

Petit guide des antirétroviraux



Rachel Therrien, pharmacienne
UHRESS du CHUM

7^e édition - Novembre 2012



CENTRE HOSPITALIER DE
L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL
UHRESS
UNITÉ HOSPITALIÈRE DE RECHERCHE,
D'ENSEIGNEMENT ET DE SOINS SUR LE SIDA

AUTEURE

Rachel Therrien, pharmacienne à l'UHRESS (Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida) du CHUM (Centre hospitalier de l'Université de Montréal).

EN COLLABORATION (SECTION PÉDIATRIQUE)

Marie-France Goyer, pharmacienne au Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine, Montréal.

REMERCIEMENTS

Merci à Suzanne Marcotte et Dominic Martel pour l'aide à la révision de différentes sections de l'édition 2012. Au Dr Patrice Junod, médecin, clinique L'Actuel, au Dr Pierre Côté, médecin, clinique Quartier Latin et président du Programme de mentorat pour la révision de l'édition 2011. Merci aux étudiants en pharmacie, aux pharmaciens et aux compagnies pharmaceutiques qui ont collaboré à la révision des différentes sections de ce document au cours des dix dernières années.

GRAPHISME

Claude Poitras, pacl@sympatico.ca

RÉVISION LINGUISTIQUE

Camille Larose, Direction des communications du CHUM

DÉGAGEMENT DE RESPONSABILITÉ

Bien que l'auteure soit à l'affût des informations les plus récentes, elle tient à signaler que les développements en matière de traitement contre le VIH évoluent constamment.

Ce document a été conçu à titre de référence seulement et l'auteure encourage les lecteurs à consulter autant de professionnels de la santé que nécessaire. Les personnes utilisant les renseignements contenus dans ce document le font à leurs propres risques.

Concernant l'auteure, elle ne recommande ni ne favorise aucun des traitements décrits dans le présent ouvrage. Par conséquent, elle n'assume aucune responsabilité pour les dommages, les frais et les conséquences susceptibles de résulter de l'usage de ces renseignements, ni pour toute erreur pouvant s'être glissée. Toute décision concernant des traitements spécifiques devrait se prendre en consultation avec un professionnel de la santé ayant une expérience pertinente.

DROITS D'AUTEUR

Il est interdit de reproduire, d'adapter ou de traduire cet ouvrage, en partie ou en totalité, sans avoir préalablement reçu l'autorisation écrite des propriétaires des droits d'auteur.

ISBN : 978-2-89528-077-4 (6e édition, 2012)

ISBN : 978-2-89528-060-6 (6e édition, 2011)

ISBN : 978-2-89528-048-4 (5e édition, 2007)

ISBN : 978-2-89528-042-2 (4e édition, 2006)

Dépôt légal : Bibliothèque nationale du Québec, 2007

Bibliothèque nationale du Canada, 2007

Table des matières

CALCULS DE LA FONCTION RÉNALE ET DE LA FONCTION HÉPATIQUE	4	ASSOCIATION DES CLASSES (INTI, INtTI, ET INNTI)	
INDICE DE LA FONCTION HÉPATIQUE	5	Emtricitabine, Ténofovir et Éfavirenz (Atripla ^{MD})	71
PÉNÉTRATION DES ANTIRÉTROVIRAUX DANS LE LIQUIDE CÉPHALORACHIDIEN	6	Emtricitabine, Ténofovir et Rilpivirine (Complera ^{MC})	73
ANNOTATIONS - EFFETS INDÉSIRABLES	7	INHIBITEURS DE LA PROTÉASE (IP)	
INHIBITEURS NUCLÉOSIDIQUES ET NUCLÉOTIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (INTI ET INtTI)		Atazanavir (Reyataz ^{MD})	75
Abacavir (Ziagen ^{MD})	9	Darunavir (Prezista ^{MC})	84
Abacavir + Lamivudine (Kivexa ^{MD})	15	Fosamprénavir (Telzir ^{MC})	92
Didanosine entérosoluble (Videx EC ^{MC})	16	Lopinavir/Ritonavir (Kaletra ^{MD})	97
Lamivudine (3TC ^{MD})	20	Nelfinavir (Viracept ^{MD})	106
Stavudine (Zerit ^{MD})	24	Ritonavir (Norvir ^{MD})	110
Fumarate de ténofovir disoproxil (Viread ^{MD})	28	Saquinavir (Invirase TM)	114
Ténofovir + Emtricitabine (Truvada TM)	32	Tipranavir (Aptivus ^{MD})	117
Zidovudine (Rétrovir ^{MD})	35	INHIBITEUR DU SITE DE L'ENTRÉE (IE)	
Zidovudine + Lamivudine (Combivir ^{MD})	40	INHIBITEUR DE FUSION	
Zidovudine + Lamivudine + Abacavir (Trizivir ^{MD})	41	Enfuvirtide (Fuzeon ^{MC})	121
INHIBITEURS NON NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (INNTI)		INHIBITEUR DU CCR5	
Éfavirenz (Sustiva ^{MD})	43	Maraviroc (Celsentri ^{MC})	124
Étravirine (Intelence ^{MC})	51	INHIBITEUR DE L'INTÉGRASE (II)	
Névirapine (Viramune ^{MD})	57	Raltégravir (Isentress ^{MD})	131
Rilpivirine (Edurant ^{MD})	65	SITES INTERNET ET PERSONNES RESSOURCES	134

L É G E N D E

DIE : 1 fois par jour (≅ toutes les 24 heures)
BID : 2 fois par jour (≅ toutes les 12 heures)
TID : 3 fois par jour (≅ toutes les 8 heures)

CO : comprimé
SSC : surface sous la courbe
m² = surface corporelle = taille (cm) x poids (kg)/3600

C_{max} : concentration maximale
C_{min} : concentration minimale
r : Ritonavir

Calculs de la fonction rénale et de la fonction hépatique

CALCUL DE LA CLAIRANCE À LA CRÉATININE (mL/min)

1. Équation de Cockcroft-Gault

Homme :

$(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)} \times 60$ ou $(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}$
 $49 \times \text{créatinine sérique (umol/L)}$ $\text{créatinine sérique (umol/L)} \times 0,8$

Femme :

$(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)} \times 0,85 \times 60$ ou $(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)} \times 0,85$
 $49 \times \text{créatinine sérique (umol/L)}$ $\text{créatinine sérique (umol/L)} \times 0,8$

2. Équation MDRD

TFGest (ml/min/1,73 m²) =

$175 \times [\text{créatinine sérique (umol/L)} / 88,4]^{-1,154} \times (\text{âge})^{-0,203} \times$
 $(0,742 \text{ si femme}) \times (1,21 \text{ si AA})$

TFGest : taux de filtration glomérulaire estimée

AA = afro-américain

Stade	Description	TFGest (mL/min/1,73m ²)
I	Anomalie échographie, hématurie ou protéinurie	≥ 90
II	Faible diminution du TFG	60-89
III	Diminution modérée du TFG	30-59
IV	Diminution importante du TFG	15-29
V	Insuffisance rénale	< 15 (ou dialyse)

Des calculateurs Cockcroft-Gault/MDRD sont disponibles au lien suivant :
www.kidney.org/professionals/kdoqi/GFR_calculator.cfm

Mise en garde : Cockcroft-Gault et MDRD

- ❖ Ces deux équations de TFG ne donnent pas de bons résultats chez les individus qui présentent une fonction rénale normale ou près de la normale. Elles sont plus précises chez les patients qui présentent un TFG faible.
- ❖ MDRD est plus précise lorsque le taux de filtration est < 60 cc/min. La formule de Cockcroft-Gault demeure utile pour adapter les doses de médicaments puisqu'elle est utilisée dans plusieurs monographies.
- ❖ De plus, il faut savoir qu'elles n'ont pas été validées auprès de patients porteurs du VIH et pour toutes les races.
- ❖ Elles ne s'utilisent que pour les patients ayant une fonction rénale stable et ne jouent aucun rôle en cas d'insuffisance rénale aiguë.
- ❖ Il est possible que les équations de TFG ne soient pas fiables pour les patients qui prennent des suppléments de créatinine, dont la consommation de viande varie beaucoup ou qui présentent des altérations de masse musculaire ou de phénotypes, notamment l'amyotrophie, une malnutrition importante et l'obésité.

