Voir aussi **CONTRE-INDICATIONS, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Pharmacocinétique** et **Populations particulières et états pathologiques, Effets sur les résultats de l'électrocardiogramme.**

Traitement concomitant : INVIRASE et lopinavir-ritonavir : lors d'un traitement concomitant par le lopinavir-ritonavir (400 / 100 mg, *b.i.d.*), la dose appropriée d'INVIRASE est de 1 000 mg 2 fois par jour. L'ajout de ritonavir n'est pas nécessaire si le schéma antirétroviral comprend déjà du ritonavir.

Ajustements posologiques des traitements incluant INVIRASE : en cas de toxicité grave peut-être associée au saquinavir, il y a lieu d'interrompre l'administration du médicament. Il n'est pas recommandé d'administrer INVIRASE à des doses inférieures à 1 000 mg avec 100 mg de ritonavir *b.i.d.*, car des doses plus faibles n'ont pas présenté une activité antivirale. Pour les patients sous traitement par INVIRASE-ritonavir, des ajustements posologiques peuvent être nécessaires. Ces ajustements devraient être fondés sur le profil de toxicité de l'agent

coadministré et l'interaction pharmacocinétique entre le saquinavir et ce médicament (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**). Les médecins devraient consulter la monographie du médicament coadministré pour des recommandations détaillées sur l'ajustement posologique et de l'information sur les réactions indésirables.

Dose oubliée

La dose oubliée doit être prise dès qu'on se rend compte de l'oubli, puis on reprend l'horaire habituel des prises. Il ne faut pas prendre deux doses en même temps.

Administration

Le ritonavir doit être pris en même temps qu'INVIRASE, dans les 2 heures suivant un repas. Les gélules et les comprimés INVIRASE doivent être avalés sans être mastiqués, avec de l'eau ou une autre boisson sans alcool. Une consommation excessive d'alcool doit être évitée durant le traitement par INVIRASE

SURDOSAGE

Pour la prise en charge de tout cas de surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

L'expérience sur le surdosage par le saquinavir est limitée.

Bien qu'aucune complication majeure n'ait résulté d'un surdosage aigu ou chronique par le saquinavir utilisé seul, on a observé les signes et symptômes de surdosage suivants lorsqu'il était administré avec d'autres inhibiteurs de la protéase : faiblesse générale, fatigue, diarrhée, nausées, vomissements, alopécie, sécheresse de la bouche, hyponatrémie, perte de poids et hypotension orthostatique.

Il n'y a pas d'antidote spécifique en cas de surdosage par le saquinavir. Les mesures habituelles de soutien doivent être instaurées : surveillance des signes vitaux, ECG et observation de l'état clinique du patient. Si cela est justifié, instaurer un traitement au charbon activé. Comme le saquinavir se lie fortement aux protéines, il est peu probable que la dialyse soit bénéfique et permette une extraction suffisante de la substance active.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le saquinavir est un inhibiteur sélectif et réversible de la protéase du VIH, une enzyme virale essentielle au clivage des polyprotéines virales gag et gag-pol et, en fin de compte, à la libération du virus infectieux mûr.

Activité antivirale *in vitro* : Le saquinavir exerce une activité antivirale contre une série de souches de laboratoire et d'isolats cliniques du VIH-1, affichant généralement des valeurs de CE50 et de EC90 situées entre 1-10 nM et 5-50 nM, respectivement. En présence de sérum humain à 50 % ou d'alpha-1 glycoprotéine (1 mg/mL), l'activité antivirale du saquinavir est en moyenne de 25 fois et de 14 fois inférieure, respectivement. L'activité antivirale du saquinavir ne semble pas différer pour les variantes du B et non-B, les valeurs de CE50 se situant entre 0,3 et 2,4 nM avec des isolats cliniques du VIH-2.

Résistance

Résistance *in vitro*

Sélection *in vitro* de la résistance à partir du VIH-1 de type sauvage : Les mutations le plus souvent signalées, soit G48V et L90M, se sont produites pendant le repiquage du VIH-1 de type sauvage *in vitro* en la présence de concentrations croissantes de saquinavir. Le virus recombinant renfermant les mutations G48V et L90M présentait une sensibilité au saquinavir de 7,9 fois et de 3,3 fois inférieure, respectivement. Les autres mutations de la protéase, notamment M36I, I54V, K57R et L63V, se sont présentées moins souvent en présence du saquinavir.

Résistance *in vivo*

Patients n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral : quatre études ont porté sur le traitement par saquinavir potentialisé par le ritonavir chez des patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux ([saquinavir-ritonavir 1 600 mg/100 mg par jour (n = 349); 1 000 mg/100 mg *b.i.d.* (n = 92)]. Des analyses de la résistance initiale ont été effectuées chez 26 patients présentant un rebond virologique. Les données relatives à deux patients ont été exclues soit en raison de la présence de mutations IP au départ ou de l'apparition subséquente d'une mutation distinctive de la protéase (D30N) associée à un autre IP. Des mutations de la protéase se sont produites dans le virus chez deux patients (2/24), soit M36I et M46i/m, respectivement. Ces mutations ne sont pas généralement associées à la résistance au saquinavir. À la suite de l'échec virologique, aucune mutation de la protéase propre au saquinavir ne s'est produite.

Patients ayant déjà reçu des IP : On a évalué le génotype au départ et pendant le traitement chez 22 patients ayant déjà reçu des IP et ayant subi un échec virologique après un traitement par saquinavir potentialisé par le ritonavir (études de MaxCmin1 et MaxCmin2; 1 000/100 mg *b.i.d.*, n = 171). Des mutations supplémentaires de la protéase se sont produites dans le virus chez huit patients (8/22; 36 %) après l'échec virologique. La fréquence relative de ces mutations était la suivante : I84V (n = 4; 18 %); F53L, A71V ou G73S (n = 2; 9 %); L10V, M46I, I54V, V82A ou L90M (n = 1; 4,5 %).

Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques du saquinavir ont été évaluées chez des volontaires en bonne santé et des patients infectés par le VIH, après une dose unique et des doses multiples de 25, 75, 200 et 600 mg *t.i.d.* par voie orale, et chez des volontaires en bonne santé après perfusion intraveineuse de doses de 12 mg administrées en 1 heure, et de 6, 36 et 72 mg administrées en 3 heures.

Absorption : la biodisponibilité absolue et l'absorption sont améliorées lorsque le médicament est pris après un repas. De la même façon, la présence d'aliments accroît le temps nécessaire pour obtenir la concentration maximale.

Lors d'une étude croisée chez 22 patients infectés par le VIH traités par l'association INVIRASE-ritonavir à 1 000 mg/100 mg *b.i.d.* et recevant trois doses consécutives à jeun ou après un repas riche en matières grasses et en calories (46 g de lipides, 1 091 kcal), la SSC₀₋₁₂ du saquinavir était de 10 320 ng·h/mL et de 34 926 ng·h/mL, respectivement. Tous les patients sauf un ont obtenu une C_{min} supérieure au seuil thérapeutique à jeun. Quoi qu'il en soit, l'association INVIRASE-ritonavir doit être administrée dans les 2 heures suivant un repas.

Par ailleurs, l'exposition au saquinavir a doublé (la SSC₀₋₁₂ passant de 183,2 ng·h/mL à 374,4 ng·h/mL) lorsque INVIRASE était administré avec du jus de pamplemousse à « double concentration », tandis qu'elle augmentait de 30 % (la SSC₀₋₁₂ passant de 183,2 ng·h/mL à 238,1 ng·h/mL) lorsque le jus de pamplemousse était à concentration normale, lors d'une étude sur une dose unique.

Chez des patients infectés par le VIH qui ont reçu le saquinavir à raison de 600 mg *t.i.d.* avec des directives leur demandant de prendre leurs doses après un repas ou une collation substantielle, la SSC et la C_{max} étaient à peu près le double des valeurs observées chez des volontaires en santé recevant le même traitement (SSC = 757,2 VS 359,0 ng·h/mL; C_{max} = 253,3 vs 90,39 ng/mL).

Après l'administration orale d'une dose de 600 mg (3 x 200 mg) à 8 volontaires en santé, après un petit déjeuner copieux (48 g de protéines, 60 g de glucides, 57 g de lipides; 1 006 kcal), la biodisponibilité absolue moyenne est de 4 % (extrêmes : 1 % à 9 %). Il semble que cette faible biodisponibilité s'explique par une absorption incomplète (environ 30 %) et un métabolisme de premier passage important. Le pH gastrique ne s'est révélé jouer aucun rôle important dans l'augmentation de la biodisponibilité associée aux aliments.

Nous ne disposons d'aucune donnée sur l'effet des aliments relativement à l'association INVIRASE-ritonavir. L'exposition au saquinavir était similaire quand les capsules de gélatine molle de saquinavir plus le ritonavir (1 000 mg-100 mg *b.i.d.*) ont été administrés après un petit déjeuner dont la teneur en matières grasses était élevée (45 g) ou moyenne (20 g).

Tableau 4 : Paramètres pharmacocinétiques du saquinavir à l'état d'équilibre, après l'administration de différents schémas posologiques à des patients infectés par le VIH

Moyenne arithmétique ± écart type

Schéma posologique	N	SSC _τ (ng.h/mL)	SSC _{24h} (ng.h/mL)	C _{min} (ng/mL)
INVIRASE 600 mg <i>t.i.d.</i>	10	866 ± 533	2 598	75 ± 62
Capsules de gélatine molle de saquinavir 1 200 mg <i>t.i.d.</i>	31	7 249 ± 6 174	21 747	216 ± 182
INVIRASE 400 mg <i>b.i.d.</i> + ritonavir 400 mg <i>b.i.d.</i>	7	16 000 ± 8 000	32 000	480 ± 360
INVIRASE 1 000 mg <i>b.i.d.</i> + ritonavir 100 mg <i>b.i.d.</i>	24	19 513 ± 14 424	39 026	571 ± 580

Capsules de gélatine molle de saquinavir 1 000 mg <i>b.i.d</i> + ritonavir 100 mg <i>b.i.d</i>	24	23 852 ± 15 580	47 704	605 ± 551
INVIRASE 1 000 mg <i>b.i.d.</i> + ritonavir 100 mg <i>b.i.d.</i> À jeun	22	10 320	20 640	313
INVIRASE 1 000 mg <i>b.i.d.</i> + ritonavir 100 mg <i>b.i.d.</i> Repas à teneur élevée en matières grasses	22	34 926	69 852	1 179

τ est l'intervalle d'administration (c'est-à-dire 8 h si *t.i.d.* et 12 h si *b.i.d.*).

Chez des patients infectés par le VIH-1 qui recevaient comme premier traitement INVIRASE à raison de 500 mg deux fois par jour en association avec 100 mg de ritonavir deux fois par jour les 7 premiers jours, puis prenaient INVIRASE à 1 000 mg deux fois par jour en association avec 100 mg de ritonavir deux fois par jour les 7 jours suivants, l'exposition générale à INVIRASE se rapprochait ou dépassait habituellement les valeurs consignées auparavant aux jours d'étude, valeurs obtenues à l'état d'équilibre lors de l'administration du schéma posologique standard d'INVIRASE à 1 000 mg et du ritonavir à 100 mg deux fois par jour (voir tableaux 4 et 5).

