

Neuilly, le 15 juillet 2010

## Information Importante de Pharmacovigilance

### Association d'Invirase (saquinavir) à un risque arythmogène dû à l'allongement des espaces QT et PR

Cher Confrère,

En accord avec l'Agence européenne du médicament (EMA) et avec l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), Roche souhaite vous informer du risque d'allongement de l'espace QT associé à Invirase (saquinavir), et en conséquence de l'importante modification du RCP d'Invirase au sujet de sa sécurité d'emploi.

#### *Nouvelles Recommandations*

- **Invirase est contre-indiqué chez les patients ayant un allongement congénital ou acquis de l'espace QT, ou d'autres conditions prédisposantes aux arythmies cardiaques, y compris un traitement concomitant par d'autres médicaments prolongeant l'espace QT et/ou PR.**
- **L'association d'Invirase avec d'autres médicaments connus pour augmenter la concentration plasmatique du saquinavir n'est pas recommandée et doit être évitée lorsqu'il existe des options de traitement alternatives.**
- **Invirase doit être arrêté en cas d'arythmie, d'allongement de l'espace QT ou PR.**

#### *En conséquence*

- La dose recommandée d'Invirase ne doit pas être dépassée car l'allongement des espaces QT et PR peut augmenter avec des concentrations plasmatiques croissantes de saquinavir.
- Un contrôle des électrocardiogrammes doit être envisagé, avant l'instauration du traitement et pendant le suivi, notamment chez les patients prenant également des médicaments connus pour augmenter la concentration plasmatique du saquinavir, ou pouvant développer pendant le traitement des facteurs de risque d'allongement de l'espace QT ou PR.
- Les patients doivent être avertis du risque arythmogène, et du fait qu'ils doivent signaler à leur médecin tout signe d'arythmie cardiaque (palpitations, malaise, syncope).

Pour une information détaillée sur l'administration et l'utilisation d'Invirase, veuillez vous reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit ci-joint.

#### *Informations supplémentaires au sujet de la sécurité d'emploi*

Invirase est indiqué dans le traitement des patients adultes infectés par le VIH-1. Invirase doit être administré uniquement en association avec le ritonavir et avec d'autres médicaments anti-rétroviraux.

Les effets des doses thérapeutique (1000/100 mg deux fois par jour) et supra-thérapeutique (1500/100 mg

.../...

deux fois par jour) d'Invirase/ritonavir sur l'espace QT ont été évalués dans une étude croisée (crossover) à 4 séquences de traitement, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo et comparateur actif (moxifloxacine 400 mg) chez des volontaires sains de sexe masculin ou féminin :

- Dans les bras à doses thérapeutique et supra-thérapeutique, respectivement 11% et 18% des sujets ont eu un QTcS\* entre 450 et 480 ms. Dans le groupe du comparateur actif (moxifloxacine), aucun sujet n'a eu de QTcS > 450 ms. Dans cette étude, aucun sujet n'a présenté d'allongement de l'espace QT > 500 ms ni de torsade de pointes.
- Un allongement de l'espace PR > 200 ms a été observé chez 40% et 47% des sujets recevant respectivement Invirase/ritonavir 1000/100 mg deux fois par jour ou 1500/100 mg deux fois par jour, ainsi que chez 3% des sujets dans le groupe du comparateur actif (moxifloxacine) et 5% dans le bras placebo.
- Des événements de type syncope/présyncope sont apparus à un taux plus élevé qu'attendu et ont été observés plus fréquemment sous traitement par Invirase/ritonavir.

**Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps : [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr), ou dans le dictionnaire Vidal).**

Pour toute question ou information complémentaire sur l'utilisation de Invirase, notre service d'Information Médicale et Pharmaceutique se tient à votre disposition au numéro suivant : **01.46.40.51.91**

Nous vous prions de croire, Cher Confrère, en l'assurance de toute notre considération.

**Sylvie Goulemot**  
*Pharmacien Responsable*  
N° 116201 - Section B

**Dr Jérôme d'Enfert**  
*Directeur Médical*

\* espace QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque spécifique de l'étude sur la base des données individuelles des sujets (les résultats ont été similaires selon que la formule de correction de Fredericia ou de Bazett a été utilisée)

**INVIRASE®** 500 mg comprimés pelliculés, **INVIRASE®** 200 mg gélules. **COMPOSITION : Comprimé pelliculé** : Un comprimé pelliculé d'Invirase contient 500 mg de saquinavir sous forme de mésilate de saquinavir. Comprimé pelliculé de forme ovale cylindrique biconvexe et de couleur allant de orange clair à orange gris ou marron et portant les gravures «SQV 500» sur une face et «ROCHE» sur l'autre face. **Excipient** : contient du lactose anhydre (38,5 mg). **Comprimé nu** : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, povidone, lactose (monohydraté), stéarate de magnésium. **Pelliculage** : hypromellose, dioxyde de titane (E171), talc, triacétate de glycérol, oxyde de fer jaune et rouge (E172). **Gélule** : Une gélule contient 200 mg de saquinavir sous forme de mésilate de saquinavir. Les gélules sont de couleur marron clair et vert, opaque avec sur chaque moitié de l'enveloppe de la gélule, la mention "ROCHE" ainsi que le code "0245". **Excipient** : contient du lactose anhydre (63,3 mg). **Contenu de la gélule** : Lactose (anhydre), Cellulose microcristalline, Polyvidone, Glycolate d'amidon sodique, Talc, Stéarate de magnésium. **Enveloppe de la gélule** : Gélatine, Oxydes de fer noir, rouge et jaune (E172), Indigotine (E132), Dioxyde de titane (E171). **Encre d'impression** : Dioxyde de titane (E 171), Gomme laque, Lécithine de soja, Diméticone. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** : Invirase est indiqué dans le traitement des patients adultes infectés par le VIH-1. Invirase doit être administré uniquement en association avec le ritonavir et avec d'autres médicaments antirétroviraux (voir Posologie et mode d'administration). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** : Le traitement par Invirase doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH. **Adultes et adolescents de plus de 16 ans : En association au ritonavir** : La posologie recommandée d'Invirase est de 1000 mg (2 comprimés pelliculés à 500 mg ou 5 gélules à 200 mg) deux fois par jour avec du ritonavir 100 mg deux fois par jour en association avec d'autres agents antirétroviraux. Les comprimés pelliculés ou gélules d'Invirase doivent être avalés tels quels, entiers, et pris en même temps que le ritonavir pendant ou après le repas (voir Propriétés pharmacocinétiques). **Insuffisance rénale** : Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée. Une surveillance s'impose chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (voir Mises en garde et précautions d'emploi). **Insuffisance hépatique** : Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire chez les patients infectés par le VIH ayant une insuffisance hépatique légère. Sur la base de données limitées, aucun ajustement de posologie ne semble justifié pour les patients ayant une insuffisance hépatique modérée. Il est recommandé de surveiller attentivement la tolérance (y compris les signes d'arythmie cardiaque) et la réponse virologique, en raison d'une variabilité de l'exposition au produit plus importante dans cette population. Invirase/ritonavir est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique décompensée (voir Contre indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **Enfants âgés de moins de 16 ans et adultes âgés de plus de 60 ans** : L'expérience d'Invirase chez les enfants âgés de moins de 16 ans et les adultes âgés de plus de 60 ans est limitée. Chez les enfants, comme chez les adultes, Invirase doit être administré uniquement en association au ritonavir. **CONTRE-INDICATIONS** : Invirase est contre-indiqué chez les patients ayant : une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, une maladie hépatique décompensée (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi), un allongement congénital ou acquis (documenté) de l'espace QT, des déséquilibres des électrolytes, en particulier une hypokaliémie non corrigée, une bradycardie cliniquement pertinente, une insuffisance cardiaque cliniquement pertinente avec une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, des antécédents d'arythmies symptomatiques, un traitement concomitant par l'un des médicaments suivants, qui peuvent interagir avec Invirase et aboutir à des effets indésirables potentiellement mortels (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, Interactions, Effets indésirables) : médicaments qui allongent l'espace QT et/ou PR (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Interactions) - le midazolam administré par voie orale (pour la mise en garde concernant le midazolam administré par voie parentérale, voir Interactions), le triazolam (entraînant potentiellement une sédation prolongée ou accrue, une dépression respiratoire) - la simvastatine, la lovastatine (augmentation du risque de myopathie dont les rhabdomyolyses) - les alcaloïdes de l'ergot de seigle (comme : l'ergotamine, la dihydroergotamine, l'ergonovine et la méthylegonovine) (entraînant potentiellement un ergotisme aigu) - la rifampicine (risque de toxicité hépatocellulaire sévère) (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, Interactions et Effets indésirables). **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Considérations à prendre en compte lors de l'initiation du traitement par Invirase** : Invirase ne doit pas être donné comme unique inhibiteur de protéase. Invirase doit seulement être donné en association au ritonavir (voir Posologie et mode d'administration). Les patients doivent être informés que le saquinavir n'est pas un traitement curatif de l'infection par le VIH, et qu'ils peuvent donc continuer à présenter des maladies associées aux stades avancés de cette infection, notamment des infections opportunistes. Les patients doivent également savoir qu'ils peuvent ressentir les effets indésirables des autres médicaments administrés en association. **Maladie hépatique** : la tolérance et l'efficacité du saquinavir/ritonavir n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique, c'est pourquoi le saquinavir/ritonavir doit être utilisé avec précaution dans cette population de patients. Invirase/ritonavir est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique décompensée (voir Contre indications). Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des événements indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces médicaments. Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé. Sur la base de données limitées, aucun ajustement de posologie ne semble justifié pour les patients ayant une insuffisance hépatique modérée. Il est recommandé de surveiller attentivement la tolérance (y compris les signes d'arythmie cardiaque) et la réponse virologique, en raison d'une variabilité de l'exposition au produit plus importante dans cette population (voir Mises en garde et précautions d'emploi et Propriété pharmacocinétiques). Des cas d'aggravation d'un dysfonctionnement hépatique chronique, incluant une hypertension portale, ont été rapportés chez des patients présentant une hépatite B ou C, une cirrhose ou d'autres anomalies hépatiques sous-jacentes. **Insuffisance rénale** : la clairance rénale est une voie accessoire d'élimination du saquinavir, la principale voie de métabolisation et d'excrétion étant hépatique. Ainsi, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie initiale chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale. Cependant, les patients présentant une insuffisance rénale sévère n'ayant pas été inclus dans les études cliniques, la prudence est de rigueur lors de l'utilisation de saquinavir/ritonavir chez de tels patients. **Patients présentant une diarrhée chronique ou une malabsorption** : aucune information sur le saquinavir «boosté» par le ritonavir et seulement des informations limitées sur le saquinavir non «boosté» par le ritonavir sont disponibles quant à la tolérance et l'efficacité chez des patients souffrant de diarrhée chronique ou de malabsorption. Il n'a pas été déterminé si les patients présentant de tels troubles pouvaient avoir des concentrations plasmatiques infra-thérapeutiques de saquinavir. **Enfants âgés de moins de 16 ans et adultes âgés de plus de 60 ans** : l'expérience d'Invirase chez les enfants âgés de moins de 16 ans et les adultes âgés de plus de 60 ans est limitée. Chez les enfants, comme chez les adultes, Invirase doit être administré uniquement en association au ritonavir. **Intolérance au lactose** : les comprimés pelliculés et gélules d'Invirase contiennent du lactose. Les patients atteints de rares problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, d'une déficience en Lapp lactase ou d'une malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament. **Patients hémophiles** : des cas d'augmentation de saignements comprenant des hématomes cutanés spontanés et des hémarthroses ont été signalés chez les patients hémophiles de type A et B traités avec les inhibiteurs de protéase. Une quantité supplémentaire de facteur VIII a été donnée chez certains patients. Dans plus de la moitié des cas rapportés, il a été possible de poursuivre le traitement avec les inhibiteurs de protéase ou de le reprendre s'il avait été interrompu. Une relation causale a été évoquée, bien que le mécanisme d'action n'ait pas été élucidé. Les patients hémophiles doivent, par conséquent, être informés de la possibilité d'une augmentation des saignements. **Diabète et hyperglycémie** : de nouveaux cas de diabète, d'hyperglycémie ou d'aggravation d'un diabète existant ont été rapportés chez des patients traités par inhibiteurs de la protéase. Chez certains de ces patients, l'hyperglycémie était sévère et parfois accompagnée d'une acido-cétose. De nombreux patients présentaient des pathologies associées, dont certaines ont nécessité un traitement pouvant entraîner la survenue d'un diabète ou d'une hyperglycémie. **Lipodystrophie** : les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés, chez les patients infectés par le VIH, à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie). Les conséquences à long terme de ces événements ne sont actuellement pas connues. Le mécanisme à l'origine de ces anomalies n'est pas complètement élucidé. L'hypothèse d'une relation entre lipomatose viscérale et IP d'une part, et lipotrophie et inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) d'autre part, a été émise. Le risque de lipodystrophie est majoré par des facteurs individuels tels qu'un âge plus avancé et par des facteurs liés au traitement, tels qu'une plus longue durée de traitement antirétroviral avec les anomalies métaboliques qui lui sont associés. L'examen clinique doit comporter une évaluation des signes physiques de redistribution des graisses. Une attention particulière devra être portée aux dosages effectués à jeun des lipides plasmatiques et de la glycémie. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en clinique de manière appropriée (voir Effets indésirables). **Ostéonécrose** : l'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), cependant des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir. **Syndrome de Restauration Immunitaire** : chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomegalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis carinii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. **Anomalies de la conduction cardiaque et de la repolarisation** : Des allongements dose-dépendants des espaces QT et PR ont été observés chez des volontaires sains recevant Invirase «boosté» par le ritonavir (voir Propriétés pharmacodynamiques). Le degré de l'allongement des espaces QT et PR peut augmenter avec des concentrations croissantes de saquinavir. En conséquence, la dose recommandée d'Invirase/ritonavir ne doit pas être dépassée, et les autres médicaments connus pour augmenter la concentration plasmatique d'Invirase «boosté» par le ritonavir doivent être utilisés avec prudence. L'utilisation concomitante d'Invirase «boosté» par le ritonavir avec d'autres médicaments qui allongent l'espace QT et/ou PR est contre-indiquée (voir Contre indications). Il se peut que les femmes et les patients âgés soient plus sensibles aux effets du produit sur l'espace QT et/ou PR. Les patients commençant un traitement par Invirase «boosté» par le ritonavir doivent être avertis du risque arythmogène associé à l'allongement de l'espace QT et PR, et du fait qu'ils doivent signaler à leur médecin tout signe ou symptôme pouvant laisser soupçonner une arythmie cardiaque (palpitations, malaise, syncope). Un contrôle des électrocardiogrammes doit être envisagé, avant l'instauration du traitement et pendant le suivi, notamment, chez les patients prenant également des médicaments connus pour augmenter l'exposition au saquinavir (voir Interactions). Si des signes ou symptômes suggérant une arythmie cardiaque se produisent, une surveillance continue de l'ECG doit être faite. Invirase «boosté» par le ritonavir doit être arrêté si des arythmies sont démontrées, ou si un allongement de l'espace QT ou PR se produit. **Interaction avec le ritonavir** : la posologie recommandée d'Invirase et de ritonavir est de 1000/100 mg deux fois par jour. On a pu montrer que des posologies plus élevées de ritonavir sont associées à une augmentation de l'incidence des événements indésirables. La co-administration de saquinavir et de ritonavir a entraîné des événements indésirables graves, principalement des acido-cétoses diabétiques et des troubles hépatiques,

