

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

INVIRASE 500 mg comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé pelliculé d'Invirase contient 500 mg de saquinavir sous forme de mésilate de saquinavir.

Excipient à effet notoire : Lactose anhydre (38,5 mg).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

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.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 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 rubrique 4.2).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le traitement par Invirase doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

En association au ritonavir

La posologie recommandée d'Invirase est de 1000 mg (2 comprimés pelliculés à 500 mg) deux fois par jour avec du ritonavir 100 mg deux fois par jour en association avec d'autres agents antirétroviraux. Pour les patients naïfs de traitement antirétroviral qui initient un traitement par Invirase/ritonavir, la dose initiale recommandée d'Invirase est de 500 mg (1 comprimé pelliculé de 500 mg) deux fois par jour avec ritonavir 100 mg deux fois par jour en association avec d'autres agents antirétroviraux pendant les 7 premiers jours de traitement. Après 7 jours, la dose recommandée d'Invirase est de 1000 mg deux fois par jour avec ritonavir 100 mg deux fois par jour en association avec d'autres agents antirétroviraux. Cependant, pour les patients qui débutent un traitement avec Invirase immédiatement après l'arrêt d'un traitement avec un autre inhibiteur de protéase pris avec ritonavir ou immédiatement après l'arrêt d'une association d'antirétroviraux à base d'inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse, à l'exception de la rilpivirine (voir rubrique 4.5), Invirase doit être initié et poursuivi à la posologie standard recommandée de 1000 mg deux fois par jour avec ritonavir 100 mg deux fois par jour.

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 rubriques 4.4).

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. Inivrase/ritonavir est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique décompensée (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Population pédiatrique :

La tolérance et l'efficacité de saquinavir boosté par le ritonavir chez les patients de moins de 2 ans infectés par le VIH n'ont pas été établies. Aucune recommandation de posologie chez les enfants âgés de 2 ans et plus n'a pu être établie qui soit à la fois sûre, efficace et en dessous du seuil d'allongement des espaces QT et PR.

Adultes de plus de 60 ans :

L'expérience avec Inivrase chez les adultes de plus de 60 ans est limitée.

Mode d'administration

Les comprimés pelliculés d'Inivrase doivent être avalés entiers et en même temps que le ritonavir pendant ou après le repas (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Inivrase est contre-indiqué chez les patients ayant :

- une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- une maladie hépatique décompensée (voir rubrique 4.4)
- **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 Inivrase et aboutir à des effets indésirables potentiellement mortels (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.8) :
 - **médicaments qui allongent l'espace QT et/ou PR (voir rubriques 4.4 et 4.5)**
 - le midazolam administré par voie orale (pour la mise en garde concernant le midazolam administré par voie parentérale, voir rubrique 4.5), 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 méthylergonovine) (entraînant potentiellement un ergotisme aigu)
 - la rifampicine (risque de toxicité hépatocellulaire sévère) (voir rubrique 4.4, 4.5 et 4.8)
 - la quétiapine (risque de coma, voir rubrique 4.5)
 - la lurasidone (risque potentiel de réactions graves et/ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital, voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Considérations à prendre en compte lors de l'initiation du traitement par Inivrase : Inivrase ne doit pas être donné comme unique inhibiteur de protéase. Inivrase doit seulement être donné en association au ritonavir (voir rubrique 4.2).

Inivrase n'est pas recommandé pour une utilisation en association avec cobicistat car aucune recommandation sur la posologie de cette association n'a été établie.

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.

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 rubrique 5.1). **L'utilisation concomitante d'Invirase « boosté » par le ritonavir avec d'autres médicaments qui allongent l'espace QT et/ou PR est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).**

Compte tenu du fait que le degré d'allongement des espaces QT et PR augmente avec des concentrations croissantes de saquinavir, la dose recommandée d'Invirase « boosté » par le ritonavir ne doit pas être dépassée. Invirase à la dose de 2000 mg une fois par jour associé au ritonavir à la dose de 100 mg une fois par jour n'a pas été étudié par rapport au risque d'allongement de l'espace QT, et n'est pas recommandé. Les autres médicaments connus pour augmenter la concentration plasmatique d'Invirase « boosté » par le ritonavir doivent être utilisés avec prudence.

Les femmes et les patients âgés pourraient être plus sensibles aux effets secondaires du produit sur l'espace QT et/ou PR.

• **Surveillance clinique :**

La réalisation d'électrocardiogrammes doit être envisagée 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 rubrique 4.5). Si des signes ou symptômes suggérant une arythmie cardiaque se produisent, une surveillance en continu de l'ECG doit être faite. Invirase « boosté » par le ritonavir doit être arrêté si des arythmies ou si un allongement de l'espace QT ou PR sont observés.

Patients commençant un traitement avec Invirase « boosté » par le ritonavir :

- Un ECG doit être réalisé avant l'initiation du traitement chez tous les patients : les patients avec un espace QT > 450 msec ne doivent pas recevoir Invirase « boosté » par le ritonavir. Pour les patients avec un espace QT < 450 msec, il est recommandé de réaliser un ECG durant le traitement.

- Pour les patients naïfs de traitement antirétroviral qui initient un traitement par Invirase/ritonavir 500/100 mg deux fois par jour pendant les 7 premiers jours suivi par Invirase 1000 mg deux fois par jour avec du ritonavir 100 mg deux fois par jour après les 7 premiers jours, et qui présentent un espace QT initial < 450 msec, il est recommandé de réaliser un ECG après environ 10 jours de traitement.

- Invirase « boosté » par le ritonavir doit être arrêté chez les patients présentant en cours de traitement un espace QT > 480 msec ou un allongement de cet espace > 20 msec par rapport à la valeur avant traitement.

Patients stables avec Invirase « boosté » par le ritonavir et nécessitant la prise concomitante d'un médicament susceptible d'augmenter l'exposition au saquinavir, ou patients traités par un médicament susceptible d'augmenter l'exposition au saquinavir et nécessitant la prise concomitante d'un traitement par Invirase « boosté » par le ritonavir, lorsqu'il n'existe pas de traitement alternatif disponible et que les bénéfices dépassent les risques :

- Un ECG doit être réalisé avant l'initiation du traitement concomitant : les patients avec un espace QT > 450 msec ne doivent pas commencer le traitement concomitant (voir rubrique 4.5).

- Pour les patients avec un espace QT initial < 450 msec et débutant un traitement concomitant, un ECG doit être réalisé au cours du traitement. Pour les patients présentant ultérieurement un espace QT > 480 msec ou un allongement de cet espace > 20 msec par rapport à la valeur avant traitement, le médecin doit juger au mieux de la pertinence clinique d'arrêter soit Invirase « boosté » par le ritonavir soit le traitement concomitant, soit les deux.

• **Information essentielle pour le patient :**

Les prescripteurs doivent s'assurer que les patients ont pleinement connaissance des informations suivantes à propos des anomalies de la conduction cardiaque et de la repolarisation :

- Les patients commençant un traitement par Invirase « boosté » par le ritonavir doivent être avertis du risque arythmogène associé à l'allongement des espaces 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).
- Les médecins doivent se renseigner à propos de tout antécédent familial connu de mort subite survenue à un jeune âge, ceci pouvant être évocateur d'un allongement congénital de l'espace QT.
- Les patients doivent être informés de l'importance de ne pas dépasser les doses recommandées.
- Le prescripteur doit rappeler à chaque patient (ou à chaque soignant s'occupant du patient) de lire la Notice fournie dans le conditionnement d'Invirase.

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 rubrique 4.3). 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 rubriques 4.2 et 5.2). 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.

Population pédiatrique : la tolérance et l'efficacité de saquinavir boosté par le ritonavir chez les patients de moins de 2 ans infectés par le VIH n'ont pas été établies. Aucune recommandation de posologie chez les enfants âgés de 2 ans et plus n'a pu être établie qui soit à la fois sûre, efficace et en dessous du seuil d'allongement des espaces QT et PR. Par conséquent, l'utilisation chez cette population n'est pas recommandée.

Adultes de plus de 60 ans : l'expérience avec Invirase chez les adultes de plus de 60 ans est limitée. Les personnes âgées peuvent être plus sensibles aux effets associés au médicament sur l'espace QT et/ou PR.

Intolérance au lactose : les comprimés pelliculés d'Invirase 500 mg 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.

Poids corporel et paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en fonction du tableau clinique.

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 cytomégalovirus, 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.

Des maladies autoimmunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement.