Après la première semaine du schéma INVIRASE-ritonavir modifié, l'exposition au saquinavir était maximale au jour 3, puis a chuté à son plus bas le jour 7 sous les effets inducteurs du ritonavir, tandis qu'au jour 14, les paramètres pharmacocinétiques du saquinavir (après l'administration de doses complètes de l'association INVIRASE-ritonavir la deuxième semaine) se sont rapprochés des valeurs moyennes observées antérieurement pour le saquinavir à l'état d'équilibre chez des patients infectés par le HIV-1 (tableau 5). La C_{max} moyenne d'INVIRASE lors des jours d'étude sous le schéma INVIRASE-ritonavir modifié était de 53 à 83 % inférieure chez les patients infectés par le HIV-1 par comparaison avec la C_{max} obtenue chez des volontaires sains au jour 3 de l'étude TQT.

Tableau 5 : Moyenne des paramètres pharmacocinétiques (% CV) après l'administration à des patients infectés par le HIV-1 du schéma INVIRASE-ritonavir modifié comme tout premier traitement

Paramètre	Jour 3 500/100 mg (n = 22)	Jour 4 500/100 mg (n = 21)	Jour 7 500/100 mg (n = 21)	Jour 10 1 000/100 mg (n = 21)	Jour 14 1 000/100 mg (n = 21)
SSC_{τ} (ng.h/mL)	27 100 (35,7)	20 300 (39,9)	12 600 (54,5)	34 200 (48,4)	31 100 (49,6)
C_{max} (ng/mL)	4 030 (29,1)	2 960 (40,2)	1 960 (53,3)	5 300 (36,0)	4 860 (46,8)
C_{12} (ng/mL)	899 (64,9)	782 (62,4)	416 (98,5)	1 220 (91,6)	1 120 (80,9)

Distribution : le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre après l'administration intraveineuse d'une dose de 12 mg de saquinavir est de 700 L (CV de 39 %), ce qui indique une répartition importante dans les tissus. Le saquinavir présente un degré élevé de liaison protéique (environ 98 %), qui ne dépend pas de la concentration sur l'intervalle de 15-700 ng/mL.

Chez deux patients traités par le saquinavir (600 mg *t.i.d.*), les concentrations dans le liquide céphalorachidien étaient négligeables par rapport aux concentrations dans les échantillons plasmatiques.

Métabolisme : plus de 96 % d'une dose intraveineuse radiomarquée se retrouve dans les selles dans les 48 heures, ce qui indique une clairance hépatique élevée. Le métabolisme hépatique est catalysé par le cytochrome P450, dont > 90 % dépendent d'une seule isoenzyme (CYP3A4). Le profil métabolique du saquinavir a été étudié dans la bile, le plasma et les microsomes chez le rat, et dans les microsomes d'autres espèces, y compris chez l'homme. Le saquinavir est rapidement métabolisé en une gamme de composés mono- et bi-hydroxylés inactifs. Après administration intraveineuse, 66 % du saquinavir circulant était sous forme de médicament inchangé et le reste, sous forme de métabolites, ce qui suggère que le saquinavir subit un important effet de premier passage.

Élimination : l'excrétion rénale est une voie très mineure d'élimination du saquinavir (< 4 %). La clairance totale est rapide, soit 80 L/h, ce qui se rapproche du débit plasmatique hépatique. La clairance totale était constante après des doses intraveineuses de 6, 36 et 72 mg perfusées en 3 heures. Le temps moyen de séjour du médicament a été établi à 7 heures.

Dans une étude de bilan massique sur du saquinavir marqué au ^{14}C (n = 8), 88 % de la radioactivité de la dose orale s'est retrouvée dans les fèces et 1 % dans l'urine, dans les 4 jours suivant l'administration. Chez 4 autres sujets recevant 10,5 mg de ^{14}C -saquinavir par voie intraveineuse, 81 % de la radioactivité de la dose s'est retrouvée dans les fèces et 3 % dans l'urine, dans les 4 jours suivant l'administration intraveineuse. Dans des études de bilan massique, 13 % du saquinavir circulant dans le plasma se présentait sous forme de médicament inchangé et le reste, sous forme de métabolites, après administration orale.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : la pharmacocinétique du saquinavir (dans le cadre d'un traitement par INVIRASE) n'a pas été suffisamment évaluée chez les enfants (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Populations particulières, Enfants**).

Personnes âgées : la pharmacocinétique du saquinavir (dans le cadre d'un traitement par INVIRASE) n'a pas été suffisamment évaluée chez les patients de plus de 65 ans.

Sexe : une différence liée au sexe a été observée dans l'étude de bioéquivalence comparant les comprimés pelliculés INVIRASE à 500 mg et les gélules INVIRASE à 200 mg en association avec le ritonavir, les femmes présentant une exposition plus élevée au saquinavir que les hommes (augmentation de la SSC moyenne de 56 % et de la C_{max} moyenne de 26 %) (voir **ESSAIS CLINIQUES : Études comparatives de biodisponibilité**). Rien n'indiquait que l'âge et le poids corporel puissent expliquer cette différence dans cette étude. Une différence d'innocuité ou d'efficacité cliniquement importante entre les hommes et les femmes n'a pas été signalée avec le schéma posologique suivant : INVIRASE 1 000 mg / ritonavir 100 mg *b.i.d.*

Race : l'influence de la race sur la pharmacocinétique d'INVIRASE n'a pas été déterminée.

Insuffisance hépatique : dans les cas d'insuffisance légère, aucun ajustement posologique initial n'est nécessaire à la dose recommandée. Les données sont limitées en ce qui concerne la posologie chez des sujets infectés par le VIH et présentant une insuffisance hépatique modérée. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on administre du saquinavir potentialisé par le ritonavir à cette population de patients. En raison de la variabilité accrue de l'exposition chez cette population de patients, on recommande de procéder à une surveillance étroite de l'innocuité et de la réponse virologique.

L'effet d'une insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de l'association saquinavir/ritonavir (1000 mg/100 mg *b.i.d.* pendant 14 jours) a été étudié chez 7 patients infectés par le VIH présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child Pugh de grade B 7 à 9). L'étude comptait un groupe témoin composé de 7 patients infectés par le VIH, dont la fonction hépatique était normale et qui étaient appariés aux insuffisants hépatiques pour ce qui est de l'âge, du sexe, du poids et du tabagisme. Les valeurs moyennes (coefficient de variation en % entre parenthèses) de la SSC_{0-12} et de la C_{max} pour le saquinavir étaient de 24,3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (102 %) et de 3,6 $\mu\text{g/mL}$ (83 %), respectivement, chez les patients séropositifs atteints d'insuffisance hépatique modérée. Les valeurs correspondantes dans le groupe témoin étaient de 28,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (71 %) et de 4,3 $\mu\text{g/mL}$ (68 %). Le rapport des moyennes géométriques (rapport des paramètres de pharmacocinétique chez les insuffisants hépatiques et chez les patients avec fonction hépatique normale) (IC à 90 %) était de 0,7 (0,3 à 1,6) pour la SSC_{0-12} et la C_{max} , ce qui semble indiquer une réduction d'environ 30 % de l'exposition pharmacocinétique des patients présentant une insuffisance hépatique modérée.

Des cas d'aggravation de l'insuffisance hépatique et d'hypertension portale ont été signalés après l'amorce du traitement par le saquinavir chez des patients atteints d'hépatite B ou C, de cirrhose, d'alcoolisme chronique ou de toute autre anomalie hépatique sous-jacente. Les symptômes associés sont un ictère, une ascite, un œdème et, dans certains cas, des varices œsophagiennes. Plusieurs de ces patients sont décédés. Une relation de cause à effet entre l'emploi du saquinavir et la survenue d'une hypertension portale n'a pas été établie. On recommande de surveiller plus étroitement l'apparition éventuelle de signes et de symptômes d'hépatotoxicité (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Insuffisance rénale : la clairance rénale ne représente qu'une voie d'élimination mineure du saquinavir, sa principale voie de métabolisation et d'excrétion étant le foie. Aucun ajustement posologique initial n'est donc nécessaire en présence d'insuffisance rénale. Néanmoins, comme aucun patient atteint d'insuffisance rénale sévère n'a participé aux études, la prudence est de mise quand on prescrit le saquinavir à de tels patients.

Effets sur les résultats de l'électrocardiogramme : l'effet d'une dose de 1 000/100 mg *b.i.d.* (dose thérapeutique) et de 1 500/100 mg *b.i.d.* (dose suprathérapeutique) de l'association INVIRASE-ritonavir sur l'intervalle QT a été évalué pendant 20 heures au jour 3 de traitement lors d'une étude contrôlée par placebo et par traitement actif (moxifloxacine à 400 mg) à 4 permutations, menée à double insu chez des volontaires sains (hommes et femmes) âgés de 18 à 55 ans (n = 59) (voir le tableau 6 ci-dessous). Le jour 3 a été choisi comme point d'évaluation, car l'exposition pharmacocinétique avait été maximale ce jour-là lors d'une étude antérieure de pharmacocinétique de 14 jours portant sur l'administration de doses multiples.

Tableau 6 Moyenne maximale de la ddQTcS[†] (ms) au jour 3 pour la dose thérapeutique d'INVIRASE-ritonavir, la dose suprathérapeutique d'INVIRASE-ritonavir et la moxifloxacine (traitement actif de référence) chez des volontaires sains (voir les pages 24 à 26 et 74 à 76 de la section 1.2.8 de la référence 1)

Traitement	Intervalle après la dose	Moyenne maximale de la ddQTcS (ms)	Écart-type	Limite supérieure de l'IC à 95 % de la ddQTcS (ms)
INVIRASE-ritonavir à 1 000/100 mg <i>b.i.d.</i>	12 heures	18,86	1,91	22,01
INVIRASE-ritonavir à 1 500/100 mg <i>b.i.d.</i>	20 heures	30,22	1,91	33,36
Moxifloxacine [^]	4 heures	12,18	1,93	15,36

[†]Différence dérivée par rapport à l'intervalle QTcS corrigé mesuré avant l'administration de la dose au départ entre les groupes recevant un traitement actif et le groupe placebo

[^]400 mg administrés au jour 3 seulement

Remarque : L'intervalle QTcS dans cette étude correspondait au rapport QT/RR^{0,319} chez les hommes et au rapport QT/RR^{0,337} chez les femmes, qui se rapprochent de la correction de Fridericia (QTcF = QT/RR^{0,333}).

Dans cette étude, on a aussi observé, au jour 3, un allongement de l'intervalle PR de plus de 200 ms chez 40 % et 47 % des sujets recevant l'association INVIRASE-ritonavir à 1 000/100 mg *b.i.d.* et à 1 500/100 mg *b.i.d.*, respectivement, comparativement à 3 % des sujets du groupe recevant la moxifloxacine (traitement actif de référence) et à 5 % des sujets recevant le placebo. L'allongement maximal moyen de l'intervalle PR au départ avant le traitement était de 25 ms et 34 ms respectivement dans les deux groupes recevant INVIRASE potentialisé par le ritonavir (1 000/100 mg *b.i.d.* et 1 500/100 mg *b.i.d.*) et est demeuré relativement semblable dans les groupes recevant le placebo et la moxifloxacine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil cardiovasculaire, Anomalies de la conduction et de la repolarisation cardiaques [allongement de l'intervalle QT]**).