particulièrement chez les patients présentant une maladie hépatique pré-existante. **Interaction avec le tipranavir** : l'administration concomitante de saquinavir boosté et de tipranavir co-administré avec des faibles doses de ritonavir dans un protocole de "double boost" a entraîné une décroissance significative des concentrations plasmatiques de saquinavir (voir Interactions). C'est pourquoi l'administration concomitante de saquinavir boosté et de tipranavir co-administré avec des faibles doses de ritonavir n'est pas recommandée. **Interaction avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase** : une attitude de prudence est recommandée lorsque qu'Invirase/ritonavir est administré en association avec l'atorvastatine, métabolisé à un degré moindre par le CYP3A. Dans ce cas, une réduction de la posologie de l'atorvastatine doit être considérée. Si un traitement par un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase est indiqué, l'utilisation de la pravastatine ou de la fluvastatine est recommandée (voir Interactions). **Contraceptifs oraux** : les concentrations d'éthinyl-estradiol peuvent être diminuées en cas de coadministration avec Invirase/ritonavir, c'est pourquoi des méthodes contraceptives alternatives ou supplémentaires doivent être utilisées en cas de coadministration avec des contraceptifs oraux à base d'œstrogènes (voir Interactions). **Glucocorticoïdes** : l'utilisation concomitante de saquinavir et de fluticasone, ou d'autres glucocorticoïdes métabolisés par le CYP3A4, n'est pas recommandée, à moins que le bénéfice attendu pour le patient ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie, tels qu'un syndrome de Cushing ou une inhibition de la fonction surrénalienne (voir Interactions). **Interaction avec l'efavirenz** : on a montré que l'association du saquinavir et du ritonavir avec l'efavirenz était associée à un risque accru de toxicité hépatique ; une surveillance de la fonction hépatique doit être réalisée lorsque le saquinavir et le ritonavir sont coadministrés avec l'efavirenz. Aucune modification cliniquement significative des concentrations de saquinavir ou de l'efavirenz n'a été observée lors d'études chez le volontaire sain ou le patient séropositif au VIH (voir Interactions). **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTION** : La plupart des études d'interactions médicamenteuses avec le saquinavir ont été conduites avec Invirase non «boosté» par le ritonavir ou du saquinavir sous forme de capsules molles (Fortovase) non «boosté» par le ritonavir. Un nombre limité d'études a été conduit avec Invirase «boosté» au ritonavir ou avec du saquinavir sous forme de capsules molles «boosté» au ritonavir. Les résultats des études d'interaction réalisées avec du saquinavir non «boosté» par le ritonavir peuvent ne pas être représentatifs des effets observés avec un traitement au saquinavir/ritonavir. De plus les résultats observés avec du saquinavir sous forme de capsules molles ne sont pas forcément prédictifs de l'importance de ces interactions avec Invirase/ritonavir. Le saquinavir est métabolisé par le cytochrome P450, l'isoenzyme CYP3A4 étant responsable de 90% de ce métabolisme hépatique. De plus, des études *in vitro* ont montré que le saquinavir était un substrat et un inhibiteur de la P-glycoprotéine (P-gp). Par conséquent, les médicaments qui utilisent cette voie métabolique ou qui modifient l'activité du CYP3A4 et/ou de la P-gp peuvent modifier la pharmacocinétique du saquinavir (voir «Autres interactions potentielles»). De même, le saquinavir peut également modifier la pharmacocinétique d'autres médicaments substrats du CYP3A4 ou de la P-gp. Le ritonavir peut jouer sur la pharmacocinétique des autres médicaments car c'est un puissant inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp. En conséquence, lorsque le saquinavir est administré de façon concomitante avec le ritonavir, les effets potentiels du ritonavir sur les autres médicaments doivent être pris en compte (se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de Norvir). Se basant sur l'observation d'allongements, dose-dépendants, des espaces QT et PR chez des volontaires sains recevant Invirase/ritonavir (voir Contre indications, Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques), des effets additifs sur l'allongement de l'espace QT ou PR peuvent se produire du fait d'interaction médicamenteuse. En conséquence, l'utilisation concomitante d'Invirase boosté par le ritonavir avec d'autres médicaments qui allongent l'espace QT et/ou PR est contre-indiquée. L'association d'Invirase/ritonavir avec des médicaments connus pour augmenter la concentration plasmatique du saquinavir n'est pas recommandée et doit être évitée si d'autres alternatives thérapeutiques sont disponibles. S'il est néanmoins jugé que le bénéfice d'une telle utilisation concomitante est supérieur au risque, alors une prudence particulière est recommandée (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ; pour des informations sur chaque médicament individuellement, voir le tableau 1).