Interactions avec le CYP3A4 : le saquinavir pourrait interagir avec d'autres médicaments qui sont des substrats du CYP3A4 et/ou de la P-gp et modifier leurs paramètres pharmacocinétiques, il doit donc être utilisé avec précaution. A l'inverse, d'autres médicaments inducteurs du CYP3A4 peuvent également réduire les concentrations plasmatiques de saquinavir. Une surveillance des concentrations plasmatiques de saquinavir peut être indiquée. Une liste de médicaments connus et/ou ayant le potentiel pour interagir avec le saquinavir, ainsi que des recommandations spécifiques, sont présentées dans le tableau 1, rubrique 4.5.

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 rubrique 4.5). 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 CYP3A4. 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 avec une surveillance attentive (voir rubrique 4.5).

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 rubrique 4.5).

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 rubrique 4.5).

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 rubrique 4.5).

4.5 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 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 rubriques 4.3, 4.4 et 5.1), 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 rubrique 4.4 ; 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
<i>Médicaments antirétroviraux</i> <i>Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)</i>		
Zalcitabine et/ou Zidovudine	Aucune étude d'interaction pharmacocinétique n'a été conduite. L'administration du saquinavir non « boosté » avec la zalcitabine et/ou la zidovudine a été étudiée chez des adultes. L'absorption, la distribution et l'élimination de chacun des médicaments sont inchangées lorsque ceux-ci sont administrés simultanément. 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.
Didanosine dose unique de 400 mg (saquinavir/ritonavir 1600/100 mg une fois par jour)	ASC Saquinavir ↓ 30% C _{max} Saquinavir ↓ 25% C _{min} 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% C _{max} Saquinavir ↓ 7% C _{min} Saquinavir ↔	Aucune adaptation posologique n'est requise.

Médicament par classe thérapeutique (dose d'Invirase utilisé dans les études)	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<i>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)</i>		
- 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 hépatocellulaires doivent être surveillées fréquemment si cette association est prescrite.
Efavirenz 600 mg une fois par jour (saquinavir/ritonavir 1600/200 mg une fois par jour, <i>ou</i> saquinavir/ritonavir 1000/100 mg deux fois par jour, <i>ou</i> saquinavir/ritonavir 1200/100 mg une fois par jour)	Saquinavir ↔ Efavirenz ↔	Aucune adaptation posologique n'est requise. Une surveillance de la fonction hépatique doit être réalisée (voir rubrique 4.4).
Rilpivirine		Le passage direct d'un protocole contenant de la rilpivirine à Invirase/ritonavir est contre-indiqué, de même que leur utilisation concomitante en raison du risque potentiel d'arythmie cardiaque pouvant mettre en jeu le pronostic vital (voir rubriques 4.3 et 4.4).
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.
<i>Inhibiteurs de la protéase du VIH (IP)</i>		
Atazanavir 300 mg une fois par jour (saquinavir/ritonavir 1600/100 mg une fois par jour)	ASC Saquinavir ↑ 60% C _{max} Saquinavir ↑ 42% ASC Ritonavir ↑ 41% C _{max} 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 Invirase/ritonavir (voir rubriques 4.3 et 4.4).
Fosamprénavir 700 mg deux fois par jour (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg deux fois par jour)	ASC Saquinavir ↓ 15% C _{max} Saquinavir ↓ 9% C _{min} Saquinavir ↓ 24% (reste au dessus du seuil des concentrations efficaces)	Aucune adaptation posologique n'est requise pour Invirase/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.

Médicament par classe thérapeutique (dose d'Invirase utilisé dans les études)	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
- Indinavir 800 mg trois fois par jour (dose unique de saquinavir 600-1200 mg)	- ASC saquinavir ↑ 4,6-7,2 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 Invirase/ritonavir (voir rubriques 4.3 et 4.4).
- Nelfinavir 1250 mg deux fois par jour (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg deux fois par jour)	ASC Saquinavir ↑ 13% (IC 90% : ↓27 - ↑74) C _{max} Saquinavir ↑ 9% (IC 90% : ↓27 - ↑61) ASC Nelfinavir ↓ 6% (IC 90% : ↓28 - ↑22) C _{max} Nelfinavir ↓ 5% (IC 90% : ↓23 - ↑16)	L'association n'est pas recommandée.
Ritonavir 100 mg deux fois par jour (saquinavir 1000 mg deux fois par jour)	Saquinavir ↑ Ritonavir ↔ Chez les patients infectés par le VIH, Invirase 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 rubrique 5.2).	Ceci est le schéma d'association approuvé. Aucune adaptation posologique n'est requise.
Tipranavir/ritonavir (saquinavir/ritonavir)	C _{min} 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 (voir rubrique 4.4).
<i>Inhibiteur de fusion du VIH</i>		
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.
<i>Antagoniste du récepteur CCR5</i>		
Maraviroc 100 mg deux fois par jour (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg deux fois par jour)	AUC ₁₂ Maraviroc ↑ 8.77 C _{max} Maraviroc ↑ 3.78 Les concentrations de saquinavir/ritonavir n'ont pas été mesurées, aucun effet n'est attendu.	Aucune adaptation posologique de saquinavir/ritonavir n'est requise. La posologie du maraviroc doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour, et s'accompagner d'une surveillance.

Médicament par classe thérapeutique (dose d'Invirase utilisé dans les études)	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<i>Médicaments contenant du Cobicistat</i>		
Cobicistat	L'interaction avec Invirase/ritonavir n'a pas été étudiée. Cobicistat n'est pas recommandé en association avec des traitements contenant ritonavir en raison des effets similaires de cobicistat et ritonavir sur le CYP3A.	Il n'est pas recommandé de coadministrer Invirase/ritonavir avec des médicaments contenant du cobicistat (voir rubrique 4.4).
<i>Autres médicaments</i>		
<i>Antagonistes des adrénorécepteurs alpha - 1</i>		
Alfuzosine	Une augmentation des concentrations plasmatiques de l'alfuzosine est attendue lors de l'utilisation concomitante de l'alfuzosine et de saquinavir/ritonavir.	Contre-indiquée en association avec Invirase/ritonavir en raison d'une augmentation potentielle des concentrations plasmatiques de l'alfuzosine pouvant entraîner une hypotension et d'un risque potentiel d'arythmie cardiaque pouvant mettre en jeu le pronostic vital.
<i>Anti-arythmiques</i>		
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 Invirase/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 Invirase/ritonavir (voir rubriques 4.3 et 4.4).
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 rubrique 4.3).
Dofétilide (saquinovir/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 rubriques 4.3 et 4.4)
Ibutilide Sotalol (saquinovir/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 rubriques 4.3 et 4.4).

Médicament par classe thérapeutique (dose d'Invirase utilisé dans les études)	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<i>Anticoagulants</i>		
Warfarine (saquinavir/ritonavir)	Les concentrations de warfarine peuvent être modifiées lorsqu'elle est co-administrée avec Invirase/ritonavir.	Il est recommandé de surveiller l'INR (international normalised ratio).
<i>Anticonvulsivants</i>		
- Carbamazépine Phénobarbital Phénytoïne (saquinavir/ritonavir)	L'interaction avec Invirase/ritonavir n'a pas été étudiée. Ces médicaments sont des inducteurs du CYP3A4 et peuvent donc diminuer les concentrations de saquinavir.	Utiliser avec précaution. Une surveillance de la concentration plasmatique de saquinavir est recommandée (voir rubrique 4.4).
<i>Antidépresseurs</i>		
Antidépresseurs tricycliques (comme l'amytriptyline, l'imipramine, la clomipramine) (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 rubriques 4.3 et 4.4).
Maprotiline	Le métabolisme de la maprotiline semble impliquer les isoenzymes CYP2D6 et CYP1A2 des cytochromes P450. Maprotiline est associée à un allongement de l'intervalle QTc.	En raison du risque potentiel d'arythmie cardiaque pouvant mettre en jeu le pronostic vital, la maprotiline est contre-indiquée avec Invirase/ritonavir (voir rubriques 4.3 et 4.4).
- Néfazodone (saquinavir/ritonavir)	L'interaction avec Invirase/ritonavir n'a pas été évaluée. Néfazodone est un inhibiteur du CYP3A4. Elle peut augmenter les concentrations de saquinavir.	La co-administration n'est pas recommandée. Utiliser avec précaution en raison du risque potentiel d'arythmie cardiaque. Une surveillance de la toxicité du saquinavir est recommandée
Trazodone (saquinavir/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 rubriques 4.3 et 4.4).