Des valeurs maximales moyennes de l'allongement de l'intervalle QT (QTcS, correction de l'intervalle QTc particulier à l'étude) de 18,9 ms, 30,2 ms et 12,2 ms ont été observées dans les groupes recevant les doses de 1 000/100 mg et 1 500/100 mg et le groupe sous moxifloxacine (traitement actif de référence), respectivement. La majorité des sujets (89 % et 80 % des groupes recevant les doses thérapeutique et suprathérapeutique, respectivement) ont présenté un intervalle QTcS inférieur à 450 ms, et aucun n'a eu un intervalle QTc supérieur à 500 ms (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil cardiovasculaire, Anomalies de la conduction et de la repolarisation cardiaques [allongement de l'intervalle QT]**). Chez plusieurs sujets, l'association entre la syncope ou la présyncope et un allongement de l'intervalle PR n'a pas pu être exclue. L'importance clinique des résultats de l'étude chez des volontaires sains par rapport à l'administration de l'association INVIRASE-ritonavir à des patients infectés par le VIH est incertaine, mais les doses dépassant 1 000/100 mg *b.i.d.* sont à éviter.

L'effet sur l'intervalle QTc, la pharmacocinétique et la charge virale de l'amorce d'un traitement par le schéma posologique de l'association d'INVIRASE-ritonavir à 500/100 mg deux fois par jour avec deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) pendant les 7 premiers jours, puis l'administration d'INVIRASE-ritonavir à 1 000/100 mg deux fois par jour en association avec deux INTI les 7 jours suivants a été évalué dans une étude ouverte d'observation durant 2 semaines chez 23 patients infectés par le HIV-1 n'ayant jamais reçu de traitement. Les ECG et les paramètres pharmacocinétiques étaient obtenus les jours 3, 4, 7, 10 et 14 du traitement modifié par INVIRASE-ritonavir. La principale variable étudiée était le changement maximal dans l'intervalle QTcF mesuré intensivement au départ avant la médication ($\Delta\text{QTcF}_{\text{intens.}}$). Le schéma INVIRASE-ritonavir modifié a réduit la moyenne du $\Delta\text{QTcF}_{\text{intens.}}$ maximal la première semaine, comparativement à la même valeur chez des volontaires sains recevant le schéma INVIRASE-ritonavir standard, au jour 3 de l'étude TQT, d'après la comparaison croisée d'études sur des populations distinctes (tableau 7). Seulement 2 patients infectés par HIV-1 n'ayant jamais reçu de traitement sur 21 (9 %) ont présenté un changement maximal du QTcF ≥ 30 ms sur toute la période de l'étude (comparativement à la valeur mesurée intensivement au départ avant la médication), après l'administration du schéma INVIRASE-ritonavir modifié. Or, sur toute la période de l'étude, le changement maximal moyen par rapport au QTcF mesuré intensivement au départ avant la médication était < 10 ms. Ces résultats semblent indiquer que la menace pour l'intervalle QTc est réduite à l'emploi du schéma posologique INVIRASE-ritonavir modifié, si l'on se base sur une comparaison croisée entre études sur des populations distinctes (tableau 7). La proportion de patients dont l'allongement de l'intervalle PR était > 200 ms dans cette étude s'étendait de 3 patients sur 22 (14 %) (jour 3) à 8 patients sur 21 (38 %) (jour 14).

Tableau 7 : Résumé des paramètres électrocardiographiques après l'administration du schéma INVIRASE-ritonavir modifié à des patients infectés par le VIH-1 n'ayant jamais été traités qui commençaient à recevoir l'association INVIRASE-ritonavir

Paramètre	Jour 3 500/100 mg (n = 22)	Jour 4 500/100 mg (n = 21)	Jour 7 500/100 mg (n = 21)	Jour 10 1000/100 mg (n = 21)	Jour 14 1000/100 mg (n = 21)	Étude TQT Jour 3* (n = 57)
Moyenne du $\Delta\text{QTcF}_{\text{intens.}}$ maximal, ms (écart type)	3,26 ± 7,01	0,52 ± 9,25	7,13 ± 7,36	11,97 ± 11,55	7,48 ± 8,46	32,2 ± 13,4
Patients dont le $\Delta\text{QTcF}_{\text{intens.}}$ maximal était ≥ 30 ms (%)	0	0	0	2/21 (9 %)	0	29/57 (51 %)

*Données historiques tirées de l'étude approfondie de l'intervalle QT menée sur des volontaires sains (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Pharmacocinétique et Populations spéciales et états pathologiques, Effets sur les résultats de l'électrocardiogramme**)

$\Delta\text{QTcF}_{\text{intens.}}$ = changement maximal de l'intervalle QTcF mesuré intensivement au départ avant la médication

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Les comprimés et les gélules INVIRASE (mésylate de saquinavir) doivent être gardés dans un contenant bien fermé, entre 15 et 30 °C.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Gélule

Composition : Chaque gélule contient 200 mg de saquinavir sous forme de mésylate de saquinavir; les enveloppes opaques brun pâle et vert portent les inscriptions Roche et 0245. Les ingrédients non médicinaux sont les suivants : cellulose microcristalline, glycolate sodique d'amidon, lactose, polyvidone, stéarate de magnésium et talc. Les enveloppes des gélules contiennent de la gélatine, de l'indigotine, de l'oxyde de fer et de l'oxyde de titane.

Conditionnement : Les gélules INVIRASE (mésylate de saquinavir) sont offertes en flacons de verre ou de plastique (PEHD) de 270 gélules.

Comprimé pelliculé

Composition : Les comprimés pelliculés INVIRASE à 500 mg sont des comprimés biconvexes, ovales, cylindriques, orange pâle à orange grisâtre ou brunâtre, qui portent les inscriptions ROCHE et SQV 500. Chaque comprimé pelliculé contient 500 mg de saquinavir sous forme de mésylate de saquinavir. Il contient aussi les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lactose, polyvidone K30 et stéarate de magnésium. La pellicule des comprimés contient de l'hypromellose, de l'oxyde de fer jaune, de l'oxyde de fer rouge, de l'oxyde de titane, du talc et du triacétate de glycéryle.

Conditionnement : Les comprimés pelliculés INVIRASE sont offerts en flacons de plastique (PEHD) de 120 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

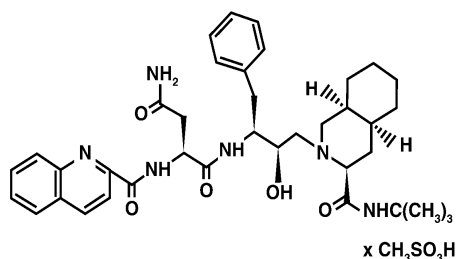
Dénomination commune : mésylate de saquinavir

Nom chimique : *cis-N-tert*-butyl-décahydro-2-[2(*R*)-hydroxy-4-phényl-3-(*S*)-[[*N*-2-quinolylcarbonyl-L-asparaginy]amino]butyl]-(4*aS*, 8*aS*)-isoquinoline-3(*S*)-carboxamide, méthanesulfonate de

Formule moléculaire : $C_{38}H_{50}N_6O_5$ 1:1 CH_4O_3S

Masse moléculaire : 766,96 (base libre 670,86)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Le mésylate de saquinavir est un solide cristallin blanc.
Point de fusion : 245-249 °C
Solubilité : La solubilité dans l'eau à 25 °C est de 0,22 g/100 mL.
pH : Environ 5 en suspension aqueuse à 1 %

ESSAIS CLINIQUES

Dans le cadre d'une étude clinique randomisée à double insu (NV14256) menée auprès de patients infectés par le VIH et ayant reçu de la ZDV, l'association d'INVIRASE (mésylate de saquinavir) et de zalcitabine s'est révélée supérieure à l'un ou l'autre en monothérapie pour réduire l'incidence cumulative de progression clinique vers une maladie définissant le sida ou le décès. De plus, dans une étude randomisée (ACTG229/NV14255) regroupant des patients atteints d'une infection à VIH avancée et ayant reçu un traitement prolongé par la ZDV, ceux qui recevaient INVIRASE (600 mg *t.i.d.*) + ZDV + zalcitabine ont présenté une augmentation supérieure du nombre de cellules CD₄ comparativement aux patients sous INVIRASE + ZDV ou zalcitabine + ZDV. Fait à noter, les protocoles de traitement antirétroviral utilisés lors de ces premières études cliniques sur INVIRASE ne répondent plus aux normes de soins.

Aucun vaste essai clinique contrôlé n'a été réalisé sur l'association INVIRASE-ritonavir aux doses de 1 000 mg-100 mg. L'administration d'INVIRASE avec une faible dose de ritonavir produit des taux plasmatiques de saquinavir plus élevés (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Pharmacocinétique**).

Données démographiques et modalités de l'essai

Tableau 8 : Résumé des données démographiques de l'essai clinique MaxCmin 2

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n)	Âge moyen (extrêmes)	Sexe
MaxCmin 2	Étude ouverte, multicentrique, randomisée, à groupes parallèles, de phase IV	capsules de gélatine molle de saquinavir - ritonavir 1 000 mg/100 mg <i>b.i.d.</i> + 2 INTI/INNTI	161	40 (35-50)	81 % d'hommes
		versus lopinavir-ritonavir 400 mg/100 mg <i>b.i.d.</i> + 2 INTI/INNTI 48 semaines	163	40 (35-47)	76 % d'hommes

Résultats d'étude

Étude MaxCmin 2 : Capsules de gélatine molle de saquinavir-ritonavir vs lopinavir-ritonavir

Dans le cadre de l'étude MaxCmin 2, l'innocuité et l'efficacité des capsules de gélatine molle de saquinavir-ritonavir (1 000-100 mg *b.i.d.*) plus 2 INTI/INNTI ont été comparées à celles du lopinavir-ritonavir (400-100 mg *b.i.d.*) plus 2 INTI/INNTI chez plus de 324 sujets. Les valeurs initiales médianes du nombre de cellules CD₄ et de la quantité d'ARN VIH plasmatique étaient respectivement de 241 cellules/mm³ et de 4,4 log₁₀ copies/mL dans le groupe sous saquinavir-ritonavir, et de 239 cellules/mm³ et de 4,6 log₁₀ copies/mL dans le groupe sous lopinavir-ritonavir. Selon la principale analyse d'efficacité sur l'incidence d'échec virologique chez tous les sujets ayant pris au moins une dose de médicament à l'étude (population ITT/exposée), moins d'échecs ont été observés dans le groupe sous lopinavir-ritonavir que dans celui sous saquinavir-ritonavir [rapport des risques instantanés (RRI) pour le lopinavir-ritonavir comparativement au saquinavir-ritonavir : 0,5 (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,3–0,8)]. Ce meilleur résultat observé dans le groupe sous lopinavir-ritonavir découlait d'un taux d'échec plus faible chez les sujets qui ne prenaient plus le traitement assigné et d'une meilleure observance des stratégies thérapeutiques antivirales visant à supprimer la réplication virale en tout temps, comme le protocole l'entendait.