**Tableau 1 : Interactions et doses recommandées avec d'autres médicaments :**

Médicament par classe thérapeutique (dose d'Invirase utilisé dans les études)	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>Médicaments antirétroviraux : Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)</b>		
- Zalcitabine et/ou Zidovudine (saquinavir/ritonavir)	- Aucune étude d'interaction pharmacocinétique n'a été conduite. Une interaction avec la zalcitabine est peu probable car ce médicament a des voies de métabolisme et d'excrétion différentes. Pour la zidovudine (200 mg toutes les 8 heures) une diminution de 25% de l'ASC a été rapportée en association avec le ritonavir (300 mg toutes les 6 heures). La pharmacocinétique du ritonavir est restée inchangée.	- Aucune adaptation posologique n'est requise.
- Zalcitabine et/ou zidovudine (saquinavir non «boosté»)	- Saquinavir ↔ Zalcitabine ↔ Zidovudine ↔	
Didanosine dose unique de 400 mg (saquinavir/ritonavir 1600/100 mg une fois par jour)	ASC Saquinavir ↓ 30% Cmax Saquinavir ↓ 25% Cmin Saquinavir ↔	Aucune adaptation posologique n'est requise.
Fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg une fois par jour (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg deux fois par jour)	ASC Saquinavir ↓ 1% Cmax Saquinavir ↓ 7% Cmin Saquinavir ↔	Aucune adaptation posologique n'est requise.
<b>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)</b>		
- Delavirdine (saquinavir/ritonavir)	L'interaction avec Invirase/ritonavir n'a pas été étudiée.	
- Delavirdine (saquinavir non «boosté»)	ASC Saquinavir ↑ 348%. Les données actuelles de cette association sont limitées quant à la tolérance et inexistantes quant à l'efficacité. Dans une petite étude préliminaire, une augmentation des enzymes hépatiques a été observée chez 13% des sujets pendant les premières semaines de traitement par l'association delavirdine-saquinavir (6% de grade 3 ou 4).	- Les modifications hépato-cellulaires doivent être surveillées fréquemment si cette association est prescrite.
<b>Médicaments antirétroviraux : Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)</b>		
Efavirenz 600 mg une fois par jour (saquinavir/ritonavir 1600/200 mg une fois par jour, ou saquinavir/ritonavir 1000/100 mg deux fois par jour, ou saquinavir/ritonavir 1200/100 mg une fois par jour)	Saquinavir ↔ Efavirenz ↔	Aucune adaptation posologique n'est requise.
- Nevirapine (saquinavir/ritonavir)	- L'interaction avec Invirase/ritonavir n'a pas été étudiée.	
-Nevirapine (saquinavir non «boosté»)	- ASC Saquinavir ↓ 24% ASC Nevirapine ↔	- Aucune adaptation posologique n'est requise.

↓ diminué, ↑ augmenté, ↔ inchangé, ↑↑ nettement augmenté.

Suite du tableau page suivante

Médicament par classe thérapeutique (dose d'Invirose utilisé dans les études)	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>Inhibiteurs de la protéase du VIH (IP)</b>		
Atazanavir 300 mg une fois par jour (saquinavir/ritonavir 1600/100 mg une fois par jour)	ASC Saquinavir ↑ 60% Cmax Saquinavir ↑ 42% ASC Ritonavir ↑ 41% Cmax Ritonavir ↑ 34% Atazanavir ↔ Aucune donnée clinique disponible pour l'association de saquinavir/ritonavir 1000/100 mg deux fois par jour et d'atazanavir.	En raison du risque potentiel d'arythmie cardiaque pouvant mettre en jeu le pronostic vital, l'atazanavir est contre-indiqué avec Invirose/ritonavir (voir Contre indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
Fosamprenavir 700 mg deux fois par jour (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg deux fois par jour)	ASC Saquinavir ↓ 15% Cmax Saquinavir ↓ 9% Cmin Saquinavir ↓ 24% (reste au dessus du seuil des concentrations efficaces)	Aucune adaptation posologique n'est requise pour Invirose/ritonavir.
- Indinavir (saquinavir/ritonavir)	- Le ritonavir à faibles doses augmente les concentrations d'indinavir	Une augmentation de la concentration d'indinavir peut entraîner une lithiase rénale.
- Indinavir 800 mg trois fois par jour (dose unique de saquinavir 600-1200 mg)	- ASC saquinavir ↑ 4,6-72 fois Indinavir ↔ Aucune donnée de tolérance ou d'efficacité concernant l'utilisation de cette association ne sont disponibles. Les posologies recommandées pour cette association n'ont pas été établies.	
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour (saquinavir 1000 mg deux fois par jour en association avec 2 ou 3 INTI)	Saquinavir ↔ Ritonavir ↓ (efficacité en tant qu'agent boosteur non modifiée). Lopinavir ↔ (basé sur une comparaison historique avec le lopinavir non «boosté»).	En raison du risque potentiel d'arythmie cardiaque pouvant mettre en jeu le pronostic vital, le lopinavir/ritonavir est contre-indiqué avec Invirose/ritonavir (voir Contre indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
- Nelfinavir 1250 mg deux fois par jour (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg deux fois par jour)	- ASC Saquinavir ↑ 13% (IC 90% : ↓ 27 - ↑ 74) - Cmax Saquinavir ↑ 9% (IC 90% : ↓ 27 - ↑ 61) - ASC Nelfinavir ↓ 6% (IC 90% : ↓ 28 - ↑ 22) - Cmax Nelfinavir ↓ 5% (IC 90% : ↓ 23 - ↑ 16)	L'association n'est pas recommandée.
- Nelfinavir 750 mg trois fois par jour (saquinavir 1200 mg trois fois par jour non «boosté»)	- ASC Saquinavir ↑ 392% - Cmax Saquinavir ↑ 179% - ASC Nelfinavir ↑ 18% - Cmax Nelfinavir ↔	- Une quadrithérapie associant du saquinavir sous forme de capsules molles, du nelfinavir et deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse a donné une réponse plus durable (prolongation de la durée avant échec virologique) qu'une trithérapie avec un seul inhibiteur de la protéase. L'administration concomitante du nelfinavir et de capsules molles de saquinavir s'est accompagnée d'une augmentation modérée de l'incidence des diarrhées.
Ritonavir 100 mg deux fois par jour (saquinavir 1000 mg deux fois par jour)	Saquinavir ↑ Ritonavir ↔ Chez les patients infectés par le VIH, Invirose ou saquinavir sous forme de capsules molles en association avec le ritonavir à des posologies de 1000/100 mg deux fois par jour permet d'obtenir une exposition systémique au saquinavir sur 24 heures similaire ou supérieure à celle obtenue avec du saquinavir sous forme de capsules molles à la posologie de 1200 mg trois fois par jour (voir Propriétés pharmacocinétiques).	Ceci est le schéma d'association approuvé. Aucune adaptation posologique n'est requise.
Tipranavir/ritonavir (saquinavir/ritonavir)	Cmin Saquinavir ↓ 78% Association thérapeutique d'un double «boost» d'inhibiteurs de la protéase chez des patients adultes séropositifs au VIH multi-traités.	L'administration concomitante de tipranavir/co-administré avec de faibles doses de ritonavir et de saquinavir/ritonavir n'est pas recommandée. Si cette association est jugée nécessaire, un suivi des concentrations plasmatiques de saquinavir est fortement recommandé.
<b>Inhibiteur de fusion du VIH</b>		
Enfuvirtide (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg deux fois par jour)	Saquinavir ↔ Enfuvirtide ↔ Aucune interaction cliniquement significative n'a été notée.	Aucune adaptation posologique n'est requise.
<b>Autres médicaments : Anti-arythmiques</b>		
Bépridil Lidocaïne (voie systémique) Quinidine Hydroquinidine (saquinavir/ritonavir)	Les concentrations de bépridil, lidocaïne (voie systémique), quinidine ou hydroquinidine peuvent être augmentées lorsqu'ils sont co-administrés avec Invirose/ritonavir.	En raison du risque potentiel d'arythmie cardiaque pouvant mettre en jeu le pronostic vital, le bépridil, la lidocaïne (voie systémique), la quinidine et l'hydroquinidine sont contre-indiqués avec Invirose/ritonavir (voir Contre indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

↓ diminué, ↑ augmenté, ↔ inchangé, ↑↑ nettement augmenté.

Suite du tableau page suivante

Médicament par classe thérapeutique (dose d'Invirase utilisé dans les études)	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Amiodarone Flécaïnide Propafénone (saquinavir/ritonavir)	Les concentrations d'amiodarone, flécaïnide ou propafénone peuvent être augmentées en cas de co-administration avec Invirase/ritonavir.	En raison du risque potentiel d'arythmie cardiaque pouvant mettre en jeu le pronostic vital, l'amiodarone, la flécaïnide et la propafénone sont contre-indiquées avec saquinavir /ritonavir (voir Contre indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
Dofétilide (saquinavir/ritonavir)	Bien qu'aucune étude spécifique n'ait été conduite, la coadministration d'Invirase/ritonavir avec des médicaments principalement métabolisés par le CYP3A4 peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments.	En raison du risque potentiel d'arythmie cardiaque pouvant mettre en jeu le pronostic vital, le dofétilide est contre-indiqué avec Invirase/ritonavir (voir Contre indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)
Ibutilide Sotalol (saquinavir/ritonavir)		En raison du risque potentiel d'arythmie cardiaque pouvant mettre en jeu le pronostic vital, l'ibutilide et le sotalol sont contre-indiqués avec Invirase/ritonavir (voir Contre indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
<b>Anticoagulants</b>		
Warfarine (saquinavir/ritonavir)	Les concentrations de warfarine peuvent être modifiées.	Il est recommandé de surveiller l'INR (international normalised ratio).
Anticonvulsivants		
- Carbamazépine Phénobarbital Phénytoïne (saquinavir/ritonavir)	- L'interaction avec Invirase/ritonavir n'a pas été étudiée.	
- Carbamazépine Phénobarbital Phénytoïne (saquinavir non «boosté»)	- Ces médicaments sont des inducteurs du CYP3A4 et peuvent diminuer les concentrations de saquinavir.	
<b>Antidépresseurs</b>		
Antidépresseurs tricycliques (comme l'amitriptyline, l'imipramine) (saquinavir/ritonavir)	Invirase/ritonavir peut augmenter les concentrations des antidépresseurs tricycliques.	En raison du risque potentiel d'arythmie cardiaque pouvant mettre en jeu le pronostic vital, les antidépresseurs tricycliques sont contre-indiqués avec Invirase/ritonavir (voir Contre indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
- Néfazodone (saquinavir/ritonavir)	- L'interaction avec Invirase/ritonavir n'a pas été évaluée.	
- Néfazodone (saquinavir non «boosté»)	- Néfazodone est un inhibiteur du CYP3A4. Elle peut augmenter les concentrations de saquinavir.	L'association n'est pas recommandée.
Trazodone (ritonavir)	Les concentrations plasmatiques de trazodone peuvent augmenter. Des effets indésirables tels que nausée, vertige, hypotension et syncope ont été observés à la suite de la co-administration de trazodone et de ritonavir.	En raison du risque potentiel d'arythmie cardiaque pouvant mettre en jeu le pronostic vital, la trazodone est contre-indiquée avec Invirase/ritonavir (voir Contre indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
<b>Antihistaminiques</b>		
Terfénadine, astémizole (saquinavir/ritonavir)	ASC Terfénadine ↑, associé à un allongement de l'espace QT. Une interaction similaire avec astémizole est probable.	Terfénadine et astémizole sont contre-indiquées chez les patients recevant du saquinavir «boosté» ou non «boosté». (voir Contre indications).
Mizolastine (saquinavir/ritonavir)		En raison du risque potentiel d'arythmie cardiaque pouvant mettre en jeu le pronostic vital, la mizolastine est contre-indiquée avec Invirase/ritonavir (voir Contre indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
<b>Anti-infectieux</b>		
- Clarithromycine (saquinavir/ritonavir)	- L'interaction avec Invirase/ritonavir n'a pas été étudiée.	
- Clarithromycine 500 mg deux fois par jour (saquinavir 1200 mg trois fois par jour non «boosté»)	- ASC Saquinavir ↔ 177% Cmax Saquinavir ↔ 187% ASC Clarithromycine ↔ 40% Cmax Clarithromycine ↔ 40%	En raison du risque potentiel d'arythmie cardiaque pouvant mettre en jeu le pronostic vital, la clarithromycine est contre-indiquée avec Invirase/ritonavir (voir Contre indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Médicament par classe thérapeutique (dose d'Invriase utilisé dans les études)	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
- Erythromycine (saquinavir/ritonavir)	- L'interaction avec Invriase/ritonavir n'a pas été étudiée.	En raison du risque potentiel d'arythmie cardiaque pouvant mettre en jeu le pronostic vital, l'érythromycine est contre-indiquée avec Invriase/ritonavir (voir Contre indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
- Erythromycine 250 mg quatre fois par jour (saquinavir 1200 mg trois fois par jour non «boosté»)	- ASC Saquinavir ↑ 99% Cmax Saquinavir ↑ 106%	- Aucune adaptation posologique n'est requise.
- Antibiotiques du type de la streptogramine (saquinavir/ritonavir)	- L'interaction avec Invriase/ritonavir n'a pas été étudiée.	
- Antibiotiques du type de la streptogramine (saquinavir non «boosté»)	- Les antibiotiques du type de la streptogramine tels que la quinupristine/dalfopristine inhibent le CYP3A4. Les concentrations de saquinavir peuvent être augmentées.	- Une surveillance de la toxicité du saquinavir est recommandée.
- Halofantrine Pentamidine Sparfloxacine (saquinavir/ritonavir)		En raison du risque potentiel d'arythmie cardiaque pouvant mettre en jeu le pronostic vital, l'halofantrine, la pentamidine et la sparfloxacine sont contre-indiquées avec Invriase/ritonavir (voir Contre indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