Médicament par classe thérapeutique (dose d'Invirase utilisé dans les études)	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Antigoutteux		
Colchicine	Lors de l'administration concomitante de la colchicine et de saquinavir/ritonavir, une augmentation de la concentration plasmatique de la colchicine est attendue en raison de l'inhibition de la P-gp et/ou du CYP3A4 par l'inhibiteur de protéase.	En raison d'une possible augmentation de la toxicité de la colchicine (effets indésirables neuromusculaires y compris des rhabdomyolyses), son utilisation concomitante avec saquinavir/ritonavir n'est pas recommandée, en particulier en cas d'insuffisance rénale ou hépatique (voir rubrique 4.4).
Antihistaminiques		
Terfénadine, astémizole (saquinavir/ritonavir)	ASC Terfénadine ↑, associé à un allongement de l'espace QT. Une interaction similaire avec astémizole est probable.	En raison du risque potentiel d'arythmie cardiaque pouvant mettre en jeu le pronostic vital, la terfénadine et l'astémizole sont contre-indiqués avec Invirase/ritonavir (voir rubriques 4.3 et 4.4).
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 rubriques 4.3 et 4.4).
Anti-infectieux		
Clarithromycine (saquinavir/ritonavir)	L'interaction avec Invirase/ritonavir n'a pas été étudiée. Clarithromycine est un substrat du CYP3A4 et est associée à un allongement de l'espace QT.	En raison du risque potentiel d'arythmie cardiaque pouvant mettre en jeu le pronostic vital, la clarithromycine est contre-indiquée avec Invirase/ritonavir (voir rubriques 4.3 et 4.4).
Clarithromycine 500 mg deux fois par jour (saquinavir non « boosté » 1200 mg trois fois par jour)	ASC Saquinavir ↑ 177 % C _{max} Saquinavir ↑ 187 % ASC Clarithromycine ↑ 40 % C _{max} 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 rubriques 4.3 et 4.4).
Erythromycine (saquinavir/ritonavir)	L'interaction avec Invirase/ritonavir n'a pas été étudiée. Erythromycine est un substrat du CYP3A4 et est associée à un allongement de l'espace QT.	En raison du risque potentiel d'arythmie cardiaque pouvant mettre en jeu le pronostic vital, l'érythromycine est contre-indiquée avec Invirase/ritonavir (voir rubriques 4.3 et 4.4).
Erythromycine 250 mg quatre fois par jour (saquinavir non « boosté » 1200 mg trois fois par jour)	ASC Saquinavir ↑ 99 % C _{max} Saquinavir ↑ 106 %	En raison du risque potentiel d'arythmie cardiaque pouvant mettre en jeu le pronostic vital, l'érythromycine est contre-indiquée avec Invirase/ritonavir (voir rubriques 4.3 et 4.4).
Acide fusidique (saquinavir/ritonavir)	Interaction non étudiée. L'administration concomitante de l'acide fusidique avec Invirase/ritonavir peut provoquer une augmentation de la concentration plasmatique en acide fusidique et en saquinavir/ritonavir.	

Médicament par classe thérapeutique (dose d'Invirase utilisé dans les études)	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Antibiotiques du type de la streptogramine (saquinavir/ritonavir)	L'interaction avec Invirase/ritonavir n'a pas été étudiée. Les antibiotiques du type de la streptogramine tels la quinupristine/dalfopristine inhibent le CYP3A4. Les concentrations de saquinavir peuvent être augmentées.	Utiliser avec précaution en raison du risque potentiel d'arythmie cardiaque. Une surveillance de la toxicité du saquinavir est recommandée (voir rubrique 4.4).
- Halofantrine Pentamidine Sparfloxacin (saquinovir/ritonavir)		En raison du risque potentiel d'arythmie cardiaque pouvant mettre en jeu le pronostic vital, l'halofantrine, la pentamidine et la sparfloxacin sont contre-indiquées avec Invirase/ritonavir (voir rubriques 4.3 et 4.4).
Antifongiques		
Kétoconazole 200 mg une fois par jour (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg deux fois par jour)	ASC Saquinavir ↔ C _{max} Saquinavir ↔ ASC Ritonavir ↔ C _{max} Ritonavir ↔ ASC Ketoconazole ↑ 168% (IC 90% : 146%-193%) C _{max} 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 Invirase/ritonavir n'a pas été étudiée. L'itraconazole est un inhibiteur moyennement puissant du CYP 3A4. Une interaction est possible.	Utiliser avec précaution en raison du risque potentiel d'arythmie cardiaque. Une surveillance de la toxicité du saquinavir est recommandée (voir rubrique 4.4).
Fluconazole/miconazole (saquinavir/ritonavir)	L'interaction avec Invirase/ritonavir n'a pas été étudiée. Les deux médicaments sont des inhibiteurs du CYP 3A4 et ils pourraient augmenter la concentration plasmatique de saquinavir.	Utiliser avec précaution en raison du risque potentiel d'arythmie cardiaque. Une surveillance de la toxicité du saquinavir est recommandée (voir rubrique 4.4).
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 Invirase/ritonavir (voir rubrique 4.3).

Médicament par classe thérapeutique (dose d'Invirase utilisé dans les études)	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Rifabutine 150 mg tous les trois jours (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg deux fois par jour) chez le volontaire sain	<p>ASC₀₋₁₂ Saquinavir ↓ 13 % (IC 90 % : 31↓ - 9↑) C_{max} Saquinavir ↓ 15% (IC 90 % : 32↓ - 7↑) ASC₀₋₁₂ Ritonavir ↔ (IC 90 % : 10↓ - 9↑) C_{max} Ritonavir ↔ (IC 90 % : 8↓ - 7↑)</p> <p>Fraction active de la rifabutine* ASC₀₋₇₂ ↑ 134 % (IC 90 % : 109 % - 162 %) Fraction active de la rifabutine* C_{max} ↑ 130 % (IC 90 % : 98 % - 167 %) Rifabutine ASC₀₋₇₂ ↑ 53 % (IC 90 % : 36 % - 73 %) C_{max} Rifabutine ↑ 86 % (IC 90 % : 57 % - 119 %)</p> <p>* Rifabutine + métabolite 25-O-désacétyl rifabutine</p>	<p>Afin de prévenir le développement d'une résistance à la rifabutine chez les patients co-infectés par la tuberculose et le VIH, la posologie recommandée de rifabutine est de 150 mg tous les deux jours ou trois fois par semaine, avec la posologie de saquinavir/ritonavir inchangée (1000/100 mg deux fois par jour).</p> <p>Une surveillance de la neutropénie et des taux d'enzymes hépatiques est recommandée en raison de l'augmentation attendue de l'exposition à la rifabutine..</p>
Antipsychotiques		
Lurasidone	En raison de l'inhibition du CYP3A par saquinavir/ritonavir, les concentrations de lurasidone sont susceptibles d'augmenter.	L'administration concomitante d'Invirase et de lurasidone est contre-indiquée car elle peut induire une augmentation de la toxicité liée à la lurasidone (voir rubrique 4.3).
Quétiapine	En raison de l'inhibition du CYP3A par saquinavir/ritonavir, les concentrations de quétiapine sont susceptibles d'augmenter.	L'administration concomitante d'Invirase et de quétiapine est contre-indiquée car elle peut induire une augmentation de la toxicité liée à la quétiapine. Une augmentation des concentrations plasmatiques de quétiapine peut conduire à un coma (voir rubrique 4.3).
Pimozide (saquinavir/ritonavir)	Les concentrations de pimozide peuvent être augmentées lorsqu'il est co-administré avec Invirase/ritonavir. Pimozide est un substrat du CYP3A4 et est associé à un allongement de l'intervalle QT.	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 rubriques 4.3 et 4.4).
Clozapine Halopéridol Chlorpromazine 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 rubriques 4.3 et 4.4).

Médicament par classe thérapeutique (dose d'Invirase utilisé dans les études)	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Benzodiazépines		
Midazolam 7,5 mg dose orale unique (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg deux fois par jour)	ASC Midazolam ↑ 12,4 fois C _{max} Midazolam ↑ 4,3 fois t _{1/2} 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'Invirase/ritonavir et de midazolam administré par voie orale est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). La prudence s'impose lors de l'administration concomitante d'Invirase et de midazolam administré par voie parentérale. Si Invirase 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 Invirase/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 Invirase/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 rubrique 4.3).
Inhibiteurs calciques		
Féلودipine, nifédipine, nicardipine, diltiazem, nimodipine, vérapamil, amlodipine, nisoldipine, isradipine (saquinavir/ritonavir)	Les concentrations de ces médicaments peuvent être augmentées lorsqu'ils sont co-administrés avec Invirase/ritonavir.	Une attitude de prudence et une surveillance clinique des patients sont recommandées.
Corticostéroïdes		
Dexaméthasone (saquinavir/ritonavir)	L'interaction avec Invirase/ritonavir n'a pas été étudiée. La dexaméthasone est un inducteur du CYP3A4. Elle peut diminuer les concentrations de saquinavir.	Utiliser avec précaution. Une surveillance de la concentration plasmatique de saquinavir est recommandée (voir rubrique 4.4).