Après 48 semaines de traitement, la proportion de sujets dont la quantité d'ARN VIH était sous le seuil de détection (< 50 copies/mL) était de 53 % (n = 161) pour le groupe du saquinavir et de 60 % (n = 163) pour le groupe du lopinavir d'après l'analyse selon l'intention de traiter et selon laquelle un changement de traitement correspondait à un échec, et de 74 % (n = 114) pour le groupe du saquinavir et de 70 % (n = 141) pour le groupe du lopinavir d'après l'analyse selon le traitement reçu (différence non significative dans les deux cas). L'association saquinavir-ritonavir présentait une activité virologique comparable à celle de l'association lopinavir-ritonavir quand un changement de traitement était considéré comme un échec virologique. Une réponse immunologique forte et similaire a été constatée dans les deux groupes de traitement en 48 semaines, l'augmentation médiane du nombre de cellules CD₄ étant de 106 cellules/mm³ avec le lopinavir-ritonavir et de 110 cellules/mm³ avec le saquinavir-ritonavir. L'incidence des manifestations indésirables de grade 3 ou 4 n'était pas différente dans les deux groupes.

Études comparatives de biodisponibilité

L'étude BP17359 était une étude ouverte, randomisée, croisée et répliquée, menée dans deux centres et comprenant deux traitements, deux séquences et quatre périodes. Elle avait pour but d'établir la bioéquivalence entre le comprimé pelliculé INVIRASE à 500 mg et la gélule INVIRASE à 200 mg, administrés en une seule dose de 1 000 mg de saquinavir, en association avec 100 mg de ritonavir *b.i.d.*, administré en doses multiples, à des sujets sains (87 hommes et 7 femmes), après un repas. Les résultats de l'étude BP17359 sont présentés dans le tableau ci-dessous.

<p>Saquinavir (dose de 1 000 mg) D'après les données mesurées</p> <p>Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)</p>

Paramètre	Épreuve *	Référence †	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
SSC_T (ng·h/mL)	25 042 27 578 (43 %)	22 567 25 336 (47 %)	111,03	[105,62; 116,71]
SSC_I (ng·h/mL)	26 826 29 734 (45 %)	24 430 27 805 (51 %)	109,86	[104,41; 115,59]
C_{max} (ng/mL)	3 644 3 911 (36 %)	3 064 3 322 (39 %)	119,07	[113,67; 124,72]
T_{max}[§] (h)	4 (2-8)	5 (2-14)		
T_{1/2}⁰ (h)	6,43 (21 %)	6,21 (25 %)		

* Comprimés pelliculés INVIRASE à 500 mg, administrés à une dose de 1 000 mg (2 x 500 mg)

† Gélules INVIRASE à 200 mg (F. Hoffmann-La Roche, Bâle, Suisse) : identiques aux gélules INVIRASE à 200 mg commercialisées au Canada et administrées à une dose de 1 000 mg (5 x 200 mg)

§ Exprimé comme médiane (intervalle) seulement

⁰ Exprimée comme moyenne arithmétique (% CV) seulement

Dans le tableau ci-dessous, les données pharmacocinétiques de l'étude BP17359 sont présentées pour chacun des deux sexes et des deux traitements. Bien que le t_{\max} soit comparable entre les hommes et les femmes, la $t_{1/2,\beta}$ était plus grande chez les femmes, après chacun des deux traitements. En outre, la $SSC_{0-\infty}$ et la C_{\max} étaient plus élevées chez les femmes que chez les hommes.

Paramètre	A : Gélules INVIRASE/r		B : Comprimés INVIRASE/r	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
Nombre d'observations	174	14	174	14
$SSC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	26 384 (49 %) 23 343 (54 %)	45 459 (35 %) 43 014 (36 %)	28 407 (43 %) 25 786 (48 %)	46 224 (35 %) 43 852 (34 %)
C_{\max} (ng/mL)	3 267 (40 %) 3 008 (44 %)	4 005 (28 %) 3 835 (30 %)	3 808 (36 %) 3 548 (40 %)	5 201 (22 %) 5 074 (24 %)
t_{\max} (h)	5 (2-8)	5 (3-14)	4 (2-8)	4 (2-8)
$T_{1/2,\beta}$ (h)	6,08 (22 %) 5,94 (23 %)	7,85 (34 %) 7,48 (33 %)	6,38 (22 %) 6,24 (21 %)	7,12 (16 %) 7,04 (16 %)
Cl/F (mL/h)	48 803 (55 %) 42 839 (54 %)	24 579 (35 %) 23 248 (36 %)	43 251 (52 %) 38 781 (48 %)	23 947 (32 %) 22 804 (34 %)

Les moyennes arithmétiques (% du CV arithmétique) suivies des moyennes géométriques (% du CV géométrique) sont indiquées pour les paramètres suivants : $SSC_{0-\infty}$, C_{\max} , $t_{1/2,\beta}$, et Cl/F. Les valeurs médianes (min.-max.) sont indiquées pour le t_{\max} .

Une différence similaire entre les deux sexes a été notée dans l'étude BP17653 lorsque les comprimés pelliculés INVIRASE à 500 mg étaient administrés à une seule dose de 1 000 mg de saquinavir (sans le ritonavir), après un repas.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Lors des études pharmacologiques générales, le saquinavir n'a produit que des effets mineurs après administration par voie orale à des doses de 30 mg/kg, sous forme de dose unique ou de doses quotidiennes pendant cinq jours. Aucun effet pharmacodynamique n'a été constaté dans les modèles expérimentaux lorsqu'une dose intraveineuse unique a été administrée à une concentration de 1 mg/kg.

Une réduction transitoire de la réponse à un stimulus douloureux ainsi qu'un effet anticonvulsivant aigu au leptazol ont été observés chez la souris après administration orale du saquinavir. Ces effets n'ont cependant pu être confirmés dans les mêmes modèles après administration intraveineuse, ni après administration orale dans d'autres modèles servant à étudier les propriétés neuropharmacologiques ou analgésiques du médicament.

Une stimulation de la respiration a été constatée chez deux chats anesthésiés sur quatre après administration intraduodénale de saquinavir. Par contre, cet effet n'est pas apparu chez les chats anesthésiés après administration intraveineuse du médicament, ni chez les chats conscients après administration intraveineuse ou orale du saquinavir. En outre, aucune modification macroscopique de la respiration n'a été constatée lors des essais précliniques sur la toxicité du saquinavir.

Tableau 9 : Pharmacologie générale à dose unique

Modèle expérimental	Espèce N ^{bre} /sexe/dose	Voie d'administration Dose	Observations
comportement général	souris 6 mâles	i.v. : 1 mg/kg	aucun effet sur le comportement général ou la température rectale n'a été constaté
	chat : 4/sexe	i.v. : 1 mg/kg	aucun effet sur le comportement général n'a été constaté
convulsions induites par le leptazol	souris 10 femelles/dose	orale : 30 mg/kg i.v. : 1 mg/kg	activité anticonvulsivante contre les convulsions toniques/cloniques (voie orale seulement)
convulsions induites par électrochocs	souris 10 femelles/dose	orale : 30 mg/kg i.v. : 1 mg/kg	aucun effet anticonvulsivant n'a été constaté
torsions convulsives induites par l'acétylcholine	souris 10 mâles/dose	orale : 30 mg/kg i.v. : 1 mg/kg	aucun effet analgésique n'a été constaté
réponse autonome	chat anesthésié 2/sexe/dose	i.d. : 30 mg/kg i.v. : 1 mg/kg	légère augmentation du rythme respiratoire après administration d'acétylcholine; aucun effet sur la réponse autonome n'a été constaté
interaction avec arythmies par ouabaïne	souris 10 femelles/dose	orale : 30 mg/kg i.v. : 1 mg/kg	aucun effet antiarythmique n'a été constaté
effets cardiovasculaires et respiratoires	chat anesthésié 2/sexe/dose	i.d. : 30 mg/kg i.v. : 1 mg/kg	légère augmentation du rythme respiratoire et de la ventilation-minute avec chute de la pCO ₂ ; aucun effet sur les paramètres cardiovasculaires ou respiratoires
tension artérielle, rythme cardiaque et respiratoire	chat conscient 4/sexe	i.v. : 1 mg/kg	aucun effet sur la tension systolique, le rythme cardiaque ou le rythme respiratoire
excrétion urinaire	rat 8 mâles	i.v. : 1 mg/kg	aucun effet sur la diurèse n'a été constaté
motilité intestinale	souris 15/sexe	i.v. : 1 mg/kg	aucun effet sur la motilité gastro-intestinale n'a été constaté
épreuve aux anticorps d'érythrocytes de mouton	rat 10 mâles	i.v. : 1 mg/kg	aucun effet sur la formation d'anticorps n'a été constaté
agrégation plaquettaire (<i>in vitro</i>)	plasma humain (2 M; 3 F)	concentration plasmatique de 60 µM	aucun effet n'a été observé sur l'agrégation naturelle ou induite par l'adénosine-diphosphate

Tableau 10 : Pharmacologie générale à doses multiples pendant cinq jours

Modèle expérimental	Espèce N^{bre}/sexe/dose	Voie d'administration Dose	Observations
comportement général	souris 6 mâles chat 4/sexe	orale : 30 mg/kg orale : 30 mg/kg	une dépression transitoire de la réaction à la douleur a été constatée les jours 1 et 5; une réduction transitoire de la température corporelle a été notée le jour 5; aucun effet sur le comportement général n'a été constaté
convulsions induites par le leptazol	souris 10 femelles	orale : 30 mg/kg	aucune activité anticonvulsivante n'a été constatée
convulsions induites par électrochocs	souris 10 femelles	orale : 30 mg/kg	aucun effet anticonvulsivant n'a été constaté
torsions convulsives induites par l'acétylcholine	souris 10 mâles	orale : 30 mg/kg	aucun effet analgésique n'a été constaté
interaction avec arythmies par ouabaine	souris 10 femelles	orale : 30 mg/kg	aucun effet antiarythmique n'a été constaté
tension artérielle, rythme cardiaque et respiratoire	chat conscient 4/sexe	orale : 30 mg/kg	aucun effet sur la tension systolique, le rythme cardiaque ou le rythme respiratoire
excrétion urinaire	rat 8 mâles	orale : 30 mg/kg	augmentation marginale de l'excrétion sodique le jour 5
motilité intestinale	souris 30 femelles	orale : 30 mg/kg	aucun effet sur la motilité gastro-intestinale n'a été constaté
épreuve aux anticorps d'érythrocytes de mouton	souris 10 mâles	orale : 30 mg/kg	aucun effet sur la formation d'anticorps n'a été constaté
effets sur l'apparition d'arthrite provoquée expérimentalement	rat 5 femelles	orale : 30 mg/kg	aucun effet sur l'arthrite provoquée expérimentalement, les réactions secondaires, les lésions œdémateuses secondaires ou la mobilité articulaire n'a été observé

Interactions médicament-médicament

Le tableau 11 résume les effets du saquinavir sur la moyenne géométrique de la SSC et de la C_{max} des médicaments administrés en concomitance, tandis que le tableau 12 résume l'effet des médicaments concomitants sur la moyenne géométrique de la SSC et de la C_{max} du saquinavir.