### Antifongiques

Kétoconazole 200 mg une fois par jour (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg deux fois par jour)	ASC Saquinavir ↔ Cmax Saquinavir ↔ ASC Ritonavir ↔ Cmax Ritonavir ↔ ASC Ketoconazole ↑ 168% (IC 90% : 146%-193%) Cmax Ketoconazole ↑ 45% (IC 90% : 32%-59%)	Aucune adaptation posologique n'est requise lorsque saquinavir/ritonavir est associé avec le kétoconazole à une dose n'excédant pas 200 mg par jour. Des doses élevées de kétoconazole (> 200 mg par jour) ne sont pas recommandées.
- Itraconazole (saquinavir/ritonavir)	- L'interaction avec Invriase/ritonavir n'a pas été étudiée.	
- Itraconazole (saquinavir non «boosté»)	- L'itraconazole est un inhibiteur moyennement puissant du CYP 3A4. Une interaction est possible.	Une surveillance de la toxicité du saquinavir est recommandée.
Fluconazole/miconazole (saquinavir/ritonavir)	L'interaction avec Invriase/ritonavir n'a pas été étudiée.	

### Antimycobactériens

Rifampicine 600 mg une fois par jour (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg deux fois par jour)	Dans une étude clinique 11 des 17 volontaires sains (65%) ont développé, après 1 à 5 jours de co-administration, une toxicité hépatocellulaire sévère avec une augmentation des transaminases de plus de 20 fois par rapport à la limite supérieure de la normale.	La rifampicine est contre-indiquée chez les patients prenant Invriase/ritonavir (voir Contre indications).
Rifabutine 150 mg tous les trois jours (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg deux fois par jour)	ASC0-12 Saquinavir ↓ 13% (IC 90% : 31 ↓ - 9 ↑) Cmax Saquinavir ↓ 15% (IC 90% : 32 ↓ - 7 ↑) ASC0-12 Ritonavir ↔ (IC 90% : 10 ↓ - 9 ↑) Cmax Ritonavir ↔ (IC 90% : 8 ↓ - 7 ↑) Fraction active de la rifabutine* ASC0-72 ↑ 134% (IC 90% : 109% - 162%) Fraction active de la rifabutine* Cmax ↑ 130% (IC 90% : 98% - 167%) Rifabutine ASC0-72 ↑ 53% (IC 90% : 36% - 73%) Cmax Rifabutine ↑ 86% (IC 90% : 57% - 119%) * Rifabutine + métabolite 25-O-désacétyl rifabutine	Aucun ajustement de la dose de saquinavir/ritonavir 1000/100 mg deux fois par jour n'est nécessaire si Invriase boosté par le ritonavir est administré en association avec la rifabutine.
Rifabutine 150 mg tous les quatre jours (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg deux fois par jour)	Fraction active de la rifabutine* ASC0-96 ↑ 60% (IC 90% : 43% - 79%) Fraction active de la rifabutine* Cmax ↑ 111% (IC 90% : 75% - 153%) Rifabutine ASC0-96 ↔ (IC 90% : 10 ↓ - 13 ↑) Cmax Rifabutine ↑ 68% (IC 90% : 38% - 105%) * Rifabutine + métabolite 25-O-désacétyl rifabutine	La posologie recommandée de rifabutine est de 150 mg deux fois par semaine à jours fixes (par exemple les lundis et jeudis), avec une dose d'Invriase/ritonavir inchangée (1000/100 mg deux fois par jour).  Une surveillance de la neutropénie et des taux d'enzymes hépatiques est recommandée. Une diminution de la dose de rifabutine à 150 mg tous les quatre jours peut être justifiée en cas de neutropénie marquée.

↓ diminué, ↑ augmenté, ↔ inchangé, ↑↑ nettement augmenté.

Suite du tableau page suivante

Médicament par classe thérapeutique (dose d'Invriase utilisé dans les études)	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>Benzodiazépines</b>		
Midazolam 7,5 mg dose orale unique (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg deux fois par jour)	ASC Midazolam ↑ 12,4 fois Cmax Midazolam ↑ 4,3 fois t1/2 Midazolam ↑ de 4,7 à 14,9 heures. Aucune donnée n'est disponible concernant l'administration concomitante de saquinavir boosté par le ritonavir et de midazolam administré par voie intraveineuse. Des études de co-administration du midazolam administré par voie I.V. avec d'autres inhibiteurs du CYP3A suggèrent une possible augmentation de 3-4 fois des concentrations plasmatiques de midazolam.	L'administration concomitante d'Invriase/ritonavir et de midazolam administré par voie orale est contre-indiquée (voir Contre indications). La prudence s'impose lors de l'administration concomitante d'Invriase et de midazolam administré par voie parentérale. Si Invriase est co-administré avec du midazolam par voie parentérale, cela doit être réalisé dans une unité de soins intensifs ou dans une structure similaire permettant une surveillance clinique renforcée et des soins médicaux appropriés en cas de dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Un ajustement de la posologie doit être envisagé pour le midazolam, en particulier si plus d'une dose unique de midazolam est administrée.
Alprazolam Clorazépate Diazépam Flurazépam (saquinavir/ritonavir)	Les concentrations de ces médicaments peuvent être augmentées lorsqu'ils sont co-administrés avec Invriase/ritonavir.	Une surveillance attentive des effets de la sédation chez ces patients est recommandée, une diminution de la posologie de la benzodiazépine peut être nécessaire.
Triazolam (saquinavir/ritonavir)	Les concentrations de triazolam peuvent être augmentées en cas d'administration concomitante avec Invriase/ritonavir.	Contre-indiqué avec saquinavir/ritonavir du fait du risque potentiel de prolongation ou d'augmentation de la sédation ainsi que de dépression respiratoire (voir Contre indications).
<b>Inhibiteurs calciques</b>		
Félodipine, nifédipine, nicardipine, diltiazem, nimodipine, vérapamil, amlodipine, nisoldipine, isradipine (saquinavir/ritonavir)	Les concentrations de ces médicaments peuvent être augmentées lorsqu'ils sont co-administrés avec Invriase/ritonavir.	Une attitude de prudence et une surveillance clinique des patients sont recommandées.
<b>Corticostéroïdes</b>		
- Dexaméthasone (saquinavir/ritonavir)	- L'interaction avec Invriase/ritonavir n'a pas été étudiée.	
- Dexaméthasone (saquinavir non «boosté»)	- La dexaméthasone est un inducteur du CYP3A4. Elle peut diminuer les concentrations de saquinavir.	- Utiliser avec précaution, le saquinavir pouvant être moins efficace chez les patients prenant la dexaméthasone.
Propionate de fluticasone 50 mcg quatre fois par jour, voie nasale (ritonavir 100 mg deux fois par jour)	Propionate de fluticasone ↑ Cortisol endogène ↓ 86% (IC 90% : 82%-89%) Des effets plus importants sont attendus lorsque le propionate de fluticasone est inhalé. Des effets systémiques liés à la corticothérapie tels qu'un syndrome de Cushing ou une inhibition de la fonction surrénalienne ont été rapportés chez des patients recevant le ritonavir associé au propionate de fluticasone inhalé ou administré par voie nasale ; ces effets pourraient également survenir avec d'autres corticostéroïdes métabolisés par le CYP450 3A comme le budésonide.  Les effets d'une exposition systémique élevée à la fluticasone sur les taux plasmatiques de ritonavir ne sont pas encore connus.	L'administration concomitante du saquinavir «boosté» et du propionate de fluticasone et autres corticostéroïdes métabolisés par le CYP450 3A (comme le budésonide) n'est pas recommandée, à moins que le bénéfice attendu pour le patient ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Une réduction des doses de glucocorticoïdes ou le passage à un glucocorticoïde qui n'est pas un substrat du CYP3A4 (par exemple, la bécloéthasone) devra être envisagé et s'accompagner d'une surveillance étroite des effets locaux et systémiques. Lors de l'arrêt des glucocorticoïdes, la diminution progressive de la posologie devra être réalisée sur une période plus longue.
<b>Médicaments substrats de la glycoprotéine-P Glucosides digitaliques</b>		
Digoxine 0,5 mg dose unique (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg deux fois par jour)	ASC0-72 Digoxine ↑ 49% Cmax Digoxine ↓ 27% Les concentrations en digoxine peuvent varier au cours du temps. Des augmentations importantes des concentrations de digoxine sont possibles lorsque le traitement par saquinavir/ritonavir est débuté chez des patients déjà traités par la digoxine.	La prudence est recommandée lorsqu'Invriase/ritonavir est administré en association avec la digoxine. Les concentrations plasmatiques de digoxine doivent être surveillées et une diminution de la posologie de digoxine doit être envisagée si nécessaire.
<b>Antagonistes des récepteurs H2 à l'histamine</b>		
- Ranitidine (saquinavir/ritonavir) - Ranitidine (saquinavir non «boosté»)	- L'interaction avec Invriase/ritonavir n'a pas été étudiée. - ASC Saquinavir ↑ 67%	- L'augmentation ne devrait pas avoir de conséquence clinique. Aucun ajustement de dose de saquinavir n'est recommandé.