Médicament par classe thérapeutique (dose d'Invirase utilisé dans les études)	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Propionate de fluticasone 50 mcg quatre fois par jour, voie nasale (ritonavir 100 mg deux fois par jour)	<p>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.</p> <p>Les effets d'une exposition systémique élevée à la fluticasone sur les taux plasmatiques de ritonavir ne sont pas encore connus.</p>	<p>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 rubrique 4.4). Une réduction des doses de glucocorticoïdes ou le passage à un glucocorticoïde qui n'est pas un substrat du CYP3A4 (par exemple, la béclo méthasone) devra être envisagé et s'accompagner d'une surveillance étroite des effets locaux et systémiques.</p> <p>Lors de l'arrêt des glucocorticoïdes, la diminution progressive de la posologie devra être réalisée sur une période plus longue.</p>
<i>Antagoniste du récepteur de l'endothéline</i>		
Bosentan	Interaction non étudiée. L'utilisation concomitante de bosentan et de saquinavir/ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques du bosentan et peut diminuer les concentrations plasmatiques de saquinavir/ritonavir.	Une adaptation posologique du bosentan peut être requise. Lorsque le bosentan est coadministré avec saquinavir/ritonavir, la tolérance du patient au bosentan doit être surveillée. La surveillance du traitement antirétroviral du patient est également recommandée.
<i>Médicaments substrats de la glycoprotéine-P</i>		
<i>Glucosides digitaliques</i>		
Digoxine 0,5 mg dose unique (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg deux fois par jour)	<p>ASC₀₋₇₂ Digoxine ↑ 49 % C_{max} 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.</p>	La prudence est recommandée lorsqu'Invirase/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.

Médicament par classe thérapeutique (dose d' Inivirase utilisé dans les études)	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<i>Antagonistes des récepteurs H₂ à l'histamine</i>		
Ranitidine (saquinavir/ritonavir) Ranitidine (saquinavir non « boosté »)	L'interaction avec Inivirase/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.
<i>Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase</i>		
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 (voir rubrique 4.4).
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 Inivirase/ritonavir (voir rubrique 4.3).
Atorvastatine (saquinavir/ritonavir)	Atorvastatine est moins dépendante du CYP3A4 pour son métabolisme.	Lorsqu'elle est utilisée avec Inivirase/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, voir rubrique 4.4).
<i>Immunosuppresseurs</i>		
Tacrolimus	Tacrolimus est un substrat du CYP3A4 et de la P-glycoprotéine. Une augmentation des concentrations plasmatiques du tacrolimus est attendue lors de l'utilisation concomitante du tacrolimus et de saquinavir/ritonavir. Tacrolimus peut être associé à des torsades de pointes.	En raison du risque potentiel d'arythmie cardiaque pouvant mettre en jeu le pronostic vital, le tacrolimus est contre-indiqué avec Inivirase/ritonavir (voir rubriques 4.3 et 4.4).
Ciclosporine Rapamycine (saquinavir/ritonavir)	Les concentrations de ces médicaments augmentent plusieurs fois lorsqu'ils sont co-administrés avec Inivirase/ritonavir.	Une surveillance attentive des concentrations thérapeutiques de ces immunosuppresseurs est nécessaire lorsqu'ils sont co-administrés avec Inivirase/ritonavir.

Médicament par classe thérapeutique (dose d'Invirase utilisé dans les études)	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<i>Agoniste des récepteurs bêta- 2 adrénergiques à longue durée d'action</i>		
Salmétérol	Une augmentation des concentrations plasmatiques du salmétérol est attendue lors de l'utilisation concomitante du salmétérol et de saquinavir/ritonavir.	La co-administration n'est pas recommandée en raison du risque augmenté d'effets indésirables cardiovasculaires associés au salmétérol, incluant un allongement de l'intervalle QT, des palpitations et une tachycardie sinusale (voir rubrique 4.4).
<i>Analgésiques morphiniques</i>		
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 rubriques 4.3 et 4.4)..
<i>Contraceptifs oraux</i>		
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 (voir rubrique 4.4).
<i>Inhibiteurs de la phosphodiesterase du type 5</i>		
Sildénafil (saquinavir/ritonavir) Sildénafil 100 mg (dose unique) (saquinavir non « boosté » 1200 mg trois fois par jour)	L'interaction avec Invirase/ritonavir n'a pas été étudiée. Saquinavir ↔ C _{max} 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 rubriques 4.3 et 4.4).
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 rubriques 4.3 et 4.4).
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 rubriques 4.3 et 4.4).
<i>Inhibiteurs de la pompe à protons</i>		
Oméprazole 40 mg une fois par jour (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg deux fois par jour)	ASC Saquinavir ↑ 82 % (IC 90 % : 44-131 %) C _{max} Saquinavir ↑ 75 % (IC 90 % : 38-123 %) Ritonavir ↔	L'association n'est pas recommandée.
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' Invirase/ritonavir en association avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons.	L'association n'est pas recommandée.

Médicament par classe thérapeutique (dose d'Invirase utilisé dans les études)	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Inhibiteurs de tyrosine kinase		
Tous les inhibiteurs de la tyrosine kinase avec risque d'allongement de l'espace QT, par exemple : dasatinib, sunitinib	Interactions avec Invirase/ritonavir non étudiées	En raison du risque potentiel d'arythmie cardiaque pouvant mettre en jeu le pronostic vital, le dasatinib et le sunitinib sont contre-indiqués avec Invirase/ritonavir (voir rubriques 4.3 et 4.4).
Autres		
Alcaloïdes de l'ergot de seigle (comme : l'ergotamine, la dihydroergotamine, l'ergonovine et la méthylergonovine) (saquinavir/ritonavir)	Invirase/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'Invirase/ritonavir et des alcaloïdes de l'ergot de seigle est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Jus de pamplemousse (saquinavir/ritonavir)	L'interaction avec Invirase/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 Invirase/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) C _{max} 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 (<i>Hypericum perforatum</i>) (saquinavir/ritonavir)	L'interaction avec Invirase/ritonavir n'a pas été étudiée.	
Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) (saquinavir non « boosté »)	Les concentrations plasmatiques de saquinavir non « boosté » peuvent être diminuées par l'utilisation concomitante de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>). 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'Invirase. 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.

Médicament par classe thérapeutique (dose d'Invirase utilisé dans les études)	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<i>Autres interactions potentielles</i> <i>Médicaments substrats du CYP3A4</i>		
Comme la dapsonne, le disopyramide, la quinine, le fentanyl et l'alfentanyl	Bien qu'aucune étude spécifique n'ait été conduite, la co-administration d'Invirase/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 Invirase/ritonavir (voir rubriques 4.3 et 4.4).
<i>Médicaments de gastro-entérologie</i>		
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'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 cisapride est contre-indiqué avec Invirase/ritonavir (voir rubriques 4.3 et 4.4).
Diphémanil (saquinavir/ritonavir)		En raison du risque potentiel d'arythmie cardiaque pouvant mettre en jeu le pronostic vital, le diphémanil est contre-indiqué avec Invirase/ritonavir (voir rubriques 4.3 et 4.4).
<i>Vasodilatateurs périphériques</i>		
Vincamine i.v.		En raison du risque potentiel d'arythmie cardiaque pouvant mettre en jeu le pronostic vital, la vincamine est contre-indiquée avec Invirase/ritonavir (voir rubriques 4.3 et 4.4).

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

4.6 Fécondité, 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 rubrique 5.3).

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 vivant avec le VIH de ne pas allaiter leurs nourrissons afin d'éviter la transmission du VIH.

4.7 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, de la fatigue et des troubles de la vision 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.

4.8 Effets indésirables

a. Résumé du profil de tolérance

Des données limitées sont issues de deux essais cliniques 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 évènements 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.

Les évènements indésirables rapportés avec les plus hauts grades de sévérité (grades 3 et 4) sont les suivants : anémie, diabète sucré, diarrhées, nausées, vomissements et fatigue.

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.

b. Tableau des effets indésirables

Les réactions indésirables rapportées de deux essais pivots étudiant le saquinavir sous forme de capsules molles (1000 mg deux fois par jour) en association avec de faibles doses de ritonavir (100 mg deux fois par jour) pendant au moins 48 semaines sont résumées dans le tableau 2. Y figurent également les effets indésirables graves et non graves issus de la notification spontanée post-commercialisation, pour lesquels une relation de causalité au saquinavir ne peut être exclue.