3. Équation CKD-epi

L'équation CKD-epi offre une meilleure estimation du TFG que la formule MDRD, spécialement chez les patients avec un TFG plus élevé.

4. Collecte urinaire de 24 heures

Une collecte urinaire de 24 heures bien exécutée permet une estimation plus précise du TFG. Par contre, selon les experts est peu souvent fait en raison de la difficulté et la variabilité d'exécution par les patients.

INDICE DE LA FONCTION HÉPATIQUE

Les patients présentant une insuffisance hépatique ou une cirrhose peuvent être classifiés en fonction de l'échelle de Child-Pugh (stade A, B ou C). Cette échelle tient compte de marqueurs biochimiques et de la présence ou de l'absence d'ascite et d'encéphalopathie. Une valeur de 1 à 3 est attribuée à chacun des paramètres et la somme détermine le stade Child-Pugh.

ÉCHELLE DE CHILD-PUGH				
Paramètre	Valeur	Valeur	Valeur	Total des points
Albumine (g/L)	> 35	28-35	< 28	Stade A : 5-6
Bilirubine totale (µmol/L)	< 34	34-50	> 50	
Bilirubine totale modifiée (µmol/L) *	< 68	68-119	> 119	
RNI	< 1,7	1,8-2,3	> 2,3	Stade B : 7-9
Ascite (abdomen)	absente	présente	tendue	Stade C : > 9
Encéphalopathie **	absente	grades I et II (pourrait être améliorée par la médication)	grades III et IV (réfractaire)	
Points	1	2	3	

* Bilirubine totale modifiée : utilisée pour les patients qui ont un syndrome de Gilbert ou chez les patients qui prennent l'Indinavir ou l'Atazanavir.

** Encéphalopathie :

Grade I : confusion modérée, anxiété, tremblement fin, ralentissement de la coordination

Grade II : somnolence, désorientation, mouvements involontaires

Grade III : somnolence marquée mais peut être réveillé, confusion importante, langage incompréhensible, incontinence, hyperventilation

Grade IV : coma, posture décérébrée, flaccidité.

PÉNÉTRATION DES ANTIRÉTROVIRAUX DANS LE LIQUIDE CÉPHALORACHIDIEN (SELON LA COHORTE CHARTER)

NOTEZ QUE LE TABLEAU QUI SUIT NE FAIT PAS L'UNANIMITÉ ET SON UTILISATION CLINIQUE EST LAISSÉE À LA DISCRÉTION DE CHAQUE PROFESSIONNEL.

	4	3	2	1
INTI	Zidovudine	Abacavir	Didanosine	Ténofovir
		Emtricitabine	Lamivudine	
			Stavudine	
INNTI	Névirapine	Delavirdine	Étravirine	
		Éfavirenz		
IP	Indinavir - r	Darunavir - r	Atazanavir - r	Nelfinavir
		Fosamprénavir - r	Atazanavir	Ritonavir
		Indinavir	Fosamprénavir	Saquinavir - r
		Lopinavir - r		Saquinavir
				Tipranavir - r
INHIBITEURS DE L'ENTRÉE		Maraviroc		Enfuvirtide
INHIBITEURS DE L'INTÉGRASE		Raltégravir		

Référence : Letendre S., Ellis R.J., Deutsch R., Clifford D.B. et coll. Correlates of time-to-loss-of-viral-response in CSF and plasma in CHARTER cohort, 17th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection. San Francisco 2010 : Abstract 430.

Cette classification fait référence à 1) la capacité de l'antirétroviral à diminuer la charge virale dans le liquide céphalorachidien. 2) les concentrations non mesurables ou mesurables (limite CI50) dans le liquide céphalorachidien. 3) les propriétés pharmacocinétiques de l'antirétroviral. L'équipe CHARTER suggère que les schémas thérapeutiques avec des scores plus élevés sont associés à des meilleurs résultats neurocognitifs.

Annotations sur les effets indésirables

Les effets indésirables mentionnés dans ce document font référence à des pourcentages moyens retrouvés dans les monographies ou publications des études. Ces pourcentages s'appliquent habituellement à une association d'antirétroviraux et non seulement à l'antirétroviral cité. De plus, les effets indésirables peuvent être rapportés chez des populations différentes, par exemple chez des patients à un stade plus avancé de la maladie et donc plus à risque d'effets indésirables. Ces pourcentages peuvent donc varier grandement d'un individu à l'autre, selon le stade de la maladie et les combinaisons choisies.

- Toxicité mitochondriale et acidose lactique.** Certains antirétroviraux à risque de toxicité mitochondriale¹ peuvent être responsables d'un effet indésirable appelé acidose lactique¹, consécutif à une hyperlactatémie, très rare (0,85 cas/1000 patients) avec risque de mortalité de 50 % surtout lorsque les lactates sanguins sont > 10 mmol. Les symptômes sont initialement insidieux et non spécifiques tels que nausées, anorexie, douleurs abdominales, vomissements, perte de poids et fatigue. Les symptômes peuvent ensuite progresser rapidement et le patient peut présenter de la tachycardie, tachypnée, hyperventilation, jaunisse, douleurs musculaires, confusion, pancréatite et détresse respiratoire. Certains patients peuvent présenter une atteinte multiorganique avec insuffisance hépatique, pancréatite, encéphalopathie.
Facteurs de risque : la Stavudine, la Zidovudine et la Didanosine sont les antirétroviraux les plus à risque de toxicité mitochondriale¹. L'utilisation prolongée des INTI, le sexe féminin, l'obésité, la grossesse, l'association Didanosine + Ribavirine sont également des facteurs de risque.
Traitement : cesser tous les antirétroviraux et initier un traitement de soutien. L'utilisation de la Levocarnitine, de la Thiamine et de la Riboflavine IV peut également être envisagée. On recommande de reprendre le traitement lorsque les lactates sont revenus à la normale et cette fois avec des INTI moins à risque de toxicité mitochondriale¹ tels que l'Abacavir, le Ténofovir, la Lamivudine et l'Emtricitabine.
- Pancréatite.** Recommander au patient d'aviser rapidement le médecin s'il a des douleurs abdominales accompagnées de nausées et de vomissements. Une augmentation des taux d'amylase et de lipase de 3 à 5 fois au-dessus de la limite supérieure à la normale peut également suggérer une pancréatite. Le médicament doit être cessé définitivement après un diagnostic de pancréatite et ne jamais être réintroduit.
- Neuropathie périphérique.** Recommander au patient d'aviser le médecin s'il a des engourdissements, des picotements, une sensation de brûlure, une douleur ou faiblesse aux mains ou aux pieds.
- Anémie.** Recommander au patient d'aviser rapidement le médecin s'il présente de la fatigue, de la faiblesse inhabituelle, s'il est essoufflé et s'il observe qu'il a la peau ou le dessous des ongles plus pâles.
- Hépatite.** Bien que certains problèmes de foie ne causent aucun symptôme, les plus fréquents comprennent : perte d'appétit, nausées/vomissements, diarrhée ou selles pâles et/ou grasses, augmentation du volume du foie, douleur abdominale, sensation de fatigue ou de faiblesse, urine foncée, jaunisse (peau et yeux de teinte jaune ou diarrhée), démangeaisons intenses. Plusieurs atteintes hépatiques ne sont pas symptomatiques.
- Myopathie.** Recommander au patient d'aviser le médecin s'il ressent une grande faiblesse musculaire.
- Néphrolithiase.** Si le patient présente une douleur au dos/au flanc, une dysurie ou s'il constate la présence de sang dans les urines, il faut lui recommander d'augmenter sa consommation de liquides et ensuite de consulter rapidement son médecin.
- Syndrome de reconstitution du système immunitaire** : durant la phase initiale de traitement, les patients qui répondent à leur traitement peuvent développer une réponse inflammatoire à une infection opportuniste indolente tels que *Mycobacterium avium complex*, *Cytomegalovirus*, *Pneumocystis Jeroveci* et *Mycobacterium Tuberculosis*.