↓ diminué, ↑ augmenté, ↔ inchangé, ↑↑ nettement augmenté.

Suite du tableau page suivante

Médicament par classe thérapeutique (dose d'Invirase utilisé dans les études)	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase</b>		
Pravastatine Fluvastatine (saquinavir/ritonavir)	L'interaction n'a pas été étudiée. Le métabolisme de la pravastatine et de la fluvastatine ne dépendent pas du CYP3A4. Une interaction liée aux protéines de transport ne peut pas être exclue.	Interaction non connue. Si aucune alternative thérapeutique n'est possible, utiliser avec une surveillance attentive.
Simvastatine Lovastatine (saquinavir/ritonavir)	Simvastatine ↑↑ Lovastatine ↑↑ Les concentrations plasmatiques dépendent fortement du métabolisme du CYP3A4.	Des augmentations des concentrations de simvastatine et de lovastatine ont été associées à des rhabdomyolyses. Ces médicaments sont contre-indiqués avec Invirase/ritonavir (voir Contre indications).
Atorvastatine (saquinavir/ritonavir)	Atorvastatine est moins dépendante du CYP3A4 pour son métabolisme.	Lorsqu'elle est utilisée avec Invirase/ritonavir, la posologie la plus faible possible d'atorvastatine doit être administrée et le patient doit être attentivement surveillé en ce qui concerne les signes/symptômes de myopathie (faiblesse musculaire, douleur musculaire, élévation de la créatinine kinase plasmatique).
<b>Immunosuppresseurs</b>		
Ciclosporine Tacrolimus Rapamycine (saquinavir/ritonavir)	Les concentrations de ces médicaments augmentent plusieurs fois lorsqu'ils sont co-administrés avec Invirase/ritonavir.	Une surveillance attentive des concentrations thérapeutiques des immunosuppresseurs est nécessaire lorsqu'ils sont co-administrés avec Invirase/ritonavir.
<b>Analgésiques morphiniques</b>		
Méthadone 60-120 mg une fois par jour (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg deux fois par jour)	ASC Méthadone ↓ 19% (IC 90% : 9% à 29%) Aucun des 12 patients évalués n'a présenté de symptôme de sevrage.	En raison du risque potentiel d'arythmie cardiaque pouvant mettre en jeu le pronostic vital, la méthadone est contre-indiquée avec Invirase/ritonavir (voir Contre indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
<b>Neuroleptiques</b>		
Pimozide (saquinavir/ritonavir)	Les concentrations de pimozide peuvent être augmentées lorsqu'il est co-administré avec Invirase/ritonavir.	En raison du risque potentiel d'arythmie cardiaque pouvant mettre en jeu le pronostic vital, Invirase/ritonavir est contre-indiqué en association avec le pimozide (voir Contre indications).
Clozapine Halopéridol Mésoridazine Phénothiazines Sertindole Sultopride Thioridazine Ziprasidone (saquinavir/ritonavir)		En raison du risque potentiel d'arythmie cardiaque pouvant mettre en jeu le pronostic vital, la clozapine, l'halopéridol, la mésoridazine, les phénothiazines, le sertindole, le sultopride, la thioridazine, la ziprasidone sont contre-indiqués avec Invirase/ritonavir (voir Contre indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
<b>Contraceptifs oraux</b>		
Ethinyl-estradiol (saquinavir/ritonavir)	Les concentrations d'éthinyl-estradiol peuvent être diminuées lorsqu'elle est co-administrée avec Invirase/ritonavir.	Des méthodes contraceptives alternatives ou supplémentaires doivent être utilisées quand une contraception orale à base d'estrogènes est co-administrée.
<b>Inhibiteurs de la phosphodiésterase du type 5</b>		
- Sildénafil (saquinavir/ritonavir)	- L'interaction avec Invirase/ritonavir n'a pas été étudiée.	
- Sildénafil 100 mg (dose unique) (saquinavir non «boosté» 1200 mg trois fois par jour)	- Saquinavir ↔ Cmax Sildénafil ↑ 140% ASC Sildénafil ↓ 210% - Sildénafil est un substrat du CYP3A4.	En raison du risque potentiel d'arythmie cardiaque pouvant mettre en jeu le pronostic vital, le sildénafil est contre-indiqué avec Invirase/ritonavir (voir Contre indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
Vardénafil (saquinavir/ritonavir)	Les concentrations de vardénafil peuvent être augmentées lorsque Invirase/ritonavir est co-administré.	En raison du risque potentiel d'arythmie cardiaque pouvant mettre en jeu le pronostic vital, le vardénafil est contre-indiqué avec Invirase/ritonavir (voir Contre indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
Tadalafil (saquinavir/ritonavir)	Les concentrations de tadalafil peuvent être augmentées lorsque Invirase/ritonavir est co-administré.	En raison du risque potentiel d'arythmie cardiaque pouvant mettre en jeu le pronostic vital, le tadalafil est contre-indiqué avec Invirase/ritonavir (voir Contre indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
<b>Inhibiteurs de la pompe à protons</b>		
Oméprazole 40 mg une fois par jour (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg deux fois par jour)	ASC Saquinavir ↑ 82% (IC 90% : 44-131%) Cmax Saquinavir ↑ 75% (IC 90% : 38-123%) Ritonavir ↔	L'association n'est pas recommandée.

↓ diminué, ↑ augmenté, ↔ inchangé, ↑↑ nettement augmenté.

Suite du tableau page suivante

Médicament par classe thérapeutique (dose d'Invriase utilisé dans les études)	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Autres inhibiteurs de la pompe à protons (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg deux fois par jour)	Aucune donnée n'est disponible concernant l'administration d' Invriase/ritonavir en association avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons.	L'association n'est pas recommandée.
<b>Autres</b>		
Alcaloïdes de l'ergot de seigle (comme : l'ergotamine, la dihydroergotamine, l'ergonovine et la méthylergonovine) (saquinavir/ritonavir)	Invriase/ritonavir peut augmenter l'exposition aux alcaloïdes de l'ergot de seigle, et, en conséquence, augmenter le risque de survenue d'un ergotisme aigu.	L'utilisation concomitante d'Invriase/ritonavir et des alcaloïdes de l'ergot de seigle est contre-indiquée (voir Contre indications).
- Jus de pamplemousse (saquinavir/ritonavir)	- L'interaction avec Invriase/ritonavir n'a pas été étudiée.	
- Jus de pamplemousse (dose unique) (saquinavir non «boosté»)	- Saquinavir ↑ 50% (jus de pamplemousse non concentré) - Saquinavir ↑ 100% (jus de pamplemousse deux fois plus concentré)	- L'augmentation ne devrait pas avoir de conséquence clinique. Aucune adaptation posologique requise.
- Gélules contenant de l'ail (saquinavir/ritonavir)	- L'interaction avec Invriase/ritonavir n'a pas été étudiée.	
- Gélules contenant de l'ail (dose approximative équivalente à deux gousses d'ail de 4 g par jour) (saquinavir non «boosté» 1200 mg trois fois par jour)	- ASC Saquinavir ↓ 51% Concentrations moyennes résiduelles saquinavir ↓ 49% (8 heures après la prise) Cmax Saquinavir ↓ 54%.	- Les patients traités par saquinavir ne doivent pas prendre de gélules contenant de l'ail en raison du risque de diminution des concentrations plasmatiques, d'une perte d'efficacité virologique et d'une possible résistance à une ou plusieurs molécules du traitement antirétroviral.
- Millepertuis (Hypericum perforatum) (saquinavir/ritonavir)	- L'interaction avec Invriase/ritonavir n'a pas été étudiée.	
- Millepertuis (Hypericum perforatum) (saquinavir non «boosté»)	- Les concentrations plasmatiques de saquinavir peuvent être diminuées par l'utilisation concomitante de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (Hypericum perforatum). Ceci est dû à l'induction par le millepertuis d'enzymes métabolisant le médicament et/ou de protéines de transport.	Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis ne doivent pas être utilisées en même temps qu'Invriase. Si un patient prend déjà du millepertuis, arrêter la prise de millepertuis, contrôler la charge virale et si possible les concentrations de saquinavir. Les concentrations de saquinavir peuvent augmenter à l'arrêt du millepertuis et la dose de saquinavir peut nécessiter un ajustement. L'effet inducteur du millepertuis peut persister pendant au moins 2 semaines après l'arrêt du traitement.
<b>Autres interactions potentielles Médicaments substrats du CYP3A4</b>		
comme la dapsonne, le disopyramide, la quinidine, le fentanyl et l'alfentanyl (saquinavir non «boosté»)	Bien qu'aucune étude spécifique n'ait été conduite, la co-administration d'Invriase/ritonavir avec des médicaments principalement métabolisés par le CYP3A4 peuvent entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments.	En raison du risque potentiel d'arythmie cardiaque pouvant mettre en jeu le pronostic vital, ces médicaments sont contre-indiqués avec Invriase/ritonavir (voir Contre indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
<b>Médicaments de gastro-entérologie</b>		
Métoclopramide	On ignore si les médicaments qui réduisent le transit gastro-intestinal pourraient réduire les concentrations plasmatiques de saquinavir.	
Cisapride (saquinavir/ritonavir)	Bien qu'aucune étude spécifique n'ait été conduite, la co-administration d'Invriase/ritonavir avec des médicaments principalement métabolisés par le CYP3A4 peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments.	En raison du risque potentiel d'arythmie cardiaque pouvant mettre en jeu le pronostic vital, le cisapride est contre-indiqué avec Invriase/ritonavir (voir Contre indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
Diphémanil (saquinavir/ritonavir)		En raison du risque potentiel d'arythmie cardiaque pouvant mettre en jeu le pronostic vital, le diphémanil est contre-indiqué avec Invriase/ritonavir (voir Contre indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
<b>Vasodilatateurs périphériques</b>		
Vincamine i.v.		En raison du risque potentiel d'arythmie cardiaque pouvant mettre en jeu le pronostic vital, la vincamine est contre-indiquée avec Invriase/ritonavir (voir Contre indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

↓ diminué, ↑ augmenté, ↔ inchangé, ↑↑ nettement augmenté.

**FECONDITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT : Grossesse :** l'analyse des résultats des études chez l'animal ne révèle aucun effet nocif direct ou indirect sur le développement de l'embryon ou du fœtus, l'évolution de la gestation et le développement péri- et post-natal. L'expérience clinique chez la femme enceinte est limitée. Des malformations congénitales et d'autres troubles (sans malformations congénitales) ont rarement été rapportées chez la femme enceinte ayant reçu du saquinavir en association avec d'autres agents antirétroviraux. Cependant, les données disponibles sont insuffisantes et n'identifient pas de risques spécifiques pour l'enfant à naître. Le saquinavir ne doit être utilisé au cours de la grossesse que si les bénéfices attendus justifient les risques potentiels pour le fœtus (voir Données de sécurité précliniques). **Allaitement :** il n'existe pas de données animales ou cliniques sur le passage du saquinavir dans le lait maternel. Le risque de réactions indésirables au saquinavir chez l'enfant nourri au sein ne peut être évalué, et par conséquent il est préférable d'interrompre l'allaitement avant tout traitement par saquinavir. Il est

recommandé aux femmes infectées par le VIH de n'allaiter leur enfant sous aucun prétexte afin d'éviter la transmission du VIH. **EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES** : Invirase pourrait avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des étourdissements et de la fatigue ont été rapportés durant le traitement par Invirase. Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. **EFFETS INDÉSIRABLES** : Les événements indésirables suivants avec une relation de causalité au moins possible avec le saquinavir boosté au ritonavir (c'est-à-dire des réactions indésirables) ont été reportés très fréquemment : des nausées, des diarrhées, de la fatigue, des vomissements, des flatulences et des douleurs abdominales. Pour obtenir des recommandations complètes sur l'ajustement des doses ainsi que sur les réactions indésirables liées au ritonavir et aux autres médicaments utilisés en association avec le saquinavir, les prescripteurs doivent se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **Réactions indésirables issues des essais cliniques dans lesquels le saquinavir était «boosté» par le ritonavir**. Des données limitées sont issues de deux essais dans lesquels la tolérance du saquinavir sous forme de capsules molles (1000 mg deux fois par jour) utilisées en association avec de faibles doses de ritonavir (100 mg deux fois par jour) pendant au moins 48 semaines a été étudiée chez 311 patients. Les réactions indésirables de ces deux essais pivots sont résumées dans le tableau 2. Y figurent également les anomalies biologiques qui ont été observées avec les capsules molles de saquinavir en association au ritonavir (à la semaine 48).

**Tableau 2 : incidences des réactions indésirables et des anomalies biologiques issues des études MaxCmin1 et MaxCmin2 (très fréquent (≥ 10%) ; fréquent (≥ 1% et < 10%))**

Classe-Organe Fréquence de la réaction	Réactions indésirables	
	Grades 3&4	Tous grades
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i> Fréquent	Anémie	Anémie
<i>Affections du système immunitaire</i> Fréquent		Hypersensibilité
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i> Fréquent	Diabète sucré	Diabète sucré, anorexie, augmentation de l'appétit
<i>Affections psychiatriques</i> Fréquent		Diminution de la libido, troubles du sommeil
<i>Affections du système nerveux</i> Fréquent		Paresthésie, neuropathie périphérique, étourdissements, dysgueusie, céphalées
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i> Fréquent		Dyspnée
<i>Affections gastro-intestinales</i> Très fréquent Fréquent	Diarrhées, nausées vomissements	Diarrhées, nausées Vomissements, gêne abdominale, douleurs abdominales, douleurs abdominales hautes, constipation, sécheresse de la bouche, dyspepsie, éructation, flatulences, dessèchement des lèvres, selles molles.
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i> Fréquent	Lipodystrophie acquise	Lipodystrophie acquise, alopecie, sécheresse cutanée, eczéma, lipoatrophie, prurit, rash.
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i> Fréquent		Spasmes musculaires
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i> Fréquent	Fatigue	Asthénie, fatigue, accroissement du tissu adipeux, malaise
<i>Investigations</i> Très fréquent  Fréquent		Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, augmentation des lipoprotéines de basse densité, thrombopénie.  Hyperamylasémie, hyperbilirubinémie, augmentation de la créatinine sérique, diminution de l'hémoglobine, lymphopénie, leucopénie.

**Données de pharmacovigilance post-commercialisation avec le saquinavir** : Les effets indésirables graves et non graves issus de la notification spontanée (pour lesquels le saquinavir était utilisé comme unique inhibiteur de protéase ou était en association au ritonavir), non mentionnés auparavant à la rubrique Effets indésirables, et pour lesquels une relation de causalité au saquinavir ne peut être exclue, sont résumés ci-dessous. Ces données provenant d'un système de déclaration spontanée, la fréquence de ces réactions indésirables est inconnue. **Affections du système immunitaire** : réactions allergiques (hypersensibilité) **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : Diabète sucré ou hyperglycémie, parfois associé à une acidocétose (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **Lipodystrophie** : les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés, chez les patients infectés par le VIH, à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie), incluant une perte du tissu adipeux sous-cutané périphérique et facial, une augmentation de la masse grasse intra-abdominale et viscérale, une hypertrophie mammaire et une accumulation de la masse grasse au niveau rétro-cervical (bosse de bison). Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés à des anomalies métaboliques telles que des hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, résistance à l'insuline, hyperglycémie et hyperlactatémie (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **Affections du système nerveux** : somnolence, convulsions. **Affections vasculaires** : des cas d'augmentation de saignements comprenant des hématomes cutanés spontanés et des hémarthroses ont été rapportés chez des patients hémophiles de type A et B traités par inhibiteurs de la protéase (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **Affections hépatobiliaires** : hépatite. **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : une augmentation des CPK, des myalgies, des myosites, et rarement, des rhabdomyolyses ont été rapportées avec les inhibiteurs de la protéase, particulièrement en association avec les analogues nucléosidiques. Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **Affections du rein et des voies urinaires** : anomalie de la fonction rénale. Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **SURDOSAGE** : L'expérience de surdosage avec le saquinavir est limitée. Alors qu'un surdosage aigu ou chronique isolé en saquinavir n'a pas conduit à des complications majeures, en association avec d'autres inhibiteurs de la protéase, des symptômes et des signes de surdosage comme une faiblesse générale, fatigue, diarrhée, nausées, vomissements, chute de cheveux, sécheresse de la bouche, hyponatrémie, perte de poids et hypotension orthostatique ont été observés. Il n'y a pas d'antidote spécifique pour un surdosage en saquinavir. Le traitement d'un surdosage en saquinavir doit consister en des mesures générales de maintien des fonctions vitales, incluant la surveillance des signes vitaux et l'ECG, et la surveillance de l'état clinique du patient. Si nécessaire, la prévention d'une nouvelle absorption doit être envisagée. Puisque le saquinavir est fortement lié aux protéines, il est peu probable que la dialyse soit efficace pour éliminer de façon significative la substance active. **PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES** : Classe pharmaco-thérapeutique : agent antiviral, code ATC : J05AE01. **Mécanisme d'action** : la protéase du VIH est une enzyme virale essentielle nécessaire au clivage spécifique des polyprotéines virales gag et gag-pol. Le saquinavir inhibe de façon sélective la protéase du VIH, empêchant ainsi la formation de particules virales infectieuses matures. **Allongement des espaces QT et PR sur l'électrocardiogramme** : Les effets de doses thérapeutique (1000/100 mg deux fois par jour) et supra-thérapeutique (1500/100 mg deux fois par jour) d'Invirase/ritonavir sur l'espace QT ont été évalués dans un essai croisé à 4 séquences de traitement, en double aveugle, contrôlée versus placebo et comparateur actif (moxifloxacin 400 mg) chez des volontaires sains de sexe masculin ou féminin âgés de 18 à 55 ans (N = 59). A J3 du traitement, des mesures de l'ECG ont été faites sur une période de 20 heures.

Sur la base d'une précédente étude de pharmacocinétique en doses multiples sur 14 jours, il a été déterminé que J3 correspondait à l'exposition pharmacocinétique maximale. A J3, les valeurs moyennes de la Cmax avec les doses thérapeutique et supra-thérapeutique étaient respectivement environ 3 fois et 4 fois supérieures à la Cmax moyenne observée à l'état d'équilibre avec la dose thérapeutique administrée à des patients VIH. A J3, la limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95% de la différence moyenne maximum du QTcS corrigé à l'état initial (QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque spécifique de l'étude) était > 10 ms pour les deux groupes de traitement par Invirase «boosté» par le ritonavir comparé au placebo (voir les résultats dans le Tableau 3). La dose supra-thérapeutique d'Invirase/ritonavir a induit un effet plus important sur l'espace QT par rapport à la dose thérapeutique. Cependant il existe un niveau d'incertitude sur le fait que l'effet maximal ait été observé pour les doses testées. Dans les bras à doses thérapeutique et supra-thérapeutique, respectivement 11% et 18% des sujets ont eu un QTcS entre 450 et 480 ms. Il n'y a eu aucun allongement de l'espace QT > 500 ms et aucune torsade de pointes dans cette étude (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

**Tableau 3 : Moyenne maximum du ddQTcS (ms) à J3 pour la dose thérapeutique d'Invirase/ritonavir, la dose supra-thérapeutique d'Invirase/ritonavir et le comparateur actif moxifloxacine chez des volontaires sains :**

Traitement	Temps post-prise	Moyenne du ddQTcS	Erreur standard	Limite supérieure IC - 95% du ddQTcS
Invirase/ritonavir 1000/100 mg deux fois par jour	12 heures	18,86	1,91	22,01
Invirase/ritonavir 1500/100 mg deux fois par jour	20 heures	30,22	1,91	33,36
Moxifloxacine <sup>^</sup>	4 heures	12,18	1,93	15,36

<sup>t</sup> : Différence dérivée du QTcS corrigé à l'état initial avant traitement entre les bras avec traitement actif et placebo. <sup>^</sup> : 400 mg ont été administrés uniquement à J3. Remarque : le QTcS dans cette étude était QT/RR 0,319 pour les hommes et QT/RR 0,337 pour les femmes, ce qui est similaire à la correction de Fridericia (QTcF = QT/RR 0,333).

