

Inhibiteur
de protéase

INVIRASE®



Saquinavir

PRESENTATIONS PHARMACEUTIQUES

INVIRASE® 200 mg

saquinavir (200 mg)
gélules de couleur marron clair et verte
flacons contenant 270 gélules

• Conservation : dans l'emballage d'origine



INVIRASE® 500 mg

saquinavir (500 mg)
comprimés pelliculés de couleur orange
flacons contenant 120 comprimés

• Conservation : pas de précautions particulières



INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes, uniquement en association avec le ritonavir et avec d'autres antirétroviraux

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à l'un des composants
- Insuffisance hépatique décompensée
- Associations médicamenteuses contre-indiquées ➔ cf. *interactions significatives*
- Intolérance héréditaire au galactose, déficit en lactase LAPP, malabsorption du glucose et du galactose

POSOLOGIE RECOMMANDEE - MODE D'ADMINISTRATION

- Adultes et adolescents ≥ 16 ans :
 - **deux comprimés à 500 mg, avec 100 mg de ritonavir, deux fois par jour**
 - ou • cinq gélules à 200 mg, avec 100 mg de ritonavir, deux fois par jour
- Enfants < 16 ans : absence de données
- Personnes âgées (≥ 60 ans) : absence de données
- Prise pendant ou après un repas**

PRECAUTIONS D'EMPLOI

- Insuffisance hépatique légère : pas d'adaptation posologique
- Insuffisance hépatique modérée : administration prudente
- Maladie hépatique (dont hépatite B ou C chronique) : surveillance étroite ; en cas d'aggravation, interruption ou arrêt du traitement
- Insuffisance rénale légère à modérée : pas d'adaptation posologique
- Insuffisance rénale sévère : administration prudente
- Hémophilie : informer les patients du risque d'augmentation des saignements
- Grossesse : administration non recommandée, sauf si bénéfice > risque
- Conduite et utilisation de machines : informer les patients du risque d'étourdissements et de fatigue

CONCENTRATIONS PLASMATIQUES

- Concentrations plasmatiques résiduelles : 375 - 3000 ng/ml



EFFETS INDESIRABLES - SURVEILLANCE

- Troubles hématologiques et du système lymphatique
 - ↑ saignements [hémophiles]
- Troubles du système immunitaire
 - Hypersensibilité
- Troubles du métabolisme et de la nutrition
 - Diabète, anorexie, ↑ appétit
- Troubles du système nerveux
 - Dysgueusie, céphalées, neuropathie périphérique, paresthésie, étourdissements
 - Somnolence, convulsions
- Troubles psychiatriques
 - ↓ libido, troubles du sommeil
- Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux
 - Dyspnée
- Troubles gastro-intestinaux
 - **Nausées, diarrhée**
 - Vomissements, gêne abdominale, douleurs abdominales, constipation, sécheresse buccale et labiale, dyspepsie, éructation, flatulences, selles molles
- Troubles de la peau et du tissu sous-cutané
 - Alopecie, sécheresse cutanée, eczéma, prurit, rash

- Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif
 - Spasmes musculaires
 - Myalgies, myosite, rhabdomyolyse
 - Troubles hépato-biliaires
 - Hépatite
 - Troubles rénaux et des voies urinaires
 - Anomalie de la fonction rénale
 - Troubles généraux
 - Fatigue, malaise
-
- Anomalies biologiques
 - **Thrombocytopénie, ↑ ALAT, ↑ ASAT, ↑ triglycéridémie, ↑ cholestérolémie**
 - Anémie, leucopénie, lymphopénie, ↑ CPK, ↑ amylasémie, ↑ bilirubinémie, ↑ γGT
-
- Effets indésirables communs aux antirétroviraux
 - Lipodystrophies et anomalies métaboliques (↑ glycémie, ↑ triglycéridémie, ↑ cholestérolémie, résistance à l'insuline, ↑ lactatémie)
 - Syndrome de restauration immunitaire
 - Ostéonécrose