Abacavir (ABC) Ziagen^{MD}



Comprimés : 300 mg
Solution orale : 20 mg/mL

VIIV HEALTHCARE

Coût excluant les honoraires professionnels :

Comprimé de 300 mg : 396,38 \$/mois (6,61 \$/co)
Solution orale (20 mg/mL) : 103,26 \$/bouteille

Posologie

POSOLOGIE ADULTE

2 co à 300 mg DIE ou 1 co à 300 mg BID avec ou sans nourriture

Total/jour : 2 co

POSOLOGIE PÉDIATRIQUE

< 3 mois

Aucune étude contrôlée chez les bébés âgés de moins de 3 mois.

> 3 mois à 12 ans

8 mg/kg BID (maximum : 300 mg BID)

> 12 ans

1 co à 300 mg BID ou 15 mL de solution buvable BID

N.B. : la dose administrée une fois par jour chez les enfants est associée à un C_{min} plus petit et un C_{max} deux fois plus élevés que celui observée lorsque la dose est administrée 2 fois par jour. Ceci suggère la non proportionnalité de la dose dans ce groupe d'âge.

LORS D'UN CHANGEMENT POSOLOGIQUE DE LA PRISE BIQUOTIDIENNE À UNIQUOTIDIENNE DE 300 mg BID À 600 mg DIE

Prise unquotidienne prévue le matin

Prendre la dernière dose de 300 mg le soir et prendre dès le lendemain matin la dose de 600 mg DIE.

Prise unquotidienne prévue le soir

Prendre la dose de 300 mg le matin et prendre en soirée la dose de 600 mg.



Posologie

POSOLOGIE AJUSTÉE

A. INSUFFISANCE RÉNALE

Aucun ajustement de dose nécessaire en cas d'insuffisance rénale. Les données préliminaires d'une étude de pharmacocinétique portant sur l'administration d'une dose unique d'Abacavir à six patients souffrant d'insuffisance rénale terminale ont révélé que les concentrations d'Abacavir ont été semblables à celles observées chez les patients présentant une fonction rénale normale.

La dose unique quotidienne d'Abacavir (600 mg DIE) n'a pas été étudiée. Elle n'est donc pas recommandée chez cette population.

L'Abacavir peut-être donné indépendamment de la dialyse, cette dernière aurait un impact négligeable sur l'élimination de l'Abacavir dans le dialysat. NEPHRON 2001;99:62-67.

B. INSUFFISANCE HÉPATIQUE

La pharmacocinétique de l'Abacavir a été étudiée chez des patients ayant une insuffisance hépatique légère (indice de Child-Pugh 5 ou 6) et souffrant d'une cirrhose diagnostiquée. Les résultats ont démontré une augmentation de 89 % de la SSC de l'Abacavir et une augmentation de 58 % du temps de demi-vie de l'Abacavir après l'administration d'une seule dose de 600 mg. Les SSC des métabolites n'ont pas été modifiées en présence d'une insuffisance hépatique légère. Cependant, la formation et l'élimination des métabolites ont diminué.

INSUFFISANCE HÉPATIQUE LÉGÈRE (STADE A)

Une dose de 200 mg BID (fournie par 10 ml de solution orale) est recommandée pour les patients avec une atteinte hépatique légère.

INSUFFISANCE HÉPATIQUE MODÉRÉE À GRAVE (STADE B OU C)

L'efficacité, l'innocuité et la pharmacocinétique de l'Abacavir n'ont pas été étudiées chez les patients avec une insuffisance hépatique de modérée à grave. Par conséquent, l'Abacavir est contre-indiqué chez ces patients.



Effets indésirables

EFFETS GASTRO-INTESTINAUX (1-10 %) : nausées/vomissements, diarrhée, anorexie

EFFETS GÉNÉRAUX (1-10 %) : fatigue, céphalées, hyperlactatémie, fièvre, insomnie

EFFETS DERMATOLOGIQUES (1-10 %) : éruptions cutanées avec ou sans prurit

RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ : (environ 8 % des patients inclus dans 9 études différentes avant l'introduction du dépistage de l'allèle HLA-B*5701). Presque tous les patients présentant une réaction d'hypersensibilité manifesteront une fièvre et/ou une éruption cutanée (habituellement de type maculopapuleux ou urticarien), caractéristiques du syndrome, bien que des réactions soient survenues en l'absence de ces symptômes.

L'Abacavir doit être interrompu chez les patients qui présentent des signes ou des symptômes d'hypersensibilité dans au moins 2 des groupes suivants :

- 1) fièvre
- 2) éruption cutanée
- 3) symptômes gastro-intestinaux (tels que nausées, vomissements, diarrhée ou douleurs abdominales)
- 4) symptômes constitutionnels (par exemple, malaise général, fatigue ou douleur continue)
- 5) symptômes respiratoires, par exemple, pharyngite, dyspnée, toux et résultats anormaux de la radiographie pulmonaire (principalement des infiltras pouvant être localisés)

La réaction apparaît habituellement au cours des 6 premières semaines de traitement avec l'Abacavir (délai moyen d'apparition : 9 jours) bien que cette réaction puisse se manifester à n'importe quel moment au cours du traitement. La réaction disparaît environ 2 jours après l'arrêt de l'Abacavir.

Enseigner aux patients comment reconnaître les symptômes d'hypersensibilité à l'Abacavir. Si le patient suspecte une réaction d'hypersensibilité, il doit communiquer immédiatement avec son médecin, son pharmacien ou il doit se présenter à l'urgence. La pertinence de cesser ou de poursuivre le traitement au moyen de l'Abacavir sera évaluée.

La réaction d'hypersensibilité a été associée à la présence de l'allèle HLA-B5701 et cela spécialement chez les caucasiens. Le test HLAB*5701 devrait être fait avant de commencer une thérapie au moyen de l'Abacavir.

Test HLAB*5701 négatif : le risque d'une réaction d'hypersensibilité serait très faible. L'éducation au sujet des symptômes d'hypersensibilité demeure importante au cas où il y aurait une réaction, même si cette possibilité est faible.

Test HLAB*5701 positif : le risque d'une réaction d'hypersensibilité est élevée. Le médicament est à éviter.

Il est important de mettre fin définitivement au traitement par l'Abacavir et de ne jamais réintroduire l'Abacavir si une réaction d'hypersensibilité ne peut être exclue, en raison du risque de réaction sévère, voire fatale.

Reprendre l'Abacavir (ou n'importe quel autre médicament contenant de l'Abacavir, comme le TrizivirTM ou le Kivexa^{MD}) chez un patient dont on n'a pas reconnu les symptômes d'hypersensibilité peut mener à une réaction d'hypersensibilité sérieuse et même fatale. Ces réactions peuvent se manifester dans les heures qui suivent la prise du médicament.

EFFETS CARDIAQUES : l'Abacavir (utilisation dans les derniers 6 mois) a été associé à un risque de maladie cardiovasculaire (études D.A.D. et SMART) surtout chez les patients avec facteurs de risque de maladie cardiovasculaire. D'autres études (ex. : HEAT, GSK52 trials analysis, VA, l'étude cohorte française ANRS à répartition aléatoire et l'analyse faite par la FDA) n'ont pas





Effets Indésirables

fait cette observation. Plusieurs études ont été faites afin de trouver le mécanisme pouvant expliquer cette hypothèse. A ce jour, il n'y a pas de consensus sur le mécanisme potentiel ou l'association de l'Abacavir et le risque d'infarctus du myocarde. Il est recommandé de considérer les maladies coronariennes sous-jacentes lors de la prescription d'une thérapie antirétrovirale et de travailler sur les facteurs de risques de maladies cardiovasculaires modifiables tels que l'hypertension, l'hyperlipidémie, le diabète et le tabagisme.

EFFETS MÉTABOLIQUES ET TOXICITÉ MITOCHONDRIALE¹ (RARES) : de rares cas d'acidose lactique avec ou sans hépatotoxicité ont été signalés. L'Abacavir est toutefois moins susceptible que les autres INTI de causer de la toxicité mitochondriale¹, car il a un plus faible potentiel d'inhiber la DNA polymérase mitochondriale. L'Abacavir ne cause pas de changement cliniquement important au niveau de la lipoprotéine lipase de basse densité (LDL) et des triglycérides.

