

Renseignements importants en matière d'innocuité approuvés par Santé Canada concernant INVIRASE® (mésylate de saquinavir)



Le 14 avril 2010

Avis aux professionnels de la santé

Objet : Association entre INVIRASE (mésylate de saquinavir) et un allongement significatif et proportionnel à la dose des intervalles QT et PR chez des volontaires sains

Hoffmann-La Roche Limitée, en collaboration avec Santé Canada, aimerait informer les professionnels de la santé de nouveaux renseignements importants concernant l'innocuité d'INVIRASE (mésylate de saquinavir) en rapport avec un allongement significatif et proportionnel à la dose des intervalles QT et PR chez des volontaires sains.

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

Selon les résultats d'une étude électrocardiographique portant spécifiquement sur l'utilisation d'INVIRASE en association avec le ritonavir chez des volontaires sains :

- 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.
- L'association INVIRASE-ritonavir ne doit pas être administrée aux patients qui prennent déjà des médicaments connus pour causer un allongement de l'intervalle QT ni aux patients qui ont des antécédents d'allongement de l'intervalle QT.
- Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre INVIRASE potentialisé par le ritonavir à des patients atteints de maladies pré-existantes du système de conduction.

À la suite des résultats d'une étude électrocardiographique portant spécifiquement sur l'utilisation d'INVIRASE en association avec le ritonavir chez des volontaires sains, la version canadienne de la monographie du produit a été mise à jour pour inclure les résultats ci-dessous. La monographie révisée peut être consultée à l'adresse <http://www.rochecanada.com>, ou dans la base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada, à l'adresse <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/databasdon/index-fra.php>. Les révisions apportées à la monographie du produit comprennent les renseignements qui suivent:

Dans une étude contrôlée avec placebo et 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), un allongement de l'intervalle PR de plus de 200 msec a été observé chez 40 % des sujets recevant une dose thérapeutique de l'association INVIRASE-ritonavir (1000/100 mg 2 f.p.j.) et 47 % des sujets recevant une dose suprathérapeutique de l'association INVIRASE-ritonavir (1500/100 mg 2 f.p.j.) au jour 3 comparativement à

3 % des sujets du groupe témoin recevant un traitement actif (moxifloxacine) et 5 % des sujets du groupe placebo. L'allongement maximal moyen de l'intervalle PR avant traitement était de 25 msec et 34 msec respectivement pour les deux groupes recevant INVIRASE potentialisé par le ritonavir, 1000/100 mg 2 f.p.j. et 1500/100 mg 2 f.p.j. et sont demeurés relativement les mêmes dans les groupes recevant le placebo ou la moxifloxacine.

Un allongement maximal moyen de l'intervalle QT (QTcS : correction de l'intervalle QT spécifique à l'étude) de 18,9 msec, 30,2 msec et 12,2 msec a été observé dans les groupes recevant la dose de 1000/100 mg, la dose de 1500/100 mg et la moxifloxacine (groupe témoin positif), 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 msec, et aucun n'a eu un intervalle QTc supérieur à 500 msec.

Il ne faut pas administrer INVIRASE potentialisé par le ritonavir aux patients qui prennent déjà des médicaments connus pour causer un allongement de l'intervalle QT, comme les antiarythmiques de classe IA (p. ex. quinidine, procainamide) ou de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol), ou aux patients présentant des antécédents d'allongement de l'intervalle QT. La prudence est de mise lorsqu'on administre INVIRASE potentialisé par le ritonavir en concomitance avec tout médicament pouvant causer un allongement significatif de l'intervalle QT ou PR. Il faut aussi faire preuve de prudence lorsqu'on administre INVIRASE potentialisé par le ritonavir à des patients ayant des antécédents connus d'allongement de l'intervalle QT ou de troubles de santé les prédisposant à un allongement de l'intervalle QT (p. ex. perturbation de l'équilibre électrolytique) et/ou à des patients atteints de maladies pré-existantes du système de conduction (bloc AV du premier, deuxième ou troisième degré).

Roche continue à surveiller les effets indésirables d'allongement des intervalles QT et PR liés à l'administration d'INVIRASE et d'INVIRASE potentialisé par le ritonavir, et s'engage à vous fournir les renseignements les plus récents sur nos produits.

La gestion des effets indésirables liés à un produit de santé commercialisé dépend de leur déclaration par les professionnels de la santé et les consommateurs. Les taux de déclaration calculés à partir des effets indésirables signalés de façon spontanée après commercialisation des produits de santé sous-estiment généralement les risques associés aux traitements avec ces produits de santé. Tout cas d'allongement des intervalles QT et PR grave ou tout autre effet indésirable grave ou imprévu chez les patients recevant INVIRASE doit être signalé à Hoffmann-La Roche Canada Limitée ou à Santé Canada, aux adresses suivantes:

Hoffmann-La Roche Limitée
Service d'information sur les médicaments
2455, boulevard Meadowpine
Mississauga (Ontario) L5N 6L7
Téléphone sans frais : 1-888-762-4388
Télécopieur : 905-542-5864
Courriel : Mississauga.drug_safety@roche.com

Tout effet indésirable présumé peut aussi être déclaré au :

Programme Canada Vigilance
Direction des produits de santé commercialisés
SANTÉ CANADA
Indice de l'adresse : 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Téléphone : 613-957-0337 ou télécopieur : 613-957-0335
CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

Pour déclarer un effet indésirable, les consommateurs et les professionnels de la santé peuvent composer ces lignes sans frais :
Téléphone : 1-866-234-2345
Télécopieur : 1-866-678-6789

Les étiquettes préaffranchies, les formulaires de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à la section [Déclaration des effets indésirables](#). Le formulaire de déclaration est aussi dans le *Compendium canadien des produits et des spécialités pharmaceutiques*.

<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>

Pour d'autres renseignements concernant les produits de santé reliés à cette communication, veuillez communiquer avec Santé Canada à :

Direction des produits de santé commercialisés (DPSC)
Courriel : MHPD_DPSC@hc-sc.gc.ca
Téléphone : 613-954-6522
Télécopieur : 613-952-7738

Pour changer votre adresse d'envoi ou numéro de télécopieur, veuillez communiquer avec le détenteur d'autorisation de mise sur le marché.

Si vous avez des questions ou désirez de plus amples renseignements sur l'utilisation d'INVIRASE, veuillez communiquer avec le Service d'information sur les médicaments de Hoffmann-La Roche Limitée, au 1-888-762-4388, de 8 h 30 à 16 h 30 (heure normale de l'Est), du lundi au vendredi.

Veuillez agréer nos salutations distinguées.



Lorenzo Biondi
Vice-président, Affaires médicales et réglementaires
Hoffmann-La Roche Limitée