Les évènements indésirables sont présentés selon la classification des systèmes d'organes MedDRA. Les catégories de fréquence selon la convention MedDRA sont les suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2 : incidences des réactions indésirables et des anomalies biologiques issues des études cliniques et de l'expérience post-commercialisation chez les patients adultes

Classe organe	Réactions indésirables
Fréquence de la réaction	
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
Très fréquent	Thrombopénie
Fréquent	Anémie, diminution de l'hémoglobine, lymphopénie, leucopénie
Peu fréquent	Neutropénie
<i>Affections oculaires</i>	
Peu fréquent	Troubles visuels
<i>Affections du système immunitaire</i>	
Fréquent	Hypersensibilité
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	
Très fréquent	Hypercholestérolémie, hypertriglycémie
Fréquent	Diabète sucré, anorexie, augmentation de l'appétit
Peu fréquent	Diminution 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
Peu fréquent	Somnolence, convulsions
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	
Fréquent	Dyspnée
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Très fréquent	Diarrhées, nausées
Fréquent	Vomissements, gêne abdominale, douleurs abdominales, douleurs abdominales hautes, constipation, sécheresse de la bouche, dyspepsie, éructation, flatulences, dessèchement des lèvres, selles molles
Peu fréquent	Pancréatite
<i>Affections hépatobiliaires</i>	
Très fréquent	Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation des lipoprotéines de basse densité
Fréquent	Hyperbilirubinémie, hyperamylasémie
Peu fréquent	Hépatite, jaunisse
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	
Fréquent	Augmentation de la créatinine sérique
Peu fréquent	Troubles rénaux
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Fréquent	Alopécie, sécheresse de la peau, eczéma, lipoatrophie, prurit, rash
Peu fréquent	Syndrome de Stevens-Johnson, dermatite bulleuse
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	
Fréquent	Spasmes musculaires
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Fréquent	Asthénie, fatigue, accroissement du tissu adipeux, malaise
Peu fréquent	Ulcération des muqueuses

c. Description de certains effets indésirables

Paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral.

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 rubrique 4.4).

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 rubrique 4.4).

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. Des maladies autoimmunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportées; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).

d. Population pédiatrique

On dispose de données de sécurité limitées issues de l'étude pédiatrique (NV20911, n=18) dans laquelle la tolérance de saquinavir sous forme de gélules (50 mg/kg deux fois par jour, sans dépasser 1000 mg deux fois par jour) utilisées en association avec de faibles doses de ritonavir en solution buvable (3 mg/kg deux fois par jour pour un poids de 5 à <15 kg, 2,5 mg/kg deux fois par jour pour un poids de 15 à 40 kg et 100 mg deux fois par jour pour un poids >40 kg) a été étudiée chez des enfants âgés de 4 mois à 6 ans.

Quatre patients dans cette étude ont présenté cinq effets indésirables considérés comme reliés au traitement de l'essai. Ces effets indésirables ont été des vomissements (3 patients), des douleurs abdominales (1 patient) et des diarrhées (1 patient). Aucun effet indésirable inattendu n'a été observé dans cette étude.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 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.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 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, contrôlé versus placebo avec comparateur actif (moxifloxacine 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 C_{max} avec les doses thérapeutique et supra-thérapeutique étaient respectivement environ 3 fois et 4 fois supérieures à la C_{max} 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 rubrique 4.4).

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 dans l'étude dédiée sur l'intervalle QT (TQT)

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 [^]	4 heures	12,18	1,93	15,36

[†] Différence dérivée du QTcS corrigé à l'état initial avant traitement entre les bras avec traitement actif et placebo

[^] 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 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. Desespaces PR > 200 ms ont été observés chez 3 % des sujets dans le groupe du comparateur actif (moxifloxacine) et 5% dans le bras placebo. 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 la rubrique 4.4).

Des évènements 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.

Une étude en ouvert, observationnelle de 2 semaines chez 23 patients naïfs de traitement infectés par le VIH-1 a évalué l'effet de la modification du schéma posologique à l'initiation du traitement sur l'intervalle QTc, la pharmacocinétique (PK) ainsi que sur la charge virale, les patients ayant reçu Invirase/ritonavir à la dose de 500/100 mg deux fois par jour, associé à la prise de 2 INTI durant les 7 premiers jours de traitement, suivi par Invirase/ritonavir à la dose de 1000/100 mg deux fois par jour associé à la prise de 2 INTI durant les 7 jours suivants. Les mesures de l'ECG et des paramètres PK ont été collectées à J3, J4, J7, J10, et J14 avec le nouveau schéma de traitement d'Invirase/ritonavir. La principale variable étudiée a été la variation maximale par rapport à la valeur initiale avant traitement pour l'intervalle QTcF ($\Delta QTcF_{dense}$ (valeur moyenne à l'inclusion avant traitement)). La modification du traitement Invirase/Ritonavir a réduit la valeur du $\Delta QTcF_{dense}$ maximal moyen au cours de la 1^{ère} semaine de traitement comparée à la même valeur chez les patients volontaires sains recevant le traitement Invirase/ritonavir dans l'étude TQT à J3 (tableau 4), d'après les résultats d'une étude comparative croisée de différents groupes de population. Seulement 2 des 21 patients (9%) infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement ont présenté au cours de l'étude une variation maximale de l'intervalle QTcF ≥ 30 ms par rapport à l'inclusion avant traitement, après l'administration du traitement modifié ; et une variation maximale moyenne par rapport à l'inclusion de l'intervalle QTcF avant traitement < 10 ms tout au long de l'étude. Ces résultats suggèrent que le risque d'allongement de l'intervalle QTc est réduit avec le schéma de traitement modifié d'Invirase/ritonavir, d'après les résultats d'une étude comparative croisée de différents groupes de population (tableau 4). Le pourcentage de patients présentant un allongement de l'espace PR > 200 ms dans cette étude va de 3/22 (14%) patients à J3, à 8/21 (38%) patients à J14.

Avec le schéma de traitement modifié d'Invirase/ritonavir, une exposition à saquinavir durant la première semaine a montré un pic à J3 et l'exposition la plus faible a été atteinte à J7 avec des effets induits par le ritonavir, alors qu'à J14, les paramètres PK du saquinavir (après administration des doses complètes d'Invirase/ritonavir durant la 2^{ème} semaine) s'approchaient du niveau des valeurs moyennes historiques correspondant aux valeurs de saquinavir à l'état d'équilibre chez les patients infectés par le VIH-1 (tableau 9). La Cmax moyenne d'Invirase avec le schéma posologique modifié d'Invirase/ritonavir était approximativement 53-83% plus faible tout au long de l'étude chez les patients infectés par le VIH-1, en comparaison à la Cmax moyenne atteinte chez les volontaires sains dans l'étude TQT à J3. Lors de la quantification de l'ARN du VIH, une diminution constante a été observée chez tous les patients naïfs de traitement, prenant le nouveau schéma posologique d'Invirase/ritonavir après 2 semaines de traitement, suggérant une suppression de la charge virale durant l'étude. Une efficacité à long terme n'a pas été évaluée avec ce schéma de traitement modifié.