Signalement des effets indésirables à Santé Canada

Téléphone : 1 866 234-2345 | Télécopieur : 1 866 678-6789

Courrier électronique : cadrmp@hc-sc.gc.ca



Pharmacocinétique

Grossesse et allaitement

BIODISPONIBILITÉ ORALE

83 %

T_{MAX}

1,5 heures (comprimés)

1 heure (solution orale)

T_{1/2} PLASMATIQUE

2,6 heures

T_{1/2} VIE INTRACELLULAIRE

12-26 heures, en moyenne 20 heures

LIAISON AUX PROTÉINES

49 %

MÉTABOLISME

Métabolisé par l'alcool déshydrogénase et la glucuronide transférase (UGT1A1) en des métabolites inactifs

TRANSPORTEURS

Substrat : BCRP, MRP4, P-gP

Inhibiteur : OCT1 et OCT2

ÉLIMINATION

Excrétion rénale : inchangé 1,2 % et métabolites : ≅ 82 %

Élimination fèces : 16 %

PÉNÉTRATION DANS LE LCR*

Score de pénétration (selon

Letendre 2010) = 3

*LCR : liquide céphalorachidien

- Il n'y a pas d'étude contrôlée avec l'Abacavir chez la femme enceinte.
- Catégorie selon la FDA : C
- Les données animales suggèrent que le risque de toxicité ou d'effets tératogènes pour l'embryon ou le fœtus est modéré à la suite d'une exposition in utero à l'Abacavir.
- Des études avec les rats ont démontré que l'Abacavir est transmis au fœtus par la voie placentaire.
- L'expérience acquise avec l'Abacavir durant la grossesse ne suggère pas de risques d'anomalie structurale.
- L'Abacavir et les métabolites sont sécrétés dans le lait maternel des rats. On peut s'attendre à ce qu'ils soient aussi sécrétés dans le lait maternel humain, quoique cette éventualité n'ait pas été confirmée.
- Afin d'éviter la transmission du VIH après l'accouchement, l'allaitement n'est pas recommandé chez la femme infectée par le VIH.
- Les médecins sont encouragés à enregistrer les patientes au Registre d'exposition aux antirétroviraux pendant la grossesse : 1 800 258-4263 ou www.APRegistry.com. Il est également possible de communiquer l'information au service de l'Innocuité des médicaments de ViiV Soins de santé ULC (1-877-393-8448).



Notes

PROPRIÉTÉ : peut être pris avec ou sans nourriture. L'Abacavir est un analogue de la Guanosine.

ADMINISTRATION : l'Abacavir (Ziaqen^{MD}) se retrouve également dans le Kivexa^{MD} et le TrizivirTM.

EFFICACITÉ : un plus haut taux d'échec virologique (étude ACTG 5202) a été associé avec l'Abacavir/Lamivudine lorsque comparé à l'association Ténofovir/Emtricitabine chez les patients avec une charge virale > 100 000 copies/mL. Par contre, l'étude HEAT n'a pas fait cette observation.

Ne pas utiliser l'Abacavir + le Ténofovir + la Lamivudine (ou l'Emtricitabine) car l'association de ces trois INTI, chez des patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux, amène un taux élevé d'échec à ce traitement.

L'efficacité réduite semble être expliquée par le fait que cette combinaison est associée à une barrière génétique réduite face aux résistances et non à une interaction pharmacocinétique. Par conséquent, des mutations seront plus susceptibles de survenir.

Ne pas utiliser en combinaison « Didanosine + Abacavir » ou « Ténofovir + Abacavir » car il y a peu de données chez les patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux avec ces associations.

PRÉCAUTIONS : l'Abacavir ne doit pas être utilisé chez les patients avec HLAB*5701 positif. Les patients allergiques à l'Abacavir ou ayant eu un test HLAB*5701 positif devraient porter une carte faisant mention de l'allergie à l'Abacavir.

Dans certaines études (et d'autres non), l'Abacavir a été associé à une diminution de l'efficacité du Peginterferon/Ribavirine. Les informations disponibles ne permettent pas de suggérer d'éviter l'association de l'Abacavir et Peginterferon/Ribavirine.

TOLÉRANCE : l'Abacavir, le Ténofovir, l'Emtricitabine et la Lamivudine sont les INTI avec le plus faible risque de toxicité mitochondriale.

ENTREPOSAGE : conserver les comprimés entre 15-30 °C (59-86°F) et la solution orale d'Abacavir entre 15-25 °C (59-77 °F) dans un endroit sec, à l'abri de la lumière et hors de la portée des enfants.

Sites Web d'information supplémentaire sur la résistance et les interactions médicamenteuses : consultez la section référence de ce guide, page 134.

Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) Kivexa^{MD}



Comprimés : 300 mg Lamivudine + 600 mg Abacavir

ViiV HEALTHCARE

Coût excluant les honoraires professionnels :

661,99 \$/mois (22,07 \$/co)

Posologie

POSOLOGIE ADULTE

> 40 kg

1 co DIE avec ou sans nourriture

Total/jour : 1 co

< 40 kg

Voir posologie pédiatrique

N.B. : Le Kivexa n'a pas été étudié chez les patients de moins de 18 ans, de plus de 65 ans ou présentant des comorbidités.

POSOLOGIE AJUSTÉE

A. INSUFFISANCE RÉNALE

Un ajustement de la dose de Lamivudine étant suggéré en présence d'une clairance à la créatinine < 50 mL/min, le Kivexa^{MD} ne peut donc pas être utilisé dans cette situation, en raison de sa forme posologique (comprimé à dose fixe) qui restreint l'ajustement de dose.

B. INSUFFISANCE HÉPATIQUE

L'utilisation de l'Abacavir est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique de modérée à grave. Un ajustement de la dose de l'Abacavir est recommandé chez les patients avec une insuffisance hépatique légère. Le Kivexa^{MD} ne peut donc pas être utilisé dans ces situations.

POSOLOGIE PÉDIATRIQUE

L'utilisation séparée de l'Abacavir et de la Lamivudine est recommandée pour les patients de moins de 40 kg (voir Abacavir et Lamivudine).

PHARMACOCINÉTIQUE : voir Abacavir et Lamivudine

GROSSESSE ET ALLAITEMENT : voir Abacavir et Lamivudine

EFFETS INDÉSIRABLES : voir Abacavir et Lamivudine

NOTES : voir Abacavir et Lamivudine

ENTREPOSAGE : conserver les comprimés de Kivexa^{MD} entre 15-30° C (59-86° F) dans un endroit sec à l'abri de la lumière et hors de la portée des enfants.

Sites Web d'information supplémentaire sur la résistance et les interactions médicamenteuses : consultez la section référence de ce guide, page 134.

Didanosine entérosoluble (ddl) Videx EC^{MC}



Capsules : 125, 200, 250 et 400 mg

BRISTOL-MYERS SQUIBB

Coût excluant les honoraires professionnels :

Capsules de 250 mg : 205,37 \$/mois (6,84 \$/capsule)

Capsules de 400 mg : 329,25 \$/mois (10,97 \$/capsule)

Posologie

POSOLOGIE ADULTE ET PÉDIATRIE ≥ 13 ANS

Poids < 60 kg

1 capsule à 250 mg DIE, 1,5 heures avant de manger ou 2 heures après.

Total/jour : 1 capsule

Poids ≥ 60 kg

1 capsule à 400 mg DIE, 1,5 heures avant de manger ou 2 heures après.

Total/jour : 1 capsule

EN ASSOCIATION AVEC

TÉNOFOVIR (VIREAD^{MD})

Poids ≥ 60 kg et clairance de la créatinine ≥ 60 mL/min.

↓ Videx EC^{MC} à 250 mg DIE avec repas léger ≤ 400 kcal (≤ 20 % en matières grasses).

Poids < 60 kg et clairance de la créatinine ≥ 60 mL/min.

↓ Videx EC^{MC} à 200 mg DIE avec repas léger ≤ 400 kcal (≤ 20 % en matières grasses).