Dans cette étude, un allongement de l'espace PR > 200 ms a également été observé chez 40% et 47% des sujets recevant respectivement Invirase/ritonavir 1000/100 mg deux fois par jour ou 1500/100 mg deux fois par jour à J3. Trois (3) % des sujets du bras avec le comparateur actif moxifloxacine et 5% du bras placebo ont présenté un allongement de l'espace PR > 200 ms. La moyenne maximum des modifications de l'espace PR par rapport à la valeur à l'état initial avant traitement a été de 25 ms et de 34 ms dans les deux groupes traités respectivement par Invirase «boosté» par le ritonavir à 1000/100 mg deux fois par jour et 1500/100 mg deux fois par jour (voir également Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Des événements de type malaise/ syncope ont été observés à un taux plus élevé qu'attendu et ont été plus fréquents sous traitement par saquinavir (11 sur 13). L'extrapolation de ces données issues d'une étude chez des volontaires sains à l'utilisation d'Invirase/ritonavir chez des patients infectés par le VIH n'est pas établie, cependant l'utilisation de doses d'Invirase/ritonavir de plus de 1000/100 mg deux fois par jour doit être évitée. **Activité antivirale in vitro** : le saquinavir montre une activité antivirale vis à vis d'un panel de souches de laboratoire et d'isolats cliniques de VIH-1 avec des valeurs de concentrations efficaces à 50% (CE50) et de concentrations efficaces à 90% (CE90) généralement dans les intervalles respectifs de 1-10 nM et de 5-50 nM, sans différence manifeste entre les sous-types B et non-B. Les valeurs correspondantes de CE50 ajustées en présence de sérum (50% de sérum humain) se situaient dans l'intervalle de 25-250 nM. Les isolats cliniques du VIH-2 ont montré des valeurs de CE50 comprises dans l'intervalle de 0,3-2,4 nM. **Résistance : Activité antivirale selon le génotype et le phénotype à l'inclusion** : Les seuils cliniques génotypiques et phénotypiques prédictifs de l'efficacité clinique du saquinavir «boosté» par le ritonavir sont issus de l'analyse rétrospective des études cliniques RESIST 1 et 2 ainsi que de l'analyse d'une large cohorte hospitalière (Marcelin et al 2007). Il a été montré que le phénotype à l'inclusion pour le saquinavir (exprimant la modification de la sensibilité virale par rapport à la référence, PhenoSense Assay) est un facteur prédictif de la réponse virologique. Une diminution de la réponse virologique a été observée lorsque le facteur de baisse de sensibilité était supérieur à 2,3 ; alors qu'aucun bénéfice virologique n'a été observé lorsque ce facteur était supérieur à 12. Dans l'étude de Marcelin et al (2007), 9 codons de la protéase (L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M) associés à une diminution de la réponse virologique au saquinavir/ritonavir (1000/100 mg deux fois par jour) ont été identifiés chez 138 patients naïfs au saquinavir. La présence de 3 mutations ou plus était associée à une diminution de la réponse virologique au saquinavir/ritonavir. L'association entre le nombre de ces mutations de résistance associées au saquinavir et la réponse virologique a été confirmée dans une étude clinique indépendante (RESIST 1 et 2) faisant participer une population de patients plus lourdement prétraitées, dont 54% avaient reçu du saquinavir antérieurement (p=0,0133, voir Tableau 4). La mutation G48V, précédemment identifiée in vitro comme une mutation du saquinavir, était présente chez le virus de trois patients à l'inclusion, aucun d'entre eux n'ont répondu au traitement.

**Tableau 4 : Réponse virologique au saquinavir/ritonavir en fonction du nombre de mutations de résistance associées au saquinavir à l'inclusion :**

Nombre de mutations de résistance associées au saquinavir à l'inclusion *	Marcelin et al (2007)		RESIST 1 et 2	
	Population naïve au traitement par SQV		Population naïve ou prétraitée par SQV	
	N = 138	Variation de l'ARN VIH-1 plasmatique aux semaines 12-20 par rapport à l'inclusion	N = 114	Variation de l'ARN VIH-1 plasmatique à la semaine 4 par rapport à l'inclusion
0	35	-2,24	2	-2,04
1	29	-1,88	3	-1,69
2	24	-1,43	14	-1,57
3	30	-0,52	28	-1,41
4	9	-0,18	40	-0,75
5	6	-0,11	17	-0,44
6	5	-0,30	9	0,08
7	0	-	1	0,24

\* : Score de mutation du saquinavir (mutations : L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M).

**Résultats cliniques provenant d'études chez des patients naïfs de traitement et prétraités** : Dans l'étude MaxCmin 1, l'efficacité et la sécurité du saquinavir sous forme de capsules molles/ritonavir 1000/100 mg deux fois par jour plus deux INTI/analogues non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) a été comparée à l'indinavir/Ritonavir 800/100 mg deux fois par jour plus deux INTI/INNTI chez plus de 300 sujets (ayant ou non déjà reçu un traitement par inhibiteur de protéase). L'association de saquinavir et de ritonavir a montré une activité virologique supérieure par rapport au bras indinavir plus ritonavir, lorsque le changement de traitement par rapport au traitement attribué était considéré comme un échec virologique. Dans l'étude clinique MaxCmin2, l'efficacité et la tolérance du saquinavir sous forme de capsules molles/ritonavir 1000/100 mg deux fois par jour plus deux INTI/INNTI a été comparée à celle du lopinavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour plus deux INTI/INNTI chez 324 sujets (ayant ou non déjà reçu un traitement par inhibiteur de protéase). Aucun des sujets du bras lopinavir/ritonavir n'avait été exposé au lopinavir avant randomisation alors que 16 sujets du bras saquinavir/ritonavir avaient déjà été exposés au saquinavir.

**Tableau 5 : caractéristiques démographiques des sujets des études MaxCmin1 et MaxCmin2† :**

	MaxCmin1		MaxCmin2	
	SQV/r n=148	IDV/r n=158	SQV/r n=161	LPV/r n=163
<b>Sexe</b> Masculin	82%	74%	81%	76%
<b>Race</b> (Caucasienne/Noire/Asiatique)%	86/9/1	82/12/4	75/19/1	74/19/2
Age, médiane, en année	39	40	40	40
Catégorie C du CDC (%)	32%	28%	32%	31%
% de naïfs d'antirétroviraux	28%	22%	31%	34%
% de naïfs d'IP	41%	38%	48%	48%
Charge virale VIH-1 à l'inclusion médiane, log10 copies/ml (IQR)	4,0 (1,7-5,1)	3,9 (1,7-5,2)	4,4 (5,1-5,1)	4,6 (3,5-5,3)
Nombre de cellules CD4+ à l'inclusion médiane, cellules/mm <sup>3</sup> (IQR)	272 (135-420)	280 (139-453)	241 (86-400)	239 (95-420)

† : Données issues du rapport d'étude clinique.

**Tableau 6 : Résultats de MaxCmin1 et MaxCmin2 à la semaine 48† :**

Résultats	MaxCmin1		MaxCmin2	
	SQV/r	IDV/r	SQV/r	LPV/r
Traitement alloué initialement N (%)	148 (94%)	158 (99%)	161 (94%)	163 (98%)
Arrêt du traitement alloué N (%)	40 (27%)	64 (41%)	48 (30%)	23 (14%)
	p = 0,01		p = 0,001	
Echec virologique ITT/e*#	36/148 (24%)	41/158 (26%)	53/161 (33%)	29/163 (18%)
	p = 0,76		p = 0,002	
Proportion avec CV < 50 copies/ml à la semaine 48, ITT/e#	97/144 (67%)	106/154 (69%)	90/158 (57%)	106/162 (65%)
	p > 0,05‡		p = 0,12	
Proportion avec CV < 50 copies/ml à la semaine 48, Sous traitement	82/104 (79%)	73/93 (78%)	84/113 (74%)	97/138 (70%)
	p > 0,05‡		p = 0,48	
Médiane de l'augmentation du taux de cellules CD4 à la semaine 48 (cellules/mm <sup>3</sup> )	85	73	110	106

\* : Dans les deux études : pour les patients entrants dans l'étude avec une CV < 200 copies/ml, l'échec virologique a été défini par > 200 copies/ml. MaxCmin1 : pour les patients entrants avec une CV ≥ 200 copies/ml, l'échec virologique a été défini par une augmentation > 0,5 log et/ou une CV > 50,000 copies/ml à la semaine 4, > 5000 copies/ml à la semaine 12, ou > 200 copies/ml à la semaine 24 ou après. MaxCmin2 : toute augmentation > 0,5 log au cours d'une visite spécifique ; une réduction < 0,5 log si la CV > 200 copies/ml à la semaine 4 ; une réduction < 1,0 log par rapport à l'inclusion si CV > 200 copies/ml à la semaine 12 ; et une CV > 200 copies/ml à la semaine 24. # : ITT/e = Intention de traiter/exposé. † : Données issues du rapport d'étude clinique. ‡ : Données issues de la publication de MaxCmin1.

**PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES :** Le saquinavir subit principalement une métabolisation complète par le CYP3A4. Le ritonavir inhibe le métabolisme du saquinavir et de ce fait augmente («booste») les concentrations plasmatiques du saquinavir. **Absorption et biodisponibilité chez l'adulte :** chez des patients infectés par le VIH, l'Invirase en association au ritonavir à des doses de 1000/100 mg deux fois par jour produit sur une période de 24 heures des expositions systémiques au saquinavir similaires ou supérieures à celles obtenues avec 1200 mg trois fois par jour de saquinavir sous forme de capsules molles (voir tableau 7). La pharmacocinétique du saquinavir est stable au cours d'un traitement au long terme.

**Tableau 7 : ASC, Cmax, et Cmin moyennes (CV%) du saquinavir chez des patients suite à l'administration répétée d'Invirase, de capsules molles de saquinavir, d'Invirase/ritonavir, et de capsules molles de saquinavir/ritonavir :**

Traitement	N	ASCτ (ng.h/ml)	ASC0-24 (ng.h/ml) †	Cmax (ng/ml)	Cmin (ng/ml)
Invirase (gélule) 600 mg trois fois par jour	10	866 (62)	2598	197 (75)	75 (82)
capsules molles de saquinavir 1200 mg trois fois par jour	31	7249 (85)	21747	2181 (74)	216 (84)
Invirase (comprimés) 1000 mg deux fois par jour plus ritonavir 100 mg deux fois par jour* (conditions de jeûne)	22	10320 (2530-30327)	20640	1509 (355-4101)	313 (70-1725) ††
Invirase (comprimés) 1000 mg deux fois par jour plus ritonavir 100 mg deux fois par jour* (repas riche en graisse)	22	34926 (11826-105992)	69852	5208 (1536-14369)	1179 (334-5176) ††

τ = intervalle entre deux administrations, par exemple 8 heures pour une posologie tri-quotidienne et 12 heures pour une posologie bi-quotidienne. Cmin = concentration plasmatique observée à la fin de l'intervalle entre deux administrations. \* = les résultats sont une moyenne géométrique (min - max). † = provenant d'une posologie bi-quotidienne ou tri-quotidienne. †† = valeurs de concentration résiduelle. La biodisponibilité absolue a atteint en moyenne 4% (CV 73%, intervalle : 1% à 9%) chez 8 volontaires sains qui ont reçu une dose unique de 600 mg (3 gélules à 200 mg) d'Invirase après un petit-déjeuner copieux. La faible biodisponibilité est vraisemblablement due à la combinaison d'une absorption incomplète et d'un effet de premier passage hépatique important.