Tableau 4 : Résumé des Paramètres de l'ECG des patients naïfs de traitement infectés par le VIH-1, ayant débuté le schéma de traitement modifié d'Invirase/ritonavir

Paramètre	Jour 3 500/100 mg (n=22)	Jour 4 500/100 mg (n=21)	Jour 7 500/100 mg (n=21)	Jour 10 1000/100 mg (n=21)	Jour 14 1000/100 mg (n=21)	Etude TQT Jour 3* (n=57)
Moyenne maximale Δ QTcF _{dense} ms (écart-type)	3.26 ± 7.01	0.52 ± 9.25	7.13 ± 7.36	11.97 ± 11.55	7.48 ± 8.46	32.2 ± 13.4
Patients avec Δ QTcF _{dense} ≥ 30 ms (%) maximale	0	0	0	2/21 (9%)	0	29/57 (51%)

*Données historiques issues de l'étude dédiée sur l'intervalle QT menée chez les volontaires sains

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 serum (50 % de serum 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 5). 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 5 : 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) Population naïve au traitement par SQV		RESIST 1 et 2 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 6 : 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
Sexe Masculin	82 %	74 %	81 %	76 %
Race (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, log ₁₀ copies/ml (IQR)	4,0 (1,7-5,1)	3,9 (1,7-5,2)	4,4 (3,1-5,1)	4,6 (3,5-5,3)
Nombre de cellules CD4 ⁺ à l'inclusion médiane, cellules/mm ³ (IQR)	272 (135-420)	280 (139-453)	241 (86-400)	239 (95-420)

[†] Données issues du rapport d'étude clinique

Tableau 7 : 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 ³)	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 $\geq 0,5$ log et/ou une CV $\geq 50\ 000$ 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 $\geq 0,5$ log au cours d'une visite spécifique ; une réduction $\leq 0,5$ log si la CV ≥ 200 copies/ml à la semaine 4 ; une réduction $\leq 1,0$ 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

Résultats cliniques des études pédiatriques

La pharmacocinétique, la sécurité et l'activité du saquinavir ont été évaluées dans une étude ouverte, multicentrique chez 18 enfants âgés de 4 mois à moins de 6 ans dans laquelle le saquinavir (50 mg/kg deux fois par jour jusqu'à la dose pour l'adulte de 1000 mg deux fois par jour) a été administré en association avec une solution buvable de ritonavir (3 mg/kg deux fois par jour pour un poids de 5 à <15 kg, 2,5 mg/kg deux fois par jour pour un poids de 15 à 40 kg et 100 mg deux fois par jour pour un poids >40 kg avec au moins 2 antirétroviraux en traitement de fond). Les nourrissons et les jeunes enfants ont été stratifiés en 2 groupes : le Groupe A « Groupe de Bas Age » de 4 mois à moins de 2 ans (n=5) et le Groupe B « Groupe d'Age Elevé » comprenant des enfants de 2 ans à moins de 6 ans (n=13).

Dans le « Groupe d'Age Elevé », le nombre de patients avec une charge virale <400 copies/ml à la semaine 48 était de 11 sur 13. Pendant la même période, le nombre de patients avec une charge virale < 50 copies/ml était de 9 sur 13. Le taux de lymphocytes CD4 (exprimé en pourcentage moyen de CD4) a augmenté en moyenne de 2,97% durant cette même période de 48 semaines. La taille de l'étude était trop petite pour permettre de conclure sur le bénéfice clinique.

5.2 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: chez des patients adultes infectés par le VIH, 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 8). La pharmacocinétique du saquinavir est stable au cours d'un traitement au long terme.

Tableau 8 : ASC, C_{max}, et C_{min} 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	ASC _τ (ng.h/ml)	ASC ₀₋₂₄ (ng.h/ml) †	C _{max} (ng/ml)	C _{min} (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.

C_{min} = 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_{\min} d'environ 50 ng/ml et à une ASC_{0-24} d'environ 20 000 ng.h /ml. Un traitement efficace chez des patients déjà traités est associé à une C_{\min} d'environ 100 ng/ml et à une ASC_{0-24} d'environ 20 000 ng.h /ml.

Chez les patients infectés par le VIH-1 naïfs de traitement et débutant le nouveau schéma de traitement Invirase 500 mg deux fois par jour associé au ritonavir 1000 mg pendant les 7 premiers jours, suivi par Invirase 1000 mg deux fois par jour associé au ritonavir 100 mg deux fois par jour durant les 7 jours suivants, les expositions systémiques au saquinavir ont généralement approché ou dépassé les valeurs historiques correspondantes à l'état d'équilibre avec un traitement standard Invirase/ritonavir 1000 mg/100 mg au cours de l'étude (voir les tableaux 9 et 8).

Tableau 9 : Paramètres moyens de PK (CV%) chez les patients infectés par le VIH-1 naïfs de traitement débutant le schéma de traitement modifié d'Invirase/ritonavir

Paramètre	Jour 3 500/100 mg (n=22)	Jour 4 500/100 mg (n=21)	Jour 7 500/100 mg (n=21)	Jour 10 1000/100 mg (n=21)	Jour 14 1000/100 mg (n=21)
ASC_{0-12} (ng*hr/ml)	27100 (35.7)	20300 (39.9)	12600 (54.5)	34200 (48.4)	31100 (49.6)
C_{\max} (ng/ml)	4030 (29.1)	2960 (40.2)	1960 (53.3)	5300 (36.0)	4860 (46.8)
C_{12} (ng/ml)	899 (64.9)	782 (62.4)	416 (98.5)	1220 (91.6)	1120 (80.9)

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_{0-12} , la C_{\max} et la concentration résiduelle (C_{trough}) 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_{trough} : 245 versus 348 ng/ml). Invirase/ritonavir devrait être administré pendant ou après le repas.

Distribution chez l'adulte : Le 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.

Biotransformation 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_{max} 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 terme 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'ASC₀₋₁₂ et la C_{max} 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'ASC₀₋₁₂ et la C_{max}, 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 rubriques 4.2 et 4.4).

Population pédiatrique : L'information disponible relative à l'état d'équilibre pharmacocinétique est issu de patients infectés par le VIH de l'étude NV20911. Dans cette étude, 5 patients étaient <2 ans et 13 avaient entre 2 et <6 ans et recevaient 50 mg/kg de saquinavir deux fois par jour (sans dépasser 1000 mg deux fois par jour) boosté par du ritonavir à 3 mg/kg pour les patients pesant de 5 à <15 kg ou 2,5 mg/kg pour les patients pesant de 15 à 40 kg (sans dépasser 100 mg deux fois par jour). Seize des 18 enfants ne pouvaient pas avaler les gélules d'Invirase et ont reçu leur traitement après ouverture des gélules et mélange de leur contenu avec différents véhicules. Les paramètres pharmacocinétiques du « Groupe d'Age Elevé » sont listés dans le tableau 10 ci-dessous. Les résultats du « Groupe de Bas Age » ne sont pas présentés car les données sont limitées en raison de la petite taille de ce groupe.

Tableau 10 : Paramètres pharmacocinétiques du saquinavir à l'état d'équilibre chez les enfants infectés par le VIH

			Moyenne ± écart type (% CV) des Paramètres Pharmacocinétiques* du Saquinavir		
Etude clinique	Groupe d'âge (en années)	N	ASC _{0-12h} (ng.h/ml)	C _{min} (ng/ml)	C _{max} (ng/ml)
NV20911	2 à <6 ans	13	38000 ± 18100 (48%)	1860 ± 1060 (57%)	5570 ± 2780 (50%)

*Tous les paramètres ont été normalisés à une dose de 50 mg/kg

Les expositions au saquinavir à l'état d'équilibre observées dans les essais pédiatriques étaient substantiellement plus élevées que les données historiques chez les adultes où des allongements dose-dépendants et exposition-dépendants des espaces QT et PR étaient observés (voir la rubrique 4.4).

5.3 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.

Mutagénèse : les études de génotoxicité et de mutagénèse, 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).

Pharmacologie de sécurité : L'activité *in vitro* du canal cardiaque potassique humain cloné (hERG) a été inhibée de 75 % avec une concentration de saquinavir de 30 µM. Le saquinavir a inhibé à la fois ce canal hERG et le canal calcique voltage dépendant de type L avec les CI₅₀ respectives de 4,7 µM et de 6,3 µM. Dans une étude de distribution myocardique chez le rat, il a été observé une accumulation de saquinavir dans le cœur environ 2 fois supérieure à celle observée dans le plasma, après une coadministration de saquinavir et de ritonavir. La pertinence clinique de ces résultats précliniques est inconnue. Cependant, des anomalies de la conduction cardiaque et de la repolarisation ont été observées chez l'homme après un traitement associant saquinavir et ritonavir (voir rubriques 4.4 et 5.1).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimé nu :

Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Povidone
Lactose (monohydraté)
Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Hypromellose
Dioxyde de titane (E 171)
Talc
Triacétate de glycérol
Oxyde de fer jaune et rouge (E 172).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en plastique (PEHD) contenant 120 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/026/002

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 04 octobre 1996
Date de dernier renouvellement : 04 octobre 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1,
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• Rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- A la demande de l'Agence Européenne du Médicament ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

TEXTE DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Invirase 500 mg comprimés pelliculés
Saquinavir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 500 mg de saquinavir sous forme de mésilate de saquinavir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également 38,5 mg de lactose (monohydraté), des colorants (dioxyde de titane E 171, oxyde de fer E 172) et d'autres constituants. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

120 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Les comprimés pelliculés doivent être avalés entiers
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/96/026/002

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

inwirase 500 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE-DONNEES LISIBLES PAR L'HOMME

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**TEXTE DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Invirase 500 mg comprimés pelliculés
Saquinavir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 500 mg de saquinavir sous forme de mésilate de saquinavir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également 38,5 mg de lactose (monohydraté), des colorants (dioxyde de titane E 171, oxyde de fer E 172) et d'autres constituants. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

120 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Les comprimés pelliculés doivent être avalés entiers
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/96/026/002

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE-DONNEES LISIBLES PAR L'HOMME

Sans objet.