La dose appropriée de Videx EC^{MC} à administrer avec le Ténofovir chez les patients avec une clairance de la créatinine ≤ 60 mL/min n'a pas encore été établie.

POSOLOGIE AJUSTÉE

A. INSUFFISANCE RÉNALE

CLAIRANCE DE LA CRÉATININE (ML/MIN)	POSOLOGIE	
	≥ 60 kg	< 60 kg
≥ 60	400 mg DIE	250 mg DIE
30-59	200 mg DIE	125 mg DIE
10-29	125 mg DIE	125 mg DIE
< 10	125 mg DIE	Non recommandé

Les patients qui requièrent de l'hémodialyse ou une dialyse péritonéale en soins ambulatoires doivent suivre la dose recommandée pour les patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min. On recommande d'administrer la dose quotidienne après la dialyse. L'hémodialyse enlève 20 à 35 % de la Didanosine de l'organisme.



Posologie

Pharmacocinétique

B. INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Pas d'ajustement recommandé en présence d'une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B). Pas de donnée en présence d'une insuffisance hépatique grave (Child Pugh C).

POSOLOGIE PÉDIATRIQUE

POIDS CORPOREL	DOSE
20 à < 25 kg	200 mg DIE
25 à < 60 kg	250 mg DIE
≥ 60 kg	400 mg DIE

Les patients âgés de 6 à 18 ans peuvent avaler en toute sécurité les capsules. Prendre le Videx EC 1,5 heures avant de manger ou deux heures après.

BIODISPONIBILITÉ ORALE

À jeun : 42 % pour l'adulte, 25 % chez l'enfant.

Avec nourriture : ↓ 55 % biodisponibilité

LIAISON AUX PROTÉINES

< 5 %

ÉLIMINATION

Excrétion rénale : 50 %

DEMI-VIE D'ÉLIMINATION (T_{1/2})

1,5 heures

PÉNÉTRATION DANS LE LCR*

Score de pénétration (selon Letendre 2010) = 2

T_{1/2} VIE INTRACELLULAIRE

25 - 40 heures

TRANSPORTEURS

Substrat : BCRP, MRP4, OAT1

*LCR : liquide céphalorachidien

Grossesse et allaitement

- Catégorie selon la FDA : B
- Transférée à ~ 50 % dans le placenta. Aucun effet tératogénique chez l'animal.
- Des cas d'acidose lactique¹ fatale ont été rapportés chez la femme enceinte ayant pris la Didanosine en association avec la Stavudine. À éviter.
- La Didanosine est sécrétée dans le lait maternel chez les rats.
- Afin d'éviter la transmission du VIH après l'accouchement, l'allaitement n'est pas recommandé chez la femme infectée par le VIH.
- Registre d'exposition aux antirétroviraux pendant la grossesse : 1 800 258-4263 ou www.APRRegistry.com



Effets indésirables

EFFETS NEUROLOGIQUES : neuropathie périphérique³ (≈ 25 %), cas rapportés de névrite optique (< 1 %). Le risque de neuropathie périphérique est plus important lorsque la Didanosine est associée à un autre médicament à risque de neuropathie périphérique. Cet effet se présente de 2 à 6 mois après le début de la prise de Didanosine. Après l'arrêt de la Didanosine, la diminution et la résolution des symptômes de neuropathie périphérique peuvent prendre de 1 à 9 semaines. La neuropathie peut également être irréversible si les symptômes ne sont pas signalés rapidement.

EFFETS PANCRÉATIQUES : augmentation de l'amylase et de la lipase, pancréatite² (1-7 %). Une pancréatite peut survenir durant la thérapie avec la Didanosine. Les symptômes apparaissent de 1 à 6 mois après la prise. Arrêter la Didanosine chez les patients avec des signes ou des symptômes de pancréatite. On observe une résolution des symptômes et une normalisation des tests de la fonction pancréatique environ 2 semaines après l'arrêt de la Didanosine. Le risque de pancréatite est plus important lorsque la Didanosine est associée à un autre médicament à risque de pancréatite tel que la Stavudine.

De plus, l'exposition à la Didanosine augmente quand elle est administrée avec le Ténofovir. L'exposition accrue peut causer ou aggraver la toxicité de la Didanosine.

Enseigner aux patients les symptômes de neuropathie périphérique, de pancréatite et de toxicité mitochondriale¹.

EFFETS GASTRO-INTESTINAUX : diarrhée, douleurs abdominales, xérostomie (sécheresse de la bouche), nausées/vomissements, dysgueusie (altération du goût). Les patients devraient présenter moins d'effets gastro-intestinaux avec cette formulation de Didanosine puisqu'elle ne contient pas d'antiacide.

EFFETS HÉPATIQUES : altération des tests de la fonction hépatique et rares cas d'hépatite⁵ rapportés. Des cas d'hypertension portale non cirrhotique conduisant à la transplantation ou au décès ont été rapportés post-commercialisation de la

Didanosine. Dans certains cas, l'hypertension portale non cirrhotique a été observée plusieurs années après l'arrêt de la Didanosine.

En fait, 42 cas d'hypertension portale non cirrhotique chez des patients traités avec la Didanosine ont été rapportés à la FDA. Ils concernaient des patients âgés de 10 à 66 ans, dont 26 hommes et 14 femmes et 2 cas où le sexe n'était pas connu. La durée du traitement s'étalait de plusieurs mois à plusieurs années. Les cas ont été confirmés par biopsie et ne présentaient aucune autre étiologie possible. Trois patients ont été transplantés et quatre sont morts.

EFFETS GÉNÉRAUX : céphalées (21 - 46 %), asthénie, cas d'alopécie rapportés.

EFFETS OPHTALMIQUES : possibilité de névrite optique (vision embrouillée ou changement de la perception des couleurs). Prudence si associée avec d'autres agents à risque de névrite optique (ex. : Éthambutol).

HYPERURICÉMIE (2 - 3 %) : la Didanosine est métabolisée en acide urique (par la voie métabolique des purines).

EFFETS DERMATOLOGIQUES (7 - 9 %) : éruptions cutanées avec ou sans prurit.

EFFETS CARDIAQUES : la Didanosine a été associée à un risque de maladie cardiovasculaire (étude D.A.D.).

EFFETS MÉTABOLIQUES ET TOXICITÉ MITOCHONDRIALE¹ : acidose lactique¹ avec hépatomégalie et stéatose hépatique. Possiblement hypertension portale non cirrhotique. Risque plus important lorsque la didanosine est associée à la stavudine. Administrer avec précaution en présence d'une maladie hépatique. Cesser le traitement lors de l'apparition de symptômes cliniques ou résultats de laboratoire anormaux.

Signalement des effets indésirables à Santé Canada

Téléphone : 1 866 234-2345 | Télécopieur : 1 866 678-6789

Courrier électronique : cadrmc@hc-sc.gc.ca





Notes

PROPRIÉTÉ : la Didanosine est un analogue de l'Adénine.

ADMINISTRATION : la Didanosine doit être prise une fois par jour à jeun (1½ heure avant de manger ou 2 heures après). La capsule doit être avalée en entier, sans être écrasée, ni ouverte ni mélangée avec de l'eau ou de la nourriture.

PRÉCAUTIONS : on recommande de ne pas utiliser la Didanosine + le Ténofovir + la Lamivudine chez les patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux car il y a un risque élevé d'échec virologique.

On a constaté un haut taux d'échec virologique précoce avec l'association de la Didanosine et du Ténofovir. On a également observé un potentiel d'absence de réponse immunologique (déclin des CD4). L'administration du Ténofovir avec la Didanosine doit être entreprise avec précaution, notamment en diminuant la dose de Didanosine et en suivant étroitement les patients (voir section posologie).

Il est recommandé de ne pas utiliser la Didanosine avec la Stavudine car le risque de toxicité (neuropathie périphérique, pancréatite, lipoatrophie, stéatose hépatique et acidose lactique¹) est élevé. Il faut surtout éviter cette association chez la femme enceinte car on rapporte des cas sérieux, parfois même fatals, de pancréatite. Ainsi, cette association doit être utilisée avec précaution durant la grossesse et n'est recommandée que si les bénéfices surpassent les risques. Conseiller au patient d'éviter la consommation excessive ou chronique d'alcool en raison du risque de pancréatite.