Tableau 11 : Effets du saquinavir sur la pharmacocinétique de médicaments concomitants

Médicament concomitant	Posologie du saquinavir	N	Variation du médicament concomitant (%)	
			SSC (IC à 95 %)	C _{max} (IC à 95 %)
<i>Capsules de gélatine molle de saquinavir</i>				
Clarithromycine 500 mg <i>b.i.d.</i> x 7 jours - clarithromycine - métabolite 14-OH	1 200 mg <i>t.i.d.</i> x 7 jours	12V	↑ 45 % (17-81 %) ↓ 24 % (5-40 %)	↑ 39 % (10-76 %) ↓ 34 % (14-50 %)
Digoxine 0,5 mg dose unique	1 000/100 mg <i>b.i.d.</i> x 16 jours	16V	↑ 49 % (32-69 %) [^]	↑ 27 % (5-54 %) [^]
Éfavirenz 600 mg x 10 jours	1 200 mg aux 8 heures x 10 jours	13V	↓ 12 %	↓ 13 %
Enfuvirtide 90 mg s.c. aux 12 heures (<i>b.i.d.</i>) x 7 jours	1 000-100 mg <i>b.i.d.</i> capsules de gélatine molle de saquinavir / ritonavir	12P	↔	↔
**Midazolam 7,5 mg dose orale unique	1 000/100 mg <i>b.i.d.</i> x 15 jours	16V	↑ 1 144 % (975-1 339 %) [^]	↑ 327 % (264-402 %) [^]
Rifabutine 300 mg par jour x 10 jours	1 200 mg <i>t.i.d.</i> x 10 jours	14P	↑ 44 % (17-78 %)	↑ 45 % (14-85 %)
Ritonavir 400 mg <i>b.i.d.</i> x 14 jours	400 mg <i>b.i.d.</i> x 14 jours	8V	↔	↔
R-méthadone 60-120 mg par jour	1 000/100 mg <i>b.i.d.</i> x 14 jours	12M	↓ 19 % (9-29 %) [^]	ND
Sildénafil 100 mg dose unique	1 200 mg <i>t.i.d.</i> à l'état d'équilibre	27V	↑ 210 % (150-300 %)	↑ 140 % (80-230 %)
**Terfénadine [#] 60 mg <i>b.i.d.</i> x 11 jours - terfénadine - métabolite acide	1 200 mg <i>t.i.d.</i> x 4 jours	12V	↑ 368 % (257-514 %) ↑ 120 % (89-156 %)	↑ 253 % (164-373 %) ↑ 93 % (59-133 %)

Médicament concomitant	Posologie du saquinavir	N	Variation du médicament concomitant (%)	
			SSC (IC à 95 %)	C _{max} (IC à 95 %)
INVIRASE (gélules de mésylate de saquinavir)				
Delavirdine 400 mg <i>t.i.d.</i> x 28 jours	600 mg <i>t.i.d.</i> x 14 jours	7V	↓ 15 % ± 16 %	↓ 5 %
Kétoconazole 200 mg/jour x 6 jours	600 mg <i>t.i.d.</i> x 6 jours	12V	↔	↓ 18 % (7-28 %)
Kétoconazole 200 mg par jour	1 000/100 mg	12V	↑168 % (146-193 %) [^]	↑45 % (32-59 %) [^]
Névirapine 200 mg <i>b.i.d.</i> x 21 jours	600 mg <i>t.i.d.</i> x 7 jours	23P	↔	↔
[#] Zalcitabine (ddC) 0,75 mg <i>t.i.d.</i> x 7 jours	600 mg <i>t.i.d.</i> x 7 jours	27P	↔	↔
Zidovudine 200 mg <i>t.i.d.</i> x > 7 jours - zidovudine - glycuconjugué	600 mg <i>t.i.d.</i> x > 7 jours	18P	↔ ↔	↔ ↔
Nelfinavir 1 250 mg <i>b.i.d.</i>	1 000/100 mg <i>b.i.d.</i>	12P	↓ 6 % [§] (28 %↓ - 22 %↑) [^]	↓ 5 % [§] (23 %↓ - 16 %↑) [^]
Rifabutine 150 mg tous les 3 jours x 22 jours - groupement actif - rifabutine	1 000 mg <i>b.i.d.</i> + 100 mg ritonavir <i>b.i.d.</i>	14V	↑134 % (109-162 %) [^] ↑53 % (36 - 73 %) [^]	↑130 % (98-167 %) [^] ↑86 % (57-119 %) [^]
Rifabutine 150 mg tous les 4 jours x 21 jours - groupement actif - rifabutine	1 000 mg <i>b.i.d.</i> + 100 mg ritonavir <i>b.i.d.</i>	13V	↑60 % (43-79 %) [^] ↔ (-10 - 13 %) [^]	↑111 % (75-153 %) [^] ↑68 % (38-105 %) [^]

- ↔ Dénote l'absence de changement statistiquement significatif
↑ Dénote une augmentation moyenne du paramètre, par le pourcentage indiqué
↓ Dénote une diminution moyenne du paramètre, par le pourcentage indiqué
^ Intervalle de confiance à 90 %
§ N'a pas atteint le seuil de signification clinique
** À ne pas coadministrer avec INVIRASE (voir **CONTRE-INDICATIONS**)
Médicament retiré du marché canadien
P Patients
V Sujets volontaires en bonne santé
M Patients séronégatifs pour le VIH, sous méthadone
ND Non disponible

Tableau 12 : Effet des médicaments concomitants sur la pharmacocinétique du saquinavir

Médicament concomitant	Posologie du saquinavir	N	Variation du saquinavir (%)	
			SSC (IC à 95 %)	C _{max} (IC à 95 %)
<i>Capsules de gélatine molle de saquinavir</i>				
Ail en gélules <i>b.i.d.</i>	1 200 mg <i>t.i.d.</i> x 3 jours	9V	↓ 51 %	↓ 54 %
Clarithromycine 500 mg <i>b.i.d.</i> x 7 jours	1 200 mg <i>t.i.d.</i> x 7 jours	12V	↑ 177 % (108-269 %)	↑ 187 % (105-300 %)
Éfavirenz 600 mg x 10 jours	1 200 mg aux 8 heures x 10 jours	13V	↓ 62 %	↓ 50 %
Érythromycine 250 mg <i>q.i.d.</i> x 7 jours	1 200 mg <i>t.i.d.</i> x 7 jours	22P	↑ 99 %	↑ 106 %
Indinavir 800 mg aux 8 heures x 2 jours	800 mg dose unique 1 200 mg dose unique	6V 6V	↑ 620 % (273-1 288 %) ↑ 364 % (190-644 %)	↑ 551 % (320-908 %) ↑ 299 % (138-568 %)
Jus de pamplemousse (quadruple concentration), dose unique	600 mg en dose unique	12V	↑ 54 %	↑ 18 %
Lopinavir-ritonavir	Selon les données de plusieurs études cliniques, les concentrations de saquinavir obtenues avec l'association saquinavir (1 000 mg <i>b.i.d.</i>) et lopinavir-ritonavir (400 / 100 mg <i>b.i.d.</i>) sont semblables à celles de l'association saquinavir-ritonavir (1 000 mg / 100 mg).			
Rifabutine 300 mg par jour x 10 jours	1 200 mg <i>t.i.d.</i> x 10 jours	14P	↓ 47 %	↓ 39 %
Rifampine 600 mg une fois par jour x 14 jours	1 200 mg <i>t.i.d.</i> x 14 jours	14V	↓ 70 %	↓ 65 %
Ritonavir 200 mg <i>b.i.d.</i> x 14 jours 300 mg <i>b.i.d.</i> x 14 jours 400 mg <i>b.i.d.</i> x 14 jours	800 mg <i>b.i.d.</i> x 14 jours 800 mg <i>b.i.d.</i> x 14 jours 800 mg <i>b.i.d.</i> x 14 jours	8V 8V 8V	↑ 1 589 % (862-2 867 %) ↑ 1 981 % (1 098-3 513 %) ↑ 2 158 % (1 193-3 842 %)	↑ 757 % (416-1 325 %) ↑ 989 % (562-1 690 %) ↑ 857 % (479-1 481 %)
Ritonavir 400 mg <i>b.i.d.</i> x 14 jours	400 mg <i>b.i.d.</i> x 14 jours†	8V	↑ 121 % (7-359 %)	↑ 64 %§
Ritonavir 100 mg <i>b.i.d.</i>	1 000 mg <i>b.i.d.</i> †	24P	↑ 176 %	↑ 153 %
Sildénafil 100 mg dose unique	1 200 mg <i>t.i.d.</i> à l'état d'équilibre	27V	↔	↔

Médicament concomitant	Posologie du saquinavir	N	Variation du saquinavir (%)	
			SSC (IC à 95 %)	C _{max} (IC à 95 %)
INVIRASE (gélules/comprimés de mésylate de saquinavir)				
Atazanavir 300 mg 1 fois par jour	1 600 mg par jour + 100 mg de ritonavir par jour	18P	↑ 60 % (16-122 %)	↑ 42 % (10-84 %)
Delavirdine 400 mg <i>t.i.d.</i> x 14 jours	600 mg <i>t.i.d.</i> x 21 jours	13V	↑ 448 % (292-687 %)	↑ 417 % (265-656 %)
Fosamprenavir 700 mg <i>b.i.d.</i>	1 000 mg <i>b.i.d.</i> + 100 mg ritonavir <i>b.i.d.</i>	18P	↓ 15 % (-33 % à 9 %)	↔
Indinavir 800 mg aux 8 heures	600 mg ou 1 200 mg dose unique	6V	↑ 6 fois	Non disponible
Kétoconazole 200 mg par jour x 6 jours	600 mg <i>t.i.d.</i> x 6 jours	12V	↑ 130 % (58-235 %)	↑ 147 % (53-298 %)
Kétoconazole 200 mg par jour	1 000/100 mg <i>b.i.d.</i>	20V	↔	↔
Névirapine 200 mg <i>b.i.d.</i> x 21 jours	600 mg <i>t.i.d.</i> x 7 jours	23P	↓ 24 % (1-42 %)	↓ 28 % (1-47 %)
Ranitidine 150 mg x 2 doses	600 mg dose unique	12V	↑ 67 % §	↑ 74 % (16-161 %)
Rifabutine 300 mg par jour x 14 jours	600 mg <i>t.i.d.</i> x 14 jours	12P	↓ 43 % (29-53 %)	↓ 30 % §
Rifabutine 150 mg tous les 3 jours x 22 jours	1 000 mg <i>b.i.d.</i> + 100 mg <i>b.i.d.</i> de ritonavir	25V	↓ 13 % (-31-9 %)^	↓ 15 % (-32-7 %)^
Rifampine 600 mg par jour x 7 jours	600 mg <i>t.i.d.</i> x 14 jours	12V	↓ 84 % (79-88 %)	↓ 79 % (68-86 %)
Ritonavir 400 mg <i>b.i.d.</i> à l'état d'équilibre	400 mg <i>b.i.d.</i> à l'état d'équilibre ‡	7P	↑ 1 587 % (808-3 034 %)	↑ 1 277 % (577-2 702 %)
Ritonavir 100 mg <i>b.i.d.</i>	1 000 mg <i>b.i.d.</i> ‡	24P	↑ 1 124 %	↑ 1 325 %
Ténofovir 300 mg 1 f.p.j.	1 000 mg <i>b.i.d.</i> + 100 mg ritonavir <i>b.i.d.</i>	18P	↔	↔
Tipranavir 500 mg + ritonavir 200 mg <i>b.i.d.</i>	600 mg <i>b.i.d.</i> + 100 mg ritonavir <i>b.i.d.</i>	20P	↓ 76 % (68-81 %)^	↓ 70 % (60-77 %)^
#Zalcitabine (ddC) 0,75 mg <i>t.i.d.</i> x 7 jours	600 mg <i>t.i.d.</i> x 7 jours	27P	↔	↔
Zidovudine 200 mg <i>t.i.d.</i> x > 7 jours	600 mg <i>t.i.d.</i> x > 7 jours	20P	↔	↔
Nelfinavir 1 250 mg <i>b.i.d.</i>	1 000/100 mg <i>b.i.d.</i>	12P	↑ 13 % § (27 % ↓ - 74 % ↑)^	↑ 9 % § (27 % ↓ - 61 % ↑)^
Oméprazole 40 mg <i>q.d.</i> x 5 jours	1 000 mg/ritonavir 100 mg <i>b.i.d.</i> x 15 jours	18V	↑ 82 % (44-131 %)^	↑ 75 % (38-123 %)^

↔ Dénote un changement moyen < 10 %

↑ Dénote une augmentation moyenne du paramètre, par le pourcentage indiqué

↓ Dénote une diminution moyenne du paramètre, par le pourcentage indiqué

† Pourcentage de variation par rapport aux données historiques sur l'administration standard de 1 200 mg *t.i.d.* de saquinavir en capsules de gélatine molle.