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Invirase 500 mg comprimés pelliculés saquinavir

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Invirase et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Invirase
3. Comment prendre Invirase
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Invirase
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Invirase et dans quel cas est-il utilisé ?

Invirase contient la substance active saquinavir qui est un agent antiviral. Il fait partie de la classe thérapeutique des inhibiteurs de protéase. Il est utilisé dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Invirase est destiné au traitement des adultes infectés par le VIH-1. Invirase est prescrit en association avec le ritonavir (Norvir) et d'autres médicaments antirétroviraux.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Invirase ?

Ne pas prendre Invirase si vous avez :

- une allergie au saquinavir, au ritonavir ou à l'un des autres composants contenus dans Invirase (voir la rubrique « Invirase contient du lactose » mentionnée plus bas dans cette rubrique et la rubrique 6 « Que contient Invirase »).
- tout problème cardiaque modifiant l'électrocardiogramme (ECG, enregistrement électrique du cœur), présent ou non depuis votre naissance.
- un rythme cardiaque très lent (bradycardie),
- un cœur faible (insuffisance cardiaque),
- un antécédent de rythme cardiaque irrégulier (arythmies),
- un déséquilibre des sels dans votre sang, en particulier des concentrations sanguines faibles en potassium (hypokaliémie), qui n'est actuellement pas corrigé par un traitement,
- des problèmes sévères au foie, tel qu'une jaunisse, une hépatite ou une insuffisance hépatique –situations au cours desquelles votre ventre peut se remplir de liquide, vous pouvez devenir confus ou votre œsophage (le tube situé entre votre bouche et votre estomac) peut saigner
- pris récemment le médicament contre le VIH rilpivirine.

Ne pas prendre Invirase si vous êtes concerné par une des situations mentionnées ci-dessus. Si vous n'êtes pas sûr, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Invirase.

Ne pas prendre Invirase si vous prenez un des médicaments suivants :

Tout médicament pouvant modifier votre rythme cardiaque tel que :

- certains médicaments utilisés contre le VIH tels que atazanavir, lopinavir, rilpivirine
- certains médicaments utilisés pour le cœur -amiodarone, bépridil, disopyramide, dofétilide, flécaïnone, hydroquinidine, ibutilide, lidocaïne, propafénone, quinidine, sotalol
- certains médicaments utilisés dans la dépression- amitriptyline, imipramine, trazodone, maprotiline
- des médicaments utilisés dans d'autres troubles mentaux sévères - tels que clozapine, halopéridol, mésoridazine, phénothiazines, sertindole, sultopride, thioridazine, ziprasidone
- certains médicaments utilisés dans les infections – tels que clarithromycine, dapsonne, érythromycine, halofantrine, pentamidine, sparflaxacine),
- certains médicaments puissants contre la douleur (stupéfiants) - tels que alfentanil, fentanyl, méthadone
- des médicaments utilisés dans les troubles de l'érection - sildénafil, vardénafil, tadalafil
- certains médicaments qui peuvent être utilisés dans différentes situations : cisapride, diphémanil, mizolastine, quinine, vincamine
- certains médicaments utilisés pour éviter le rejet de nouveaux organes après une opération de transplantation, tels que le tacrolimus
- certains médicaments utilisés pour le traitement des symptômes de l'Hypertrophie Bénigne de la Prostate (augmentation de la taille de la prostate) tels que l'alfuzosine.
- certains médicaments utilisés couramment dans les symptômes de l'allergie tels que la terféndine et l'astémizole
- certains médicaments utilisés pour les troubles mentaux sévères tel que le pimozide
- certains médicaments (appelés inhibiteurs de la tyrosine kinase) utilisés pour traiter certains types de cancer tels que la dasatinib et le sunitinib.

L'un des médicaments mentionnés ci-dessous :

- les alcaloïdes de l'ergot de seigle -utilisés pour les crises de migraine),
- le triazolam et le midazolam - administré par voie orale- utilisés pour faciliter votre sommeil ou pour l'anxiété
- la rifampicine - pour prévenir ou traiter la tuberculose
- la simvastatine et la lovastatine - utilisées pour diminuer le cholestérol sanguin
- la quétiapine - utilisée pour traiter la schizophrénie, les troubles bipolaires et les épisodes dépressifs majeurs
- la lurasidone – utilisée pour traiter la schizophrénie

Ne pas prendre Invirase avec tout autre médicament sans en avoir préalablement parlé avec votre médecin. Les médicaments listés ci-dessus pourraient provoquer des effets indésirables graves si vous les prenez en même temps qu'Invirase.

Ne pas prendre Invirase si vous êtes concerné par une des situations mentionnées ci-dessus. Si vous n'êtes pas sûr, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Invirase.

Avertissements et précautions

Vous devez savoir qu'Invirase/ritonavir n'est pas un traitement curatif de l'infection par le VIH et que vous pouvez continuer à présenter des infections ou d'autres maladies associées à la maladie liée au VIH. Vous devez donc continuer à vous faire suivre par votre médecin tout au long de votre traitement par Invirase/ritonavir.

Il n'existe aujourd'hui que des données limitées sur l'utilisation d'Invirase/ritonavir chez l'enfant et l'adulte d'âge supérieur à 60 ans.

Rythmes cardiaques anormaux (arythmies) :

Invirase peut modifier le rythme de votre cœur - cela peut être grave et survenir, en particulier, si vous êtes une femme ou une personne âgée.

- Si vous prenez un médicament qui diminue le niveau de potassium dans votre sang, parlez-en à votre médecin avant de prendre Invirase.

- **Contactez votre médecin immédiatement si vous ressentez des palpitations ou des battements du cœur irréguliers pendant votre traitement.** Votre médecin pourrait juger nécessaire de réaliser un ECG pour contrôler votre rythme cardiaque.

Autres situations :

Certaines affections que vous pouvez avoir, ou avoir eu, exigent une attention particulière avant ou pendant le traitement par Invirase/ritonavir. Par conséquent, avant de prendre ce médicament, vous devez informer votre médecin si vous souffrez de diarrhée, si vous avez des allergies (voir rubrique 4) ou si vous avez une intolérance à certains sucres (voir la rubrique « Invirase contient du lactose »).

Maladie des reins : Consultez votre médecin si vous avez déjà eu une maladie des reins.

Maladie du foie : Veuillez informer votre médecin si vous avez des antécédents de maladie du foie. Les patients ayant une hépatite chronique B ou C et traités par des médicaments antirétroviraux sont plus à risque de développer des effets indésirables hépatiques sévères potentiellement fatals, et peuvent par conséquent nécessiter des tests sanguins afin de contrôler leur fonction hépatique.

Infection : Chez certains patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé (SIDA) et des antécédents d'infection opportuniste, les signes et symptômes inflammatoires provenant d'infections antérieures peuvent survenir peu après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire, permettant à l'organisme de combattre les infections qui pouvaient être présentes sans symptômes évidents. Si vous remarquez des symptômes d'infection, veuillez en informer votre médecin immédiatement (voir rubrique 4).

En plus des infections opportunistes, des maladies autoimmunes (maladies qui surviennent lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules saines de l'organisme) peuvent également survenir après le début de votre traitement anti-VIH. Les maladies autoimmunes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Si vous remarquez des symptômes d'infection ou tout autre symptôme comme une faiblesse musculaire, une faiblesse commençant dans les mains et les pieds puis remontant vers le tronc, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, veuillez en informer votre médecin immédiatement pour voir si un traitement est nécessaire.

Problèmes osseux : Certains patients prenant un traitement par association d'antirétroviraux peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os). La durée du traitement par association d'antirétroviraux, l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé, peuvent faire partie des nombreux facteurs de risque de développement de cette maladie. Les signes d'ostéonécrose sont une raideur des articulations, des douleurs (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour se mouvoir. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin.

Autres médicaments et Invirase

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Invirase /ritonavir *peut être pris* avec un certain nombre de médicaments qui sont utilisés fréquemment dans l'infection par le VIH.

Il y a des médicaments qui ne doivent pas être pris avec Invirase/ritonavir (voir ci-dessus la rubrique « Ne pas prendre Invirase si vous prenez un des médicaments suivants ») Il existe aussi certains médicaments *qui nécessitent une diminution de leur posologie* ou de celle d'Invirase ou du ritonavir (voir ci-dessous la rubrique « Les médicaments pouvant interagir avec le saquinavir ou le ritonavir

comprennent »). Demandez à votre médecin ou à votre pharmacien pour plus d'informations concernant la prise d'Invirase/ritonavir avec d'autres médicaments.