Une diminution de 50 % de la dose de la Didanosine peut être envisagée chez les patients qui ont eu une résolution des symptômes de neuropathie à l'arrêt de la Didanosine. Il est par contre nécessaire de cesser le traitement en présence d'une pancréatite.

Il est recommandé d'éviter toute consommation excessive ou chronique d'alcool. L'alcool peut augmenter le risque de pancréatite et d'hépatite.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : la Didanosine peut interagir avec plusieurs autres médicaments. Consulter des guides d'interaction actualisés.

TOLÉRANCE : enseigner aux patients les symptômes de neuropathie périphérique³, de pancréatite² et de toxicité mitochondriale¹.

ENTREPOSAGE : conserver la Didanosine entre 15-30 °C (59-86 °F), dans un endroit sec, à l'abri de la lumière et hors de la portée des enfants.

Sites Web d'information supplémentaire sur la résistance et les interactions médicamenteuses : consultez la section référence de ce guide, page 134.

Lamivudine (3TC) 3TC^{MD}

Comprimés : 150 mg, 300 mg
 Solution orale : 10 mg/mL
 Heptovir^{MD} : comprimé à 100 mg

ViiV HEALTHCARE

Coût excluant les honoraires professionnels :

Comprimés de 150 mg BID : 279,05 \$/mois (4,65 \$/co)
 Comprimés de 300 mg DIE : 279,05 \$/mois (9,30 \$/co)
 Solution orale 10 mg/mL : 72,93 \$/bouteille

Posologie

POSOLOGIE ADULTE ET PÉDIATRIE 12 ANS ET PLUS**Poids < 50 kg**

2 mg/kg BID avec ou sans nourriture

Poids ≥ 50 kg

1 co à 300 mg DIE ou 1 co à 150 mg BID

Total/jour : 1 à 2 co

POSOLOGIE AJUSTÉE**A. INSUFFISANCE RÉNALE**

CLAIRANCE DE LA CRÉATININE (mL/min)	POSOLOGIE ADULTE
≥ 50	150 mg BID ou 300 mg DIE
30-50	150 mg DIE
15-29	150 mg x 1 dose suivi de 100 mg DIE
5-14	150 mg x 1 dose suivi de 50 mg DIE
< 5 y compris les patients hémodialysés	50 mg x 1 dose suivi de 25 mg DIE

B. INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Peut être recommandé en cas d'insuffisance hépatique, mais doit être utilisé avec précaution.

POSOLOGIE PÉDIATRIQUE**Enfants de moins de 3 mois**

Les données disponibles étant trop fragmentaires, aucune recommandation précise ne peut être proposée.

Enfants de 3 mois à 12 ans

4 mg/kg BID (jusqu'à concurrence de 150 mg BID)

Hémodialyse : administrer une dose après le traitement.



Effets indésirables

La Lamivudine est généralement très bien tolérée.

EFFETS GÉNÉRAUX (effets rapportés lorsque la Lamivudine était associée à la Zidovudine) : fatigue (27 %), céphalées (35 %), symptômes nasaux (20 %), myalgies (8 %), insomnie (11 %), étourdissements (10 %)

EFFETS GASTRO-INTESTINAUX (effets rapportés lorsque la Lamivudine était associée à la Zidovudine) : nausées 33 %, vomissements (13 %), diarrhée (8 %), anorexie (10 %) et douleur abdominale (9 %)

EFFETS HÉMATOLOGIQUES (effets rapportés lorsque la Lamivudine était associée à la Zidovudine) : neutropénie (10 %), anémie (4 %)

EFFETS PANCRÉATIQUES : augmentation de l'amylase et de la lipase, pancréatite² (2 %). L'incidence de pancréatite serait plus importante chez l'enfant (14 %).

NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES³ (RARE) : l'incidence de neuropathie périphérique serait plus importante chez l'enfant (environ 1-15 %)

EFFETS DERMATOLOGIQUES : Éruption cutanée (9 %)

EFFETS MÉTABOLIQUES ET TOXICITÉS MITOCHONDRIALE¹ (rares) : la lamivudine est moins susceptible que les autres INTI de causer de la toxicité mitochondriale¹, car il a un plus faible potentiel d'inhiber la DNA polymérase mitochondriale. Par contre, des cas ont été rapportés chez la femme enceinte, parfois fatals, d'acidose lactique¹ avec stéatose hépatique avec ou sans pancréatite.

EFFEST MÉTABOLIQUES : la lamivudine ne cause pas de changement cliniquement important au niveau de la lipoprotéine lipase de basse densité (LDL) et des triglycérides.

Signalement des effets indésirables à Santé Canada
Téléphone : 1 866 234-2345 | Télécopieur : 1 866 678-6789
Courrier électronique : cadrm@hc-sc.gc.ca



Pharmacocinétique

Grossesse et allaitement

BIODISPONIBILITÉ ORALE

86 %

T_{MAX}

1 heure

T ½ VIE INTRACELLULAIRE

10,5 - 15,5 heures

LIAISON AUX PROTÉINES

< 36 %

TRANSPORTEURSSubstrat : OCT2, OAT1, OCT1,
OCT3, MRP4, MRP5 et BCRP**ÉLIMINATION**Excrétion rénale : 70 % (excrétée
principalement sous forme inchangée
dans l'urine)**PÉNÉTRATION DANS LE LCR***Score de pénétration (selon
Letendre 2010) = 2

*LCR : liquide céphalorachidien

- Catégorie selon la FDA : C
- Aucun effet tératogène n'a été observé chez les rats et les lapins auxquels on a administré de la Lamivudine à des doses allant jusqu'à environ 30 à 60 fois la dose humaine recommandée.
- Transférée à ~ 100 % dans le placenta chez l'humain.
- Étant donné la grande expérience liée à l'utilisation de ces agents et l'absence d'évidence de tératogénicité, la Lamivudine en association avec la Zidovudine sont recommandées dans les régimes d'antirétroviraux (INTI) utilisés chez la femme enceinte.
- Des concentrations similaires à celle du plasma sont retrouvées dans le lait maternel.
- Afin d'éviter la transmission du VIH après l'accouchement, l'allaitement n'est pas recommandé chez la femme infectée par le VIH.
- Registre d'exposition aux antirétroviraux pendant la grossesse :
1 800 258-4263 ou www.APRegistry.com



Notes

PROPRIÉTÉS : la Lamivudine est un analogue de la Cytosine.

La Lamivudine est efficace contre l'hépatite B : Heptovir^{MD} 100 mg DIE.

La Lamivudine est le 3TC^{MD} et on retrouve de la Lamivudine dans le Combivir^{MD}, le Trizivir^{MD} et le KivexaTM.

ADMINISTRATION : peut être pris avec ou sans nourriture. Quinze (15) ml de la solution orale de Lamivudine contiennent 3 g de saccharose. Suggérer de se brosser les dents pour éviter la carie dentaire. Surveillance particulière pour les patients diabétiques.

PRÉCAUTIONS : ne pas utiliser l'Abacavir + le Ténofovir + la Lamivudine ou la Didanosine + le Ténofovir + la Lamivudine chez les patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux car ces associations sont à risque élevé d'échec virologique.

Ne pas utiliser la Lamivudine en combinaison avec la Didanosine et l'Atazanavir non potentialisé avec le Ritonavir. On a observé un plus grand risque d'échec virologique.

La Lamivudine et l'Emtricitabine sont similaires. Ils ne doivent pas être administrés ensemble.

Des exacerbations graves d'hépatite B ont été rapportées chez les patients infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) et par le VIH ayant cessé la Lamivudine. Aviser les patients porteur du virus de l'hépatite B de ne jamais cesser la Lamivudine sans d'abord en discuter avec le médecin.

TOLÉRANCE : Lamivudine, Abacavir, Ténofovir et Emtricitabine sont les INTI avec le moins grand risque de toxicité mitochondriale.