Le pH gastrique est seulement un élément mineur dans l'augmentation importante de la biodisponibilité observée en présence de nourriture. La biodisponibilité absolue du saquinavir coadministré avec du ritonavir n'a pas été établie chez l'homme. La bioéquivalence des gélules et des comprimés pelliculés d'Invirase, en association au ritonavir, a été démontrée en présence de nourriture. Un traitement efficace chez des patients naïfs est associé à une C<sub>min</sub> d'environ 50 ng/ml et à une ASC<sub>0-24</sub> d'environ 20 000 ng.h/ml. Un traitement efficace chez des patients déjà traités est associé à une C<sub>min</sub> d'environ 100 ng/ml et à une ASC<sub>0-24</sub> d'environ 20 000 ng.h/ml. Les études *in vitro* ont montré que le saquinavir était un substrat de la glycoprotéine P(P-gp).

**Effet de la nourriture :** dans une étude croisée chez 22 patients infectés par le VIH traités par Invirase/ritonavir 1000 mg/100 mg deux fois par jour et recevant trois doses consécutives dans des conditions de jeûne ou après un repas riche en calories et en graisse (46 g de lipides, 1091 Kcal), l'ASC<sub>0-12</sub>, la C<sub>max</sub> et la concentration résiduelle (C<sub>trough</sub>) du saquinavir étaient d'environ 70% plus faibles dans des conditions de jeûne par rapport à une prise après un repas riche en graisse. Tous les patients excepté un ont atteint des valeurs de concentration résiduelle du saquinavir au-dessus du seuil thérapeutique (100 ng/ml) dans les conditions de jeûne. Sur le plan clinique, il n'a pas été observé de différences significatives du profil pharmacocinétique du ritonavir pris à jeun ou après un repas. Cependant, la concentration résiduelle du ritonavir était plus faible dans des conditions de jeûne comparé à l'administration avec un repas (moyenne géométrique de la C<sub>trough</sub> : 245 versus 348 ng/ml). Invirase/ritonavir devrait être administré pendant ou après le repas. **Distribution chez l'adulte :** saquinavir diffuse largement dans les tissus. Le volume de distribution moyen à l'équilibre, après administration intraveineuse d'une dose de 12 mg de saquinavir, est de 700 l (CV 39%). Il a été montré qu'environ 97% du saquinavir était lié aux protéines plasmatiques jusqu'à 30 µg/ml. Chez 2 patients ayant reçu Invirase à la dose de 600 mg 3 fois par jour, les concentrations de saquinavir dans le liquide céphalo-rachidien étaient négligeables comparées à celles retrouvées dans les échantillons de plasma. **Métabolisme et élimination chez l'adulte :** des études *in vitro* utilisant des microsomes hépatiques humains ont montré que le saquinavir est métabolisé par le cytochrome P450, l'isoenzyme CYP3A4 étant responsable de plus de 90% de ce métabolisme hépatique. Les études réalisées *in vitro* ont montré que le saquinavir est rapidement métabolisé en une série de composés mono et dihydroxylés inactifs. Dans une étude, après administration orale d'une dose de 600 mg de saquinavir marqué au carbone 14 (n = 8), 88% et 1% de la radioactivité initiale administrée par voie orale ont été respectivement retrouvés, après 4 jours, dans les fèces et dans les urines. Chez 4 sujets supplémentaires ayant reçu 10,5 mg de saquinavir marqué au carbone 14 par voie intraveineuse, 81% et 3% de la radioactivité initiale administrée par voie intraveineuse ont été respectivement retrouvés, après 4 jours, dans les fèces et dans les urines. Après administration orale de saquinavir radiomarqué, 13% du composé circulant dans le plasma était inchangé, le reste correspondant aux différents métabolites. Lorsque l'administration était réalisée par voie intraveineuse, 66% du saquinavir circulant était sous forme inchangée, ce qui permet de dire que le saquinavir subit un effet de premier passage hépatique important. Des études *in vitro* ont montré que le métabolisme hépatique du saquinavir devient saturable à des concentrations supérieures à 2 µg/ml. La clairance systémique du saquinavir est importante, 1,14 l/h/kg (CV 12%), légèrement supérieure au débit sanguin hépatique, et constante après administration intraveineuse de doses de 6, de 36 et de 72 mg. Le temps de séjour moyen du saquinavir est de 7 heures (n = 8). **Populations particulières : Influence du sexe sur le traitement par Invirase/ritonavir :** dans une étude de bioéquivalence comparant Invirase 500 mg comprimés pelliculés à Invirase 200 mg gélules les deux en association au ritonavir, une différence liée au sexe a été observée, avec une exposition au saquinavir chez les femmes supérieure à celle des hommes (ASC supérieure de 56% en moyenne et C<sub>max</sub> supérieure de 26% en moyenne). L'âge et le poids corporel ne peuvent expliquer la différence selon le sexe observée dans cette étude. Des données limitées issues d'études cliniques contrôlées à la posologie approuvée n'ont pas montré de différence majeure entre homme et femme en termes d'efficacité et de tolérance. **Patients ayant une insuffisance hépatique :** L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du saquinavir/ritonavir à l'état d'équilibre (1000 mg/100 mg deux fois par jour pendant 14 jours) a été étudié chez 7 patients infectés par le VIH ayant une insuffisance hépatique modérée (grade B de Child-Pugh, score de 7 à 9). L'étude comprenait un groupe contrôle de 7 patients infectés par le VIH ayant une fonction hépatique normale, appariés pour les critères de l'âge, du sexe, du poids et de l'usage de tabac à des patients ayant une insuffisance hépatique. Les valeurs moyennes (entre parenthèses, le coefficient de variation en%) pour l'ASC<sub>0-12</sub> et la C<sub>max</sub> du saquinavir étaient respectivement de 24,3 µg.h/ml (102%) et 3,6 µg/ml (83%) pour les patients infectés par le VIH avec une insuffisance hépatique modérée. Les valeurs correspondantes dans le groupe contrôle étaient de 28,5 µg.h/ml (71%) et 4,3 µg/ml (68%). Le rapport de la moyenne géométrique (rapport des paramètres de pharmacocinétique entre les patients insuffisants hépatiques et ceux ayant une fonction hépatique normale) (intervalle de confiance à 90%) était de 0,7 (0,3 à 1,6) à la fois pour l'ASC<sub>0-12</sub> et la C<sub>max</sub>, ce qui suggère une diminution d'environ 30% de l'exposition pharmacocinétique pour les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Les résultats sont basés sur les concentrations totales (produit lié et non-lié aux protéines). Les concentrations du produit non-lié à l'équilibre n'ont pas été évaluées. sur la base de données limitées, aucun ajustement de posologie de saquinavir ne semble recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée. Il est recommandé de surveiller attentivement la tolérance (y compris les signes d'arythmie cardiaque) et la réponse virologique, en raison d'une variabilité de l'exposition au produit plus importante dans cette population (voir Posologie et mode d'administration et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUES : Toxicité aiguë et chronique :** le saquinavir a été bien toléré lors des études de toxicité aiguë et chronique par voie orale chez la souris, le rat, le chien et le marmouset. **Mutagenèse :** les études de génotoxicité et de mutagenèse, avec et sans activation métabolique selon les cas, ont montré que le saquinavir n'a aucune activité mutagène *in vitro* ni sur les bactéries (test d'Ames) ni sur les cellules de mammifères (test HPRT/V79 sur le poumon de hamster Chinois). Le saquinavir n'induit pas d'altération chromosomique *in vivo* lors du test du micronucleus chez la souris ou *in vitro* sur lymphocytes sanguins périphériques humains. Il n'induit pas d'altération primaire de l'ADN *in vitro* lors du test de synthèse d'ADN non programmée. **Carcinogénèse :** il n'a pas été montré d'activité carcinogène chez le rat et la souris ayant reçu du mésilate de saquinavir pendant 96 à 104 semaines. Les expositions plasmatiques (valeurs de l'aire sous la courbe) chez le rat (dose maximale 1000 mg/kg/j) et celles chez la souris (dose maximale 2500 mg/kg/j) étaient inférieures à celles obtenues chez l'homme à la dose thérapeutique recommandée d'Invirase boosté par le ritonavir. **Toxicité sur la reproduction :** La fertilité et le développement périnatal et postnatal n'ont pas été altérés et aucun effet tératogène ou embryotoxique n'a été observé chez le rat ou le lapin à des expositions plasmatiques inférieures à celles obtenues chez l'homme à la dose thérapeutique recommandée d'Invirase boosté par le ritonavir. Des études de distribution chez ces espèces ont montré que le passage placentaire du saquinavir était faible (moins de 5% des concentrations plasmatiques maternelles). **CONSERVATION :** 3 ans. Les comprimés ne nécessitent pas de précautions particulières de conservation. Les gélules sont à conserver dans l'emballage d'origine. **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : Comprimés :** flacons en plastique (PEHD) contenant 120 comprimés d'Invirase. EU/1/96/026/002. CIP 3400936594036. Prix : 389,97 €. **Gélules :** Flacons en verre brun avec bouchon en plastique, contenant 270 gélules d'Invirase. EU/1/96/026/001. CIP : 3400934208430. Prix : 352,74 €. **CONDITIONS DE DÉLIVRANCE : Liste I.** Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle- Renouvellement non restreint- Agréé aux Collectivités - Inscrit sur la liste de retrocession. Remboursé par la SS à 100%. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW - Royaume Uni. **REPRÉSENTANT LOCAL :** Roche - 52, Boulevard du Parc - 92521 Neuilly-sur-Seine Cedex - Tél. 01 46 40 50 00. **DATE APPROBATION/RÉVISION :** D'après l'avis positif du CHMP de Juin 2010. V0610.