‡ Pourcentage de variation par rapport aux données historiques sur l'administration standard de 600 mg d'INVIRASE *t.i.d.*

§ Variation non statistiquement significative

^ Intervalle de confiance à 90 %

Médicament retiré du marché canadien

P Patients

V Sujets volontaires en bonne santé

MICROBIOLOGIE

Les rapports entre la sensibilité du VIH au saquinavir *in vitro* et l'inhibition du VIH chez les humains ou la réponse clinique au traitement n'ont pas été établis.

L'immunotransfert *western blot* a montré que le saquinavir peut bloquer le clivage des protéines virales dans des cellules infectées à des concentrations aussi faibles que 3,0 nM. Son mode d'action a été confirmé par observation directe au microscope électronique de la maturation virale. Les particules virales à maturité sont remplacées par des formes immatures dans les 24 heures du traitement par 10 nM de saquinavir de cellules CEM infectées de façon chronique. Les produits viraux de ces cultures traitées se sont révélés, comme prévu, non infectieux après un deuxième passage dans des cellules fraîches, en l'absence du médicament, même s'il peut y avoir quelques percées tardives lorsque la culture est poursuivie.

Le saquinavir a présenté une activité antivirale puissante et uniforme dans des monocytes primaires et des lignées cellulaires pulmonaires monocytaires, ainsi que dans des lymphocytes ou des cellules lymphoblastoïdes. Contrairement aux analogues nucléosidiques (zidovudine, etc., qui agissent uniquement au début de l'infection), le saquinavir agit directement sur l'enzyme virale cible. Cette action directe fait que le saquinavir ne nécessite pas d'activation métabolique, donc retient son potentiel antiviral dans les cellules au repos (qui ne sont pas en train de se diviser) infectées de façon chronique (tout comme dans les cellules infectées de façon aiguë).

L'activité antivirale du saquinavir a été évaluée *in vitro* dans des cellules lymphoblastoïdes et monocytaires et des lymphocytes du sang périphérique. Le saquinavir a inhibé l'activité du VIH tant dans les cellules où l'infection était aiguë que celles où l'infection était chronique. Les valeurs de la CI_{50} et de la CI_{90} (concentrations inhibitrices à 50 % et à 90 %) se situaient entre 1 et 10 nM et entre 5 et 50 nM, respectivement. En présence de sérum humain à 50 % ou d'alpha-1 glycoprotéine (1 mg/mL), l'activité antivirale du saquinavir est en moyenne de 25 fois et 14 fois inférieure, respectivement. Les cultures cellulaires indiquent que le saquinavir produit un effet additif ou synergique contre le VIH-1 en association avec divers inhibiteurs de la transcriptase inverse (notamment la didanosine, la lamivudine, la névirapine, la stavudine, la zalcitabine et la zidovudine), sans entraîner une cytotoxicité accrue. Administré avec des inhibiteurs de la protéase tels que l'amprénavir, l'atazanavir ou le lopinavir, le saquinavir a produit un effet antiviral synergique. Le saquinavir a démontré *in vitro* une activité antivirale contre les variantes A à H du VIH-1 (CI_{50} de 0,9 à 2,5 nM). Contre les souches du VIH-2, les valeurs de la CI_{50} *in vitro* se situaient entre 0,25 et 2,4 nM.

Des signes de cytotoxicité au saquinavir n'ont été constatés qu'à des concentrations micromolaires (généralement 5-100 μ M), donnant ainsi un indice thérapeutique *in vitro* > 1 000. Cette absence de cytotoxicité a permis l'administration à long terme du composé sans effet nuisible pour les cellules hôtes, ce qui fait que les études ont indiqué la disparition du VIH-1 (caractère infectieux et ADN) de cultures cellulaires MT-2 infectées après environ 80 jours de traitement médicamenteux à 100 nM, sans infection de rebond 35 jours après l'interruption du médicament. Ce phénomène a été expliqué par la prolifération de cellules saines après la mort progressive de la composante infectée.

TOXICOLOGIE

Des études d'une durée allant jusqu'à six mois sur la toxicocinétique et la toxicité orale, réalisées chez le rat et le marmouset, ont démontré une excellente tolérance aux concentrations plasmatiques élevées de saquinavir. Une augmentation de la sensibilité au saquinavir, qui découle d'une irritation gastro-intestinale, a été constatée chez des rats nouveau-nés. Après le sevrage, les animaux juvéniles ont toléré le médicament sans signe de toxicité. Aucun effet sur le développement ou la reproduction ni effet tératogène ou mutagène n'a été constaté avec le saquinavir.

Une étude d'une durée de quatre semaines sur l'association par voie orale du saquinavir et de la zidovudine a été réalisée chez la souris. Aucune interaction toxique ou toxicocinétique n'a été observée entre ces deux médicaments. Une étude mineure sur la toxicité et la toxicocinétique a également été réalisée afin d'évaluer l'administration du saquinavir par voie intraveineuse. L'administration à des rats et à des marmousets pendant une période allant jusqu'à quatre semaines a mis en évidence des effets bénins à sévères au point d'injection. Les seuls signes systémiques jugés reliés à l'administration du saquinavir qui ont été observés étaient mineurs.

Pouvoir cancérogène : dans le cadre des études sur le pouvoir cancérogène du saquinavir chez le rat et la souris, les animaux ont reçu Ro 31-8959/008, soit le mésylate. Ces études n'ont pas mis en évidence une activité cancérogène chez des rats et des souris exposés au saquinavir pendant environ 2 ans. L'exposition plasmatique (selon la SSC) pour ces espèces atteignait respectivement environ 37 % (chez le rat) et 85 % (chez la souris) de celle obtenue chez l'humain à la dose clinique recommandée potentialisée par le ritonavir.

Pouvoir mutagène : les études sur le pouvoir mutagène et génotoxique du saquinavir, avec ou sans activation métabolique selon le cas, ont démontré l'absence d'activité mutagène *in vitro* sur des bactéries (test d'Ames) ou des cellules de mammifère (cellules pulmonaires de hamster chinois dans l'épreuve V79/HPRT). Le saquinavir n'a pas provoqué d'aberrations chromosomiques *in vivo* dans le test des micronoyaux chez la souris ni *in vitro* dans des lymphocytes de sang périphérique humain et il n'a pas endommagé l'ADN *in vitro* dans l'épreuve sur la synthèse d'ADN non programmée.

Altération de la fertilité : la fertilité et la reproduction n'ont pas été modifiées chez des rats dont l'exposition plasmatique (selon la SSC) atteignait jusqu'à 33 % de celle obtenue chez l'humain à la dose clinique recommandée potentialisée par le ritonavir.

Tératogénicité : aucun effet embryotoxique / tératogène n'a été observé chez des rats ou des lapins dont l'exposition plasmatique (selon la SSC) atteignait environ 38 % et 27 %, respectivement, de celle obtenue chez l'humain à la dose clinique recommandée d'INVIRASE (1 000 mg *b.i.d.*) potentialisée par le ritonavir (100 mg *b.i.d.*).

RÉFÉRENCES

1. Ananworanich J *et al.* Absence of resistance mutations in antiretroviral naïve patients treated with ritonavir-boosted saquinavir. *Antiviral Therapy* 2006;11:631-5.
2. Bittner B *et al.* Saquinavir 500 mg film-coated tables demonstrate bioequivalence to saquinavir 200 mg hard capsules when boosted with twice-daily ritonavir in healthy volunteers. *Antiviral Therapy* 2005;10(7):803-10.
3. Boffito M *et al.* Pharmacokinetics of saquinavir hard gel/ritonavir (1000/100 mg twice daily) when administered with tenofovir diproxail fumarate in HIV-1 infected subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2004;59:38-42.
4. Boffito M *et al.* Pharmacokinetics of once daily saquinavir/ritonavir in HIV-infected subjects: comparison with standard twice-daily regimen. *Antiviral Therapy* 2004;9:423-9.
5. Cameron D W, Japour AJ, Xu Y *et al.* Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of HIV infection. *AIDS* 1999;13(2):213-24.
6. Craig JC, Duncan IB, Hockley D *et al.* Antiviral properties of Ro 31-8959, an inhibitor of human immunodeficiency virus (HIV) proteinase. *Antiviral Res* 1991;16:295-305.
7. Dragsted UB, *et al.* Randomized trial to evaluate indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in human immunodeficiency virus type 1 infected patients: The MaxCmin1 Trial. *J Infect Dis* 2003;188:635-42.
8. Dragsted UB *et al.* Randomized trial to evaluate lopinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in human immunodeficiency virus type 1 infected patients: The MaxCmin2 Trial. *Antiviral Therapy*, 2005;10:735-43.
9. Hill A *et al.* Analysis of genotypic and phenotypic cut-off levels for ritonavir-boosted saquinavir. *HIV Medicine* 2006;7:67-74.
10. Hsu A, Granneman GR, Cao G *et al.* Pharmacokinetic interactions between two human immunodeficiency virus protease inhibitors, ritonavir and saquinavir. *Clin Pharmacol Therapeutics* 1998;63(4):453-64.
11. Johnson VA, Merrill DP, Chou TC *et al.* Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) inhibitory interactions between protease inhibitor Ro 31-8959 and zidovudine, 2,3-dideoxycytidine, or recombinant interferon- α -A against zidovudine-sensitive or -resistant HIV-1 *in vitro*. *J Infect Dis* 1992;166:1143-6.
12. Kitchen V, Skinner C, Ariyoshi K *et al.* Safety and activity of saquinavir in HIV infection. *Lancet* 1995;345:952-5.