ENTREPOSAGE : les comprimés de Lamivudine doivent être conservés entre 2-30 °C (36-86 °F) dans un endroit sec. Les bouteilles de solution orale de Lamivudine peuvent se conserver à la température de la pièce entre 2-25 °C (36 -77 °F). Garder hors de la portée des enfants.

Sites Web d'information supplémentaire sur la résistance et les interactions médicamenteuses : consultez la section référence de ce guide, page 134.

Stavudine (d4T) Zerit^{MD}



Capsules : 15, 20, 30 et 40 mg
 Solution orale : 1 mg/mL
 Programme d'accès spécial

BRISTOL-MYERS SQUIBB

Coût excluant les honoraires professionnels :
 Capsules de 30 mg : 271,61 \$/mois (4,52 \$/capsule)
 Capsules de 40 mg : 281,54 \$/mois (4,69 \$/capsule)

Posologie

POSOLOGIE ADULTE

Poids < 60 kg

1 capsule à 30 mg BID avec ou sans nourriture

Total/jour : 2 capsules

Poids ≥ 60 kg

1 capsule à 40 mg BID avec ou sans nourriture

Total/jour : 2 capsules

POSOLOGIE AJUSTÉE

A. INSUFFISANCE RÉNALE

CLAIRANCE DE LA CRÉATININE (mL/min)	POSOLOGIE	
	≥ 60 kg	< 60 kg
> 50	40 mg BID	30 mg BID
26-50	20 mg BID	15 mg BID
10-25 ou hémodialyse	20 mg DIE	15 mg DIE

B. HÉMODIALYSE

Administer les mêmes doses que lorsque la clairance à la créatinine est de 10 à 25 mL/min. Administer la dose après l'hémodialyse et à la même heure les jours sans dialyse.

C. INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Aucun ajustement de la posologie n'est suggéré en présence d'une insuffisance hépatique stable. En présence d'une élévation rapide des transaminases, on recommande d'arrêter le traitement.

POSOLOGIE PÉDIATRIQUE

De 0 à 2 semaines

0,5 mg/kg BID

≥ 2 semaines et ≤ 30 kg

1 mg/kg BID (ad 30 kg)

≥ 30 kg

Posologie adulte



Effets indésirables

CHANGEMENTS MORPHOLOGIQUE : lipoatrophie et accumulation ou répartition anormale des tissus adipeux (lipodystrophie). La lipoatrophie serait plus fréquente lorsque la Stavudine est en plus associée à l'Éfavirenz (étude ACTG 5142).

COMPLICATIONS MÉTABOLIQUES : augmentation des triglycérides et du cholestérol.

EFFETS HÉPATIQUES : augmentation des transaminases hépatiques, cas d'hépatite⁵ et/ou d'insuffisance hépatique rapportés. Le risque d'hépatite est plus important lorsque la Stavudine est associée à un autre médicament à risque d'hépatite (ex. : Didanosine et hydroxyurée). Le sexe féminin, l'obésité et l'exposition prolongée aux INTI sont des facteurs de risque. Des précautions particulières doivent être prises lorsque la Stavudine est administrée à un patient avec des facteurs de risque. Des cas d'hépatotoxicité ont été rapportés plus souvent avec l'association Didanosine, Stavudine et hydroxyurée. L'association de ces médicaments est à éviter.

EFFETS NEUROLOGIQUES : neuropathie périphérique³ (8-21%), faiblesse motrice. Le risque de neuropathie périphérique est plus important lorsque la Stavudine est associée à un autre médicament à risque de neuropathie périphérique (ex. : Didanosine). Cet effet est relié à la dose. Dès l'apparition des symptômes, interrompre le traitement. Ils peuvent disparaître si arrêter rapidement. Ces symptômes pourraient s'aggraver après l'arrêt du traitement.

Des rapports de cas font état de personnes ayant manifesté des faiblesses neuromusculaires, dont l'intensité augmente rapidement, et qui rappellent les signes cliniques du syndrome de Guillain-Barré (y compris l'insuffisance respiratoire).

EFFETS HÉMATOLOGIQUES : macrocytose² (~ 70 % des patients), anémie⁴ (rare), neutropénie (rare) et thrombocytopénie (rare). Le phénomène de macrocytose après la prise de Stavudine n'est généralement pas associé à une anémie macrocytaire et n'est donc pas causé par une déficience en vitamine B₁₂ ou en acide folique.

EFFETS PANCRÉATIQUES : augmentation de l'amylase et de la lipase, pancréatite². Le risque de pancréatite est plus important lorsque la Stavudine est prise avec un autre médicament à risque de pancréatite telles la Didanosine ou l'hydroxyurée. L'association de ces médicaments est à éviter. Interrompre le traitement lorsque des signes de pancréatite apparaissent.

EFFETS GÉNÉRAUX : céphalées (25-46 %), fatigue, insomnie (6-7 %), myalgie (7-10 %), arthralgie (7-9 %), toux accrue (21-27 %), pharyngite (28-37 %), asthénie (25-32 %) et fièvre (14-20 %).

EFFETS GASTRO-INTESTINAUX : nausées (43-53 %) / vomissements (18-30 %), diarrhée (34-45 %), douleurs abdominales (21 %).

EFFETS DERMATOLOGIQUES : éruptions cutanées avec ou sans prurit (18-30 %), peau sèche (11-33 %).

TOXICITÉ MITOCHONDRIALE¹ : acidose lactique¹ avec hépatomégalie et stéatose hépatique. Également rapportée, acidose lactique¹ accompagnée de faiblesse neuromusculaire progressive (semblable à Guillain-Barré).

Signalement des effets indésirables à Santé Canada

Téléphone : 1 866 234-2345 | Télécopieur : 1 866 678-6789

Courrier électronique : cadrm@hc-sc.gc.ca



Pharmacocinétique

Grossesse et allaitement

BIODISPONIBILITÉ ORALE

≈ 100%

DEMI-VIE D'ÉLIMINATION (T_{1/2})

1 heure

T_{1/2} VIE INTRACELLULAIRE

3,5 heures

TRANSPORTEURS

Substrat : BCRP, MRP4, MRP5 et OAT1

ÉLIMINATION

Excrétion rénale : 40 % inchangé

LIAISON AUX PROTÉINES

< 10 %

MÉTABOLISME

Glucuronidation

PÉNÉTRATION DANS LE LCR*

Score de pénétration (selon Letendre 2010) = 2

*LCR : liquide céphalorachidien

- Catégorie selon la FDA : C
- Transférée à ~ 76 % dans le placenta. Pas d'évidence de tératogénicité.
- Utiliser la dose habituelle chez l'adulte.
- Des cas d'acidose lactique¹ fatale ont été rapportés chez la femme enceinte ayant pris de la Didanosine en association avec la Stavudine.
- La Stavudine est sécrétée dans le lait maternel chez les rats.
- Afin d'éviter la transmission du VIH après l'accouchement, l'allaitement n'est pas recommandé chez la femme infectée par le VIH.
- Registre d'exposition aux antirétroviraux pendant la grossesse : 1 800 258-4263 ou www.APRegistry.com



Notes

PROPRIÉTÉS : la Stavudine est un analogue de la Thymidine.

ADMINISTRATION : peut être pris avec ou sans nourriture.

Les patients qui ont de la difficulté à avaler les capsules de Stavudine peuvent l'ouvrir avec précaution et mélanger son contenu à des aliments ou avec 5 - 10 mL d'eau. Il serait par contre préférable d'utiliser la solution orale dans ces circonstances.

TOLÉRANCE : enseigner aux patients les symptômes de neuropathie périphérique, de pancréatite et de toxicité mitochondriale¹.

CONTRE-INDIQUÉ : effet antagoniste avec la Zidovudine. L'association de la Zidovudine et de la Stavudine est contre-indiquée.

PRÉCAUTIONS : il est recommandé de ne pas utiliser la Didanosine avec la Stavudine car le risque de toxicité (neuropathie périphérique, pancréatite et hyperlactatémie) est élevé. Il faut surtout éviter cette association chez la femme enceinte car on rapporte des cas sérieux, parfois même fatals, de pancréatite. Ainsi, cette association doit être utilisée avec précaution durant la grossesse et n'est recommandée que si les bénéfices surpassent les risques.