INTERACTIONS SIGNIFICATIVES

- **INNTI**
 - Delavirdine : [↑ saquinavir] ➔ surveillance hépatique
 - Efavirenz ➔ surveillance hépatique
 - **IP**
 - Atazanavir : [↑ saquinavir]
 - Indinavir : [↑], [↑ saquinavir] ⇔ lithiase urinaire
 - Nelfinavir : [↑ saquinavir] ⇔ diarrhée
 - Tipranavir/rtv : [↓ saquinavir]
 - ➔ si nécessaire, suivi des CP de saquinavir
-
- Alfentanyl, dapsonne, disopyramide, fentanyl, quinine : [↑]
 - ➔ administration prudente
 - Alprazolam, clorazépam, diazépam, flurazépam : [↑] ⇔ sédation
 - ➔ surveillance étroite ; si besoin, ↓ dose de ces médicaments
 - **Amiodarone, flécaïnide, propafénone** : [↑] ⇔ arythmie card.
 - Amlodipine, diltiazem, félodipine, isradipine, nicardipine, nifédipine, nimodipine, nisoldipine, vérapamil : [↑]
 - ➔ surveillance étroite
 - Antidépresseurs tricycliques (amitryptiline, imipramine,...) : [↑]
 - ➔ suivi des CP de ces médicaments
 - **Astémizole, terfénadine** : [↑] ⇔ arythmie cardiaque
 - Atorvastatine : [↑] ⇔ myopathie
 - ➔ dose la plus faible d'atorvastatine ; surveillance étroite
 - Bépridil, lidocaïne [systémique], quinidine : [↑]
 - ➔ administration prudente ; suivi des CP de ces médicaments
 - Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne : [↓ saquinavir]
 - Ciclosporine, rapamycine, tacrolimus : [↑]
 - ➔ suivi des CP de ces médicaments
 - **Cisapride** : [↑] ⇔ effets indésirables graves
 - **Contraceptifs oraux, éthinyloestradiol** : [↓]
 - ➔ méthode de contraception alternative ou supplémentaire
 - **Dérivés de l'ergot de seigle (dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine,...)** : [↑] ⇔ ergotisme
 - Dexaméthasone : [↓ saquinavir] ➔ suivi des CP de saquinavir
 - Digoxine : [↑] ➔ surveillance étroite ; suivi des CP de digoxine ; si nécessaire, ↓ dose de digoxine
-
- **Fluticasone, corticoïdes métabolisés par le CYP3A4 (interaction avec le ritonavir)** : [↑] ⇔ s. de Cushing, inhibition surrénalienne
 - ➔ si nécessaire, ↓ dose de glucocorticoïdes ou passage à un glucocorticoïde non substrat de CYP3A4 et surveillance étroite ; à l'arrêt, ↓ progressive de la dose sur une période plus longue
 - Fluvastatine, pravastatine ➔ surveillance étroite
 - **Gélules contenant de l'ail** : [↓ saquinavir]
 - Inhibiteurs de pompe à protons (oméprazole,...) : [↑ saquinavir]
 - ➔ surveillance de la toxicité du saquinavir
 - Itraconazole : [↑ saquinavir]
 - ➔ surveillance de la toxicité du saquinavir
 - **Kétoconazole (doses > 200 mg/j)**
 - **Lovastatine, simvastatine** : [↑] ⇔ myopathie, rhabdomyolyse
 - **Midazolam [oral], triazolam** : [↑] ⇔ effets indésirables graves
 - Midazolam [IV] : [↑] ⇔ détresse respiratoire, sédation prolongée
 - ➔ surveillance étroite ; adaptation posologique du midazolam
 - **Millepertuis** : [↓ saquinavir]
 - ➔ arrêt du millepertuis, suivi des CP et adaptation posologique du saquinavir/rtv (effet persistant ≥ 2 semaines après l'arrêt)
 - Néfazodone : [↑ saquinavir]
 - ➔ surveillance de la toxicité du saquinavir
 - **Pimozide** : [↑] ⇔ arythmie cardiaque
 - Quinupristine, dalfopriline : [↑ saquinavir]
 - ➔ surveillance de la toxicité du saquinavir
 - Rifabutine : [↑], [↓ saquinavir]
 - ➔ ↓ dose de rifabutine à **150 mg tous les 3 jours** ; surveillance étroite ; suivi des CP de saquinavir
 - **Rifampicine** ⇔ toxicité hépatique
 - Sildénafil : [↑] ➔ ↓ dose de sildénafil à 25 mg maximum toutes les 48 heures ; surveillance étroite
 - Tadalafil : [↑] ➔ ↓ dose de tadalafil à 10 mg maximum toutes les 72 heures ; surveillance étroite
 - Vardénafil : [↑] ➔ ↓ dose de vardénafil à 2,5 mg maximum toutes les 72 heures ; surveillance étroite
 - Warfarine ➔ surveillance de l'INR



MUTATIONS DE RESISTANCE (protéase)

- Mutations associées à une résistance
 - G48V
 - Au moins 4 mutations parmi les suivantes : L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M
- Mutations associées à une résistance possible
 - 3 mutations parmi les suivantes : L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M