13. Kurowski M *et al.* Pharmacokinetic and tolerability profile of twice-daily saquinavir hard gelatin capsules and saquinavir soft gelatin capsules boosted with ritonavir in healthy volunteers. *HIV Medicine* 2003;4:94-100.
14. Moyle G. Saquinavir: a review of its development, pharmacological properties and clinical use. *Exp Opin Invest Drugs* 1996;5(2):1-13.
15. Roberts N. Drug resistance patterns of saquinavir and other proteinase inhibitors. *AIDS* 1995; 9(suppl 2):S27-S32.
16. Roberts NA, Redshaw S. Discovery and development of the HIV proteinase inhibitor Ro 31-8959. *In* : Adams J and Merluzzi J, eds. *The Search for Antiviral Drugs*. Boston, Basel, Berlin. Birkhauser 1993:129-51.
17. Valer L *et al.* Predictive value of drug levels, HIV Genotyping, and genotypic inhibitory quotient (GIQ) on response to saquinavir/ritonavir in antiretroviral experienced HIV-infected patients. *Journal of Medical Virology* 2005;77:460-4.
18. Vella S. Clinical experience with saquinavir. *AIDS* 1995; 9(suppl 2):S21-S25.
19. Vella S, Butto S, Franco M *et al.* Viral load and CD₄ responses during combination therapy with zidovudine and saquinavir: correlation with the emergence of viral isolates with reduced sensitivity. *J AIDS & Human Retrov* 1995;10(suppl 3):S21.
20. Winston A *et al.* Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of saquinavir-500 mg formulation with ritonavir in healthy male and female volunteers. *AIDS* 2006; 20(10): 1401-6.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS
POUR LE CONSOMMATEUR**

Pr **INVIRASE®**
mésylate de saquinavir

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'homologation d'INVIRASE pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux patients. Ce feuillet est un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur INVIRASE. Pour toute question au sujet du médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament

Chez les adultes et les adolescents de plus de 16 ans, INVIRASE (mésylate de saquinavir) est utilisé en association avec Norvir® (ritonavir) à faible dose et d'autres médicaments contre le VIH pour traiter l'infection à VIH, le virus qui cause le sida. INVIRASE appartient à une classe de médicaments appelés « inhibiteurs de la protéase ».

Effets de ce médicament

Comme vous le savez, le système immunitaire est la principale défense de l'organisme contre les infections. Le système immunitaire comprend des cellules spéciales qui reconnaissent et détruisent les bactéries et les virus nuisibles. Au fur et à mesure que le VIH se répand, il détruit ces cellules – il reste alors moins de cellules immunitaires, d'où un plus grand risque d'infection. INVIRASE lutte contre la multiplication du VIH à l'intérieur des cellules en bloquant une protéase (une enzyme) dont le VIH a besoin pour se reproduire.

INVIRASE ne guérit ni le sida ni l'infection à VIH, mais il peut contribuer à ralentir la progression de l'infection à VIH dans votre organisme. Pendant que vous prenez INVIRASE, vous pouvez cependant continuer de contracter des maladies associées à une infection à VIH avancée (c.-à-d. des infections opportunistes).

Notez bien que RIEN n'indique qu'INVIRASE puisse prévenir la transmission du VIH. INVIRASE ne peut donc PAS remplacer les autres mesures qui se sont révélées efficaces à cet égard. Afin d'éviter la transmission du VIH, vous ne devriez pas donner de sang, ni partager des aiguilles pour injection, ni avoir des rapports sexuels non protégés (c.-à-d. sans condom).

Circonstances où il est déconseillé de prendre ce médicament

- INVIRASE doit toujours être pris avec Norvir (ritonavir).
- INVIRASE ne doit pas être pris si vous êtes allergique au saquinavir ou à tout autre ingrédient de la gélule ou du comprimé (voir « Ingrédients non médicinaux »).

- INVIRASE-ritonavir ne doit pas être pris si vous avez des antécédents de déséquilibre électrolytique (surtout un faible taux de potassium) ou d'un trouble touchant l'activité électrique du cœur, appelé allongement de l'intervalle QT.
- L'association INVIRASE-ritonavir ne doit pas être prise si vous avez de graves troubles du foie.
- L'association INVIRASE-ritonavir ne doit pas être prise si vous prenez ou prévoyez prendre l'un ou l'autre des médicaments suivants :

Classe de médicaments	Médicaments de la classe à ne pas prendre avec INVIRASE-Norvir (ritonavir)
Antagoniste des récepteurs alpha ₁ -adrénergiques	Alfuzosine
Antiarythmiques	Cordarone® (amiodarone), Tambocor® (flécaïnide), procaïnamide, Rythmol® (propafénone), bépridil, quinidine, sotalol, lidocaïne (par voie systémique), dofétilide
Antihistaminiques	Seldane® (terfénadine)*, Hismanal® (astémizole)*
Anti-infectieux	Clarithromycine, érythromycine, halofantrine
Antimigraineux	Dérivés de l'ergot de seigle (p. ex. dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylegonovine)
Antimycobactériens	Rifampine
Antidépresseurs	Trazodone
Antipsychotiques	Lurasidone, pimozide, quétiapine, clozapine, halopéridol, chlorpromazine, sertindole, thioridazine, ziprasidone
Agents qui favorisent la motilité gastro-intestinale	Prepulsid® (cisapride)*
Inhibiteurs de la protéase du VIH	Atazanavir
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)	Rilpivirine
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	Simvastatine, lovastatine
Immunosuppresseurs	Tacrolimus
Inhibiteurs de la PDE-5	Sildénafil (contre l'hypertension artérielle pulmonaire)
Sédatifs / hypnotiques	Midazolam (voie orale), triazolam
Inhibiteurs de tyrosine kinase	Dasatinib, sunitinib

Autres médicaments qui sont des substrats du CYP3A4	Disopyramide Quinine
---	-------------------------

* Médicament retiré du marché canadien

INVIRASE augmente le taux de ces médicaments dans le sang. Ceci peut entraîner des réactions graves ou qui menacent la vie, comme des battements cardiaques irréguliers ou une sédation prolongée. La rifampicine, en association avec INVIRASE et le ritonavir, peut aussi causer de graves troubles du foie.

La prise d'INVIRASE avec du millepertuis (*Hypericum perforatum*, une plante médicinale vendue à titre de supplément alimentaire) ou un produit qui contient du millepertuis n'est pas recommandée. La prise de millepertuis peut diminuer le taux d'INVIRASE et entraîner une augmentation de la charge virale et une résistance possible à INVIRASE ou une résistance croisée à d'autres antirétroviraux.

Il est possible que votre médecin change votre médicament si vous prenez Mycobutin® (rifabutine) ou Sustiva® (éfavirenz), car ces médicaments diminuent considérablement le taux d'INVIRASE dans le sang.

Ingrédient médicinal

L'ingrédient actif des gélules et des comprimés INVIRASE est le mésylate de saquinavir.

Ingrédients non médicinaux

Les gélules INVIRASE contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, glycolate sodique d'amidon, lactose, polyvidone, stéarate de magnésium et talc. Les enveloppes des gélules sont faites de gélatine, d'indigotine, d'oxyde de fer et d'oxyde de titane.

Les comprimés INVIRASE contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lactose, polyvidone K30 et stéarate de magnésium. La pellicule des comprimés contient de l'hypromellose, de l'oxyde de fer jaune, de l'oxyde de fer rouge, de l'oxyde de titane, du talc et de la triacétine.

Si vous savez que vous êtes allergique ou que vous avez déjà eu une réaction grave à l'un ou l'autre des ingrédients, comme le lactose, vous ne devez pas prendre INVIRASE.

Présentation

INVIRASE se présente sous forme de gélules de 200 mg et de comprimés pelliculés de 500 mg de saquinavir.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Ne prenez jamais INVIRASE sans Norvir (ritonavir).
- Des réactions graves ou qui mettent la vie en danger peuvent se produire lorsqu'on prend INVIRASE avec d'autres médicaments (voir « AU SUJET DE CE

MÉDICAMENT : Circonstances où il est déconseillé de prendre ce médicament).

- Ne prenez pas INVIRASE si vous avez des antécédents de problèmes liés à l'activité électrique de votre cœur (que l'on appelle « allongement de l'intervalle QT ») ou des déséquilibres électrolytiques (en particulier un faible taux de potassium).
- Ne prenez ni INVIRASE ni le ritonavir si vous souffrez de troubles graves du foie.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre INVIRASE dans les cas suivants :

- Si vous avez déjà eu une mauvaise réaction au saquinavir (INVIRASE), à tout autre ingrédient des gélules ou des comprimés, ou à toute autre marque d'inhibiteur de la protéase.
- Si vous avez des antécédents de troubles touchant l'activité électrique du cœur, y compris un allongement de l'intervalle QT, un blocage cardiaque ou des antécédents familiaux de mort subite à un jeune âge.
- Si vous avez une intolérance au lactose, parce que ce produit contient du lactose.
- Si vous souffrez de troubles du foie ou des reins.
- Si vous êtes hémophile.
- Si vous souffrez de diabète. Les médicaments de la même classe qu'INVIRASE peuvent entraîner une aggravation du diabète et il est possible que l'on doive ajuster la posologie de votre médicament contre le diabète.
- Si on vous a dit que vous avez des taux élevés de cholestérol ou de triglycérides.
- Si vous avez d'autres maladies en plus de l'infection à VIH.
- Si vous prenez du lopinavir/ritonavir, de l'érythromycine ou de la méthadone.
- Si vous prenez ou avez l'intention de prendre TOUT autre médicament (que ce soit une plante médicinale, notamment le millepertuis ou l'ail, un médicament en vente libre ou un médicament non prescrit par votre médecin).
- Si vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir, ou si vous allaitez ou envisagez d'allaiter.

Votre médecin pourrait vous demander de passer un ECG (électrocardiogramme) avant de commencer votre traitement par INVIRASE.

Ces renseignements permettront à votre médecin et à vous-même de décider si les avantages possibles de votre traitement par INVIRASE en justifient les risques.

Aucune étude n'a été menée sur la capacité de conduire ou de faire fonctionner des machines pendant un traitement par INVIRASE. Rien ne prouve qu'INVIRASE puisse nuire à votre capacité de conduire ou d'utiliser des machines.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

De nombreux médicaments peuvent interagir avec INVIRASE. Si vous prenez ou avez l'intention de prendre tout autre médicament (qu'il soit vendu sur ordonnance ou en

vente libre, même s'il s'agit d'une plante médicinale), dites-le à votre médecin ou à votre pharmacien.

Des précautions particulières sont justifiées quand on prend INVIRASE avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (médicament qui réduit le taux de cholestérol), un corticostéroïde en vaporisation nasale, par exemple Flonase® (propionate de fluticasone), un inhibiteur de la PDE-5 (médicament utilisé contre la dysfonction érectile), le bosentan (médicament utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire), la colchicine (médicament contre la goutte), Celsentri (maraviroc) [autre médicament anti-VIH] et la vincamine (vasodilatateur périphérique).

Il faut faire preuve de prudence quand on prend INVIRASE avec de la digoxine. Il se peut que votre médecin décide de surveiller votre taux de digoxine dans le sang et de réduire au besoin la dose de digoxine.

La prudence est aussi de mise quand on prend INVIRASE avec du fentanyl et de l'alfentanyl (analgésiques opioïdes) du salmétérol (qui sert à traiter l'asthme ou la maladie pulmonaire obstructive chronique), ou encore avec l'halofantrine ou la pentamidine (médicaments anti-infectieux). Il n'est pas recommandé de prendre INVIRASE-ritonavir avec l'acide fusidique, un médicament anti-infectieux.