Ne pas utiliser la Stavudine chez les patients avec antécédent de pancréatite ou de neuropathie périphérique.

Une diminution de 50 % de la dose de la Stavudine peut être envisagée chez les patients qui ont une résolution des symptômes de neuropathie à l'arrêt de la Stavudine. Il est par contre nécessaire de cesser le traitement en présence d'une pancréatite.

Il est recommandé d'éviter toute consommation excessive ou chronique d'alcool. L'alcool peut augmenter le risque de pancréatite et d'hépatite.

ENTREPOSAGE : conserver la Stavudine dans un endroit sec entre 15-30 °C (59-86 °F), à l'abri de la lumière et hors de la portée des enfants.

Sites Web d'information supplémentaire sur la résistance et les interactions médicamenteuses : consultez la section référence de ce guide, page 134.

Fumarate de ténofovir et disoproxil (TDF) Viread^{MD}

Capsule : 300 mg

GILEAD SCIENCES

Coût excluant les honoraires professionnels :

Capsules de 300 mg : 518,67 \$/mois (17,28 \$/co)

Posologie

POSOLOGIE ADULTE

1 co à 300 mg DIE avec ou sans nourriture

Total/jour : 1 co

EN ASSOCIATION AVEC**DIDANOSINE ENTÉROSOLUBLE (VIDEX EC^{MD})****Poids ≥ 60 kg** et clairance de la créatinine ≥ 60 mL/min.↓ Videx EC^{MD} à 250 mg DIE avec ou sans nourriture avec repas léger ≤ 400 Kcal (moins de 20 % de matières grasses)**Poids < 60 kg** et clairance de la créatinine ≥ 60 mL/min.↓ Videx EC^{MD} à 200 mg DIE avec ou sans nourriture avec repas léger ≤ 400 Kcal (moins de 20 % de matières grasses)La dose appropriée de Videx EC^{MD} administrée avec le Ténofovir chez les patients ayant une clairance de la créatinine ≤ 60 ml/min n'a pas encore été établie.**ATAZANAVIR (REYATAZ^{MD})**

La dose recommandée est de 300 mg d'Atazanavir avec 100 mg de Ritonavir en association avec 300 mg de Ténofovir. Le tout doit être pris en une seule dose avec de la nourriture. Voir Atazanavir.

POSOLOGIE AJUSTÉE**A. INSUFFISANCE RÉNALE**

CLAIRANCE DE LA CRÉATININE (mL/min)	POSOLOGIE ADULTE
≥ 50	300 mg DIE
30-49	300 mg chaque 48 heures
10-29	300 mg deux fois/semaine
< 10 ml non dialysé	Aucune modification de dose disponible
hémodialyse	300 mg une fois/semaine*

* Généralement administré 1 fois/semaine si le patient a en moyenne 3 séances de dialyse par semaine d'une durée d'environ 4 heures. Le Ténofovir doit être administré à la fin de la dialyse.

B. INSUFFISANCE HÉPATIQUE

On ne doit pas changer la dose de Ténofovir chez les patients ayant une insuffisance hépatique.

POSOLOGIE PÉDIATRIQUE**Moins de 12 ans :** l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies.**De 12 à 18 ans :** 1 co à 300 mg DIE

À utiliser avec prudence chez l'enfant étant donné le risque possible de toxicité osseuse.



Effets indésirables

EFFETS GÉNÉRAUX : céphalées (5-8 %) , fatigue (7-11 %).

EFFETS GASTRO-INTESTINAUX : nausées (8-11 %) / vomissements (4-7 %), diarrhée (11-16 %), flatulences (gaz intestinaux) (3-4 %), perte d'appétit (3-4 %), douleur abdominale (4-7 %)

EFFETS RÉNAUX : des atteintes rénales y compris des cas d'insuffisance rénale aiguë et de syndrome de Fanconi (dysfonctionnement tubulaire proximal caractérisé par perte rénale du phosphore, du glucose, des acides aminés et des bicarbonates) et nécroses tubulaires aiguës ont été rapportés. La majorité de ces cas seraient survenus chez des patients avec une atteinte rénale sous-jacente ou en présence d'autres médicaments néphrotoxiques. Par contre, certains cas sont survenus chez des patients sans facteur de risque identifiable. Donc, éviter le Ténofovir chez les patients avec une atteinte rénale ou prenant d'autres agents néphrotoxiques (ex. : anti-inflammatoires non stéroïdiens, aminosides, foscarnet, etc.). Un suivi régulier de la fonction rénale en présence du Ténofovir est requis.

L'effet à long terme du Ténofovir sur la fonction rénale est controversé. Une étude de Gilead ne démontre pas d'altération de la fonction rénale après 7 ans d'utilisation du Ténofovir chez des sujets n'ayant auparavant jamais reçu d'antirétroviraux. Par contre, certaines études de cohorte (Kaiser Permanente, EuroSIDA) démontrent un lien entre l'utilisation prolongée du Ténofovir et l'insuffisance rénale progressive ou la néphropathie chronique et ce, même chez des patients recevant leur premier traitement antirétroviral. On observe davantage d'altération de la fonction rénale à long terme chez les patients expérimentés aux antirétroviraux et avec d'autres facteurs de risque (l'utilisation d'inhibiteurs de la protéase, plus particulièrement l'Atazanavir (Reyataz), l'hépatite C, le diabète, l'HTA etc.). Des études sont nécessaires pour clarifier l'association du Ténofovir et l'altération de la fonction rénale.

L'estimation de la fonction rénale doit être calculée.

Voir page 4.

CLAIRANCE À LA CRÉATININE

- > 90 mL/min = normal
- 60 - 90 mL/min = insuffisance rénale légère
- 30 -59 mL/min = insuffisance rénale modérée
- < 30 mL/min = insuffisance rénale sévère

HYPHOSPHATÉMIE : le Ténofovir peut entraîner une hypophosphatémie . La phosphaturie peut évoquer un rôle du Ténofovir dans la dysfonction tubulaire proximale. On se questionne actuellement sur les conséquences cliniques à long terme de cette fuite de phosphore. Une étude (Swiss HIV Cohorte Study) a démontré une plus grande activité des ostéoclastes (résorption osseuse) en présence d'une atteinte du tubule proximal.

EFFETS HÉPATIQUES : des cas d'exacerbation de l'hépatite B (VHB) ont été observés chez des patients porteurs du VHB qui ont cessé le Ténofovir. Surveiller la fonction hépatique pendant plusieurs mois après l'arrêt du Ténofovir. Aviser les patients porteur du virus de l'hépatite B de ne jamais cesser le Ténofovir sans d'abord en discuter avec le médecin.

EFFETS DERMATOLOGIQUES : éruptions cutanées (5-7 %).

EFFETS OSSEUX : une diminution de la densité minérale osseuse a été observée au niveau lombaire et au niveau des hanches. La signification clinique de ces modifications de la densité osseuse est inconnue. L'étude ACTG 5224 rapporte que toutes les combinaisons d'antirétroviraux diminuent la densité osseuse en début de traitement. Dans cette même étude, après 6 mois de traitement, on observe un amincissement plus important de l'os avec le Ténofovir (ici Truvada) comparativement à l'Abacavir (ici Kivexa). Les études d'observation se poursuivent afin d'en mesurer l'impact réel. On a rapporté des cas d'ostéomalacie (associée à la tubulopathie proximale rénale et contribuant rarement aux fractures) avec l'utilisation du Ténofovir. Le suivi de la fonction osseuse doit être envisagé pour les personnes atteintes du VIH qui ont une histoire de fracture osseuse ou qui sont à risque d'ostéopénie. Une consultation médicale est requise si un tel diagnostic est posé.



Effets indésirables

EFFETS MÉTABOLIQUES OU TOXICITÉ MITOCHONDRIALE¹ (PEU OU PAS RAPPORTÉS) : acidose lactique¹ et hépatomégalie grave avec stéatose hépatique, y compris des cas fatals, ont été liées à l'emploi d'analogues nucléosidiques antirétroviraux, y compris le Ténofovir, seuls ou en association avec d'autres antirétroviraux dans le traitement de l'infection par VIH.