Les médicaments pouvant interagir avec le saquinavir ou le ritonavir comprennent :

- d'autres médicaments contre le VIH - tels que le nelfinavir, l'indinavir, la névirapine, la delavirdine, l'efavirenz, le maraviroc, le cobicistat
- certains médicaments agissant sur le système immunitaire - tels que la ciclosporine, le sirolimus (rapamycine), le tacrolimus
- différents stéroïdes – tels que la dexaméthasone, l'éthinyl-estradiol, la fluticasone
- certains médicaments utilisés pour le cœur - tels que les inhibiteurs calciques, la quinidine, la digoxine
- des médicaments utilisés pour diminuer le taux de cholestérol dans le sang - tels que les statines
- des antifongiques - le kétoconazole, l'itraconazole, le fluconazole, le miconazole
- des anticonvulsivants - tels que le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine
- des agents sédatifs - tels que le midazolam administré par injection
- certains antibiotiques - tels que la quinupristine/dalfopristine, la rifabutine, l'acide fusidique
- des médicaments de la dépression - tels que la néfazodone, les antidépresseurs tricycliques
- des médicaments anticoagulants - warfarine
- des préparations à base de plantes contenant du millepertuis, ainsi que les gélules contenant de l'ail,
- certains médicaments qui traitent des maladies dues à l'hyperacidité dans l'estomac - tels que l'oméprazole ou d'autres inhibiteurs de la pompe à protons
- des médicaments utilisés pour le traitement de l'asthme ou d'autres maladies pulmonaires telle que la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) tel que le salmétérol
- des médicaments antigoutteux telle que la colchicine
- des médicaments utilisés pour le traitement de l'hypertension des artères des poumons (hypertension artérielle pulmonaire) tel que le bosentan.

Vous ne devez donc pas prendre Invirase/ritonavir avec d'autres médicaments sans l'accord de votre médecin.

Si vous prenez un contraceptif oral afin d'éviter de tomber enceinte, vous devez utiliser une méthode contraceptive différente ou supplémentaire car le ritonavir peut réduire l'efficacité des contraceptifs oraux.

Invirase avec des aliments et boissons

Invirase doit être pris en même temps que le ritonavir et pendant ou après le repas.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament. Prévenez votre médecin si vous êtes enceinte ou prévoyez de l'être. Ce médicament ne doit être pris pendant la grossesse qu'après avis médical.

L'allaitement *n'est pas recommandé* chez les femmes vivant avec le VIH car l'infection par le VIH peut se transmettre au bébé par l'intermédiaire du lait maternel.

Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, vous *devez en discuter avec* votre médecin *dès que possible*.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les effets d'Invirase sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Néanmoins, des vertiges, de la fatigue et des troubles de la vision ont été rapportés durant le traitement par Invirase. Ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines si vous ressentez ces symptômes.

Invirase contient du lactose

Chaque comprimé pelliculé contient 38,5 mg de lactose (monohydraté). Si votre médecin vous a dit que vous aviez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Invirase

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les instructions de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute. Invirase est présenté en comprimés pelliculés de 500 mg. Votre médecin vous prescrira Invirase en association avec le ritonavir (Norvir) et d'autres médicaments contre le VIH.

Comment prendre les comprimés pelliculés d'Invirase

- Prenez Invirase en même temps que les gélules de ritonavir (Norvir).
- Prenez vos comprimés pelliculés d'Invirase au cours ou après un repas.
- Avalez les comprimés pelliculés entiers avec de l'eau.

Combien de comprimés doit-on prendre

Posologie standard

- Prendre 2 comprimés pelliculés d'Invirase à 500 mg, deux fois par jour.
- Prendre une gélule de ritonavir (Norvir) à 100 mg, deux fois par jour.

S'il s'agit du premier traitement contre le VIH que vous prenez ou la première fois, que vous prenez du ritonavir (Norvir), il est nécessaire de prendre une posologie réduite d'Invirase au cours de la première semaine de traitement.

1^{ère} semaine

- Prendre un comprimé pelliculé d'Invirase à 500 mg deux fois par jour.
- Prendre une gélule de ritonavir (Norvir) à 100 mg deux fois par jour.

A partir de la 2^{ème} semaine

- Continuez avec la posologie standard

Si vous avez pris plus d'Invirase que vous n'auriez dû

Si vous avez pris une quantité d'Invirase/ritonavir supérieure à la dose prescrite, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous oubliez de prendre Invirase

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en apercevez, avec un peu de nourriture. Continuez ensuite comme votre médecin vous l'a prescrit. Ne modifiez pas la posologie vous-même.

Si vous arrêtez de prendre Invirase/ritonavir

Poursuivez votre traitement jusqu'à l'avis contraire de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Une augmentation du poids ainsi que des taux de lipides et de glucose dans le sang peuvent survenir au cours d'un traitement contre le VIH. Ces modifications sont en partie dues à une amélioration de

votre état de santé et du mode de vie ; concernant l'augmentation des lipides sanguins, celle-ci est parfois liée aux médicaments contre le VIH. Votre médecin procèdera à des examens afin d'évaluer ces changements.

Pendant le traitement de l'infection par le VIH, il n'est pas toujours possible de distinguer les effets indésirables dus à Invirase ou à d'autres traitements concomitants de ceux découlant des complications de l'infection. Pour ces raisons, il est très important que vous informiez votre médecin de tout changement de votre état.

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés (*chez plus de 10 personnes sur 100*) pour le saquinavir pris avec le ritonavir concernent le tube digestif avec le plus souvent : nausées, diarrhée, fatigue, vomissements, gaz et douleur abdominale. Des modifications très fréquentes des paramètres biologiques (comme des examens sanguins et urinaires) ont été également rapportées.

Les autres effets secondaires (*chez plus de 1 personne sur 100 mais moins de 1 personne sur 10*), qui peuvent survenir sont les suivants : éruption cutanée étendue, prurit, eczéma et sécheresse cutanée, chute des cheveux, sécheresse de la bouche, céphalées, neuropathie périphérique (troubles nerveux au niveau des pieds et des mains qui peuvent prendre la forme d'un engourdissement, de fourmillements et de picotements, de douleurs fulgurantes ou de brûlures), faiblesse, vertiges, troubles de la libido, altération du goût, ulcères buccaux, dessèchement des lèvres, gêne abdominale, indigestion, perte de poids, constipation, augmentation de l'appétit, spasmes musculaires et essoufflement.

Autres effets indésirables moins fréquents : (chez plus de 1 sur 1000 personnes mais moins de 1 sur une centaine de personnes) : diminution de l'appétit, troubles de la vision, inflammation du foie, crises convulsives, réactions allergiques, ampoules, somnolence, anomalie de la fonction rénale, inflammation du pancréas, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux provoqués par des problèmes au foie, syndrome de Steven's Johnson (maladie grave avec bulles au niveau de la peau, des yeux, de la bouche et des organes génitaux).

Chez des patients hémophiles de type A et B, des cas d'augmentation de saignements ont été signalés au cours du traitement avec ce médicament ou un autre inhibiteur de la protéase. Si tel est votre cas, consulter immédiatement votre médecin.

Des cas de douleurs musculaires, de sensibilité douloureuse ou de faiblesse musculaire ont été rapportés, particulièrement sous traitement antirétroviral comportant des inhibiteurs de la protéase et des analogues nucléosidiques. Ces troubles musculaires ont rarement été graves (rhabdomyolyses).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Invirase

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver dans le flacon d'origine.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Invirase

- La substance active est le saquinavir. Un comprimé pelliculé d'Invirase contient 500 mg de saquinavir sous forme de mésilate de saquinavir.
- Les autres composants (excipients) sont : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, povidone, lactose (monohydraté) : 38,5 mg, stéarate de magnésium, hypromellose, dioxyde de titane (E 171), talc, triacétate de glycérol, oxydes de fer jaune (E 172) et rouge (E 172) (voir rubrique 2 « Invirase contient du lactose »).

Qu'est-ce qu'Invirase et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés d'Invirase 500 mg sont de couleur orange clair à orange gris ou marron, de forme ovale avec la mention « SQV 500 » sur un côté et « Roche » de l'autre côté. Un flacon de plastique (HDPE) contient 120 comprimés pelliculés.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

Fabricant

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1,
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 – 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7039831

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.