Une attention particulière s'impose également lors de la prise d'INVIRASE avec des antifongiques (p. ex. itraconazole, miconazole, fluconazole), des antibiotiques (p. ex. quinupristine, dalfopristine), de la dapsonne (antimycobactérien), des inhibiteurs des canaux calciques (p. ex. diltiazem, felodipine, nifedipine), de l'ibutilide (antiarythmique), du nefazodone (antidépresseur), avec l'association tipranavir-ritonavir (inhibiteur de la protéase) et l'oméprazole (inhibiteur de la pompe à protons). Dans l'un ou l'autre de ces cas, votre médecin pourrait vous suivre de plus près. Il n'est pas recommandé de prendre l'association INVIRASE-ritonavir avec du nelfinavir (inhibiteur de la protéase).

Si vous prenez un contraceptif à base d'œstrogènes (p. ex. éthinyloestradiol) pour éviter une grossesse, vous devriez utiliser un type de contraception supplémentaire ou différent.

Une attention particulière s'impose également avec les médicaments suivants : antidépresseurs, anticoagulants, anticonvulsivants (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital) ou antiarythmiques. Dans l'un ou l'autre de ces cas, votre médecin devra peut-être changer votre dose et vous suivre de plus près.

Les médicaments qui ne doivent **pas** être pris avec INVIRASE sont discutés ci-dessus, sous « AU SUJET DE CE MÉDICAMENT : Circonstances où il est déconseillé de prendre ce médicament ».

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle – Adultes et adolescents de plus de 16 ans

Après avoir étudié attentivement votre cas, votre médecin vous a prescrit INVIRASE parce qu'il estime que vous pouvez profiter de ce médicament. Ce n'est peut-être pas le cas d'autres patients atteints d'une infection à VIH, même si leurs symptômes ressemblent aux vôtres. **Comme tout autre médicament prescrit, INVIRASE ne doit être pris que sur recommandation d'un médecin. Ne donnez INVIRASE à personne d'autre.**

La dose standard recommandée d'INVIRASE est de 1 000 mg (5 gélules de 200 mg ou 2 comprimés de 500 mg) 2 fois par jour en association avec Norvir (ritonavir), à raison de 100 mg 2 fois par jour, et d'autres antirétroviraux.

S'il s'agit du premier traitement anti-VIH administré au patient, la dose recommandée d'INVIRASE au début est de 500 mg deux fois par jour en association avec 100 mg de ritonavir deux fois par jour, les 7 premiers jours du traitement. Après 7 jours, la dose recommandée d'INVIRASE est de 1 000 mg deux fois par jour en association avec 100 mg de ritonavir deux fois par jour.

INVIRASE doit être pris avec un repas ou jusqu'à 2 heures après un repas, mais c'est plus facile de s'en souvenir si on le prend avec un repas. Quand INVIRASE est pris sans nourriture, la quantité d'INVIRASE dans le sang est plus faible et ne combat pas nécessairement aussi bien le VIH.

Les gélules et les comprimés INVIRASE doivent être avalés sans être mastiqués, avec de l'eau ou une autre boisson sans alcool. Vous devriez éviter la consommation excessive d'alcool pendant votre traitement par INVIRASE. **Suivez les directives de votre médecin. N'arrêtez pas votre traitement et ne changez pas votre dose sans en parler d'abord à votre médecin.**

Surdosage

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée

La dose oubliée doit être prise dès que vous vous en rendez compte. Vous pouvez ensuite continuer de prendre les autres doses selon l'horaire habituel. Par contre, ne prenez pas 2 doses en même temps. Si vous ne savez pas exactement quoi faire, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme pour tout autre médicament, les effets bénéfiques d'INVIRASE peuvent s'accompagner d'effets non souhaités (également appelés effets secondaires ou manifestations indésirables). Il est souvent difficile de déterminer si ces manifestations indésirables s'expliquent par la prise d'INVIRASE, sont une conséquence de l'infection à VIH ou représentent les effets secondaires d'un autre médicament pris pour le traitement de l'infection à VIH. **Il est cependant très important d'informer votre médecin de toute modification**

de votre état de santé.

Les personnes traitées par INVIRASE en association avec Norvir (ritonavir) peuvent présenter des effets secondaires. La majorité d'entre eux sont considérés comme légers. Lors des études cliniques sur la prise de saquinavir en association avec Norvir et d'autres médicaments contre le VIH, les effets secondaires les plus fréquents étaient : nausée, diarrhée, redistribution des graisses corporelles, vomissements, fatigue et douleur au ventre.

Pendant le traitement par INVIRASE, il est recommandé d'effectuer régulièrement des tests sanguins pour détecter des anomalies dans le foie, le pancréas ou le sang. Comme ces anomalies ne causent pas toujours des effets secondaires que vous pouvez détecter vous-même, il est très important que vous respectiez le calendrier de tests sanguins que vous a recommandé votre médecin.

On a signalé plus d'épisodes de saignement chez des hémophiles prenant INVIRASE ou un autre médicament de sa classe (inhibiteurs de la protéase). Si vous êtes hémophile, ne manquez pas de signaler tout épisode de saignement à votre médecin.

Quand INVIRASE est pris avec le ritonavir, certains patients présentent une augmentation substantielle des taux de triglycérides et de lipides. On ignore encore dans quelle mesure l'augmentation des taux de triglycérides et de lipides par les inhibiteurs de la protéase risque d'entraîner des complications à long terme, comme une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.

Des changements dans la distribution des graisses ont été observés chez certains patients prenant des antirétroviraux. Mentionnons, à titre d'exemple, une accumulation de graisses à la base de la nuque (« bosse de bison »), aux seins ou autour du tronc, ou encore une perte de graisses au niveau des jambes, des bras et du visage. La cause de ces changements et leurs effets à long terme sur la santé sont encore inconnus.

Certains effets secondaires associés à d'autres médicaments contre le VIH sont susceptibles de survenir lorsqu'INVIRASE est pris avec ces médicaments. Toutefois, il ne semble pas qu'INVIRASE augmente la fréquence ni la gravité de ces effets indésirables. Ces effets secondaires (associés à des médicaments comme la ddC et l'AZT) comprennent les suivants : éruptions cutanées, inflammation ou ulcérations dans la bouche et perturbation des nerfs (particulièrement dans les mains et les pieds). Ces perturbations peuvent prendre la forme d'un engourdissement, de picotements, de douleurs fulgurantes ou d'une sensation de brûlure dans les mains et les pieds.

Des changements dans le rythme cardiaque et l'activité électrique du cœur ont été observés avec INVIRASE. Ces changements peuvent être observés lors d'un examen par ECG (électrocardiogramme) et peuvent mener à de graves problèmes cardiaques. Vous pourriez présenter un plus grand risque de tels problèmes dans les cas suivants :

- vous avez des antécédents d'anomalies du rythme cardiaque ou d'autres types de problèmes cardiaques;
- vous prenez d'autres médicaments qui peuvent influencer

sur votre rythme cardiaque pendant votre traitement par INVIRASE.

Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants pendant votre traitement par INVIRASE :

- étourdissements
- sensation de tête légère
- perte de conscience
- impression de battements cardiaques anormaux

Il peut se produire des changements dans votre système immunitaire (syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire) lorsque vous commencez à prendre des médicaments contre le VIH. Votre système immunitaire pourrait se renforcer et commencer à lutter contre des infections qui étaient latentes depuis longtemps, ou vous pourriez avoir une maladie auto-immune au cours de laquelle votre système immunitaire réagit contre votre corps (p. ex. maladie de Graves [qui touche la glande thyroïde], le syndrome de Guillain-Barre [qui touche le système nerveux] ou la polymyosite [qui touche les muscles]); la maladie pourrait apparaître à n'importe quel moment, parfois plusieurs mois après l'amorce du traitement anti-VIH). Les symptômes peuvent parfois être graves, et vous devez communiquer immédiatement avec votre médecin si vous avez une forte fièvre (température élevée), des douleurs articulaires ou musculaires, une rougeur, une éruption cutanée, un gonflement, une fatigue ou tout nouveau symptôme.

Si ces effets secondaires ou d'autres réactions inattendues pendant le traitement par INVIRASE vous préoccupent, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Effets secondaires fréquents

Les effets suivants sont fréquents : nausées, diarrhée, vomissements, flatulence (gaz), indigestion, fatigue, augmentation du tissu gras, maux de tête, peau sèche, éruptions cutanées et démangeaisons. Si ces symptômes deviennent incommodes, consultez votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme / effet Fréquent (au moins 1 %)	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Arrêtez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<ul style="list-style-type: none">• Baisse du nombre de globules rouges• Perte sélective des graisses corporelles		✓ ✓	

• Douleur abdominale (dans le haut et le bas de l'abdomen)	✓
• Faiblesse	✓
• Réactions allergiques (avec des symptômes comme l'essoufflement, la respiration sifflante ou difficile; l'enflure du visage, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps; des éruptions cutanées, des démangeaisons ou de l'urticaire sur la peau)	✓
• Augmentation des enzymes hépatiques dans le sang	✓
• Augmentation des acides gras dans le sang	✓
• Perte de poids	✓
• Perte d'appétit ou dégoût envers tous les aliments	✓
• Taux élevé de sucre dans le sang	✓
• Taux élevé de cholestérol	✓
• Étourdissements	✓
• Picotements, engourdissement, sensation inhabituelle, affaiblissement ou sensation de brûlure	✓

d'origine, entre 15 et 30 °C. **Gardez ce produit et tous vos autres médicaments hors de la vue et de la portée des enfants.** Ne prenez pas ce médicament après la date d'expiration (« EXP ») indiquée sur l'emballage.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler toute réaction indésirable soupçonnée en lien avec l'utilisation d'un produit de santé au programme Canada Vigilance, de l'une des trois façons suivantes :

- En ligne, à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone (sans frais), au 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration Canada Vigilance et en l'envoyant :
 - Par télécopieur (sans frais), au 1-866-678-6789
 - Par la poste, à l'adresse suivante :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse 1908C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, les formulaires de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration de réactions indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet™ Canada, à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous voulez obtenir de l'information sur la prise en charge de l'effet indésirable, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Le présent feuillet ne contient pas toute l'information connue sur INVIRASE. Si vous avez d'autres questions ou des préoccupations à propos de votre traitement par INVIRASE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

Ce feuillet ainsi que la monographie complète d'INVIRASE, préparée à l'intention des professionnels de la santé, peuvent être obtenus auprès du promoteur, Hoffmann-La Roche Limitée, au 1-888-762-4388, ou à l'adresse suivante : www.rochecanada.com

Le présent feuillet a été préparé par Hoffmann-La Roche Limitée.

Dernière révision : le 29 novembre 2017

© Copyright 1996-2017, Hoffmann-La Roche Limitée

INVIRASE® est une marque déposée de Hoffmann-La Roche Limitée.

Toutes les autres marques de commerce sont la propriété de leur détenteur respectif.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu pendant votre traitement par INVIRASE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Vous devez toujours conserver INVIRASE dans son contenant



Hoffmann-La Roche Limitée
Mississauga (Ontario) L5N 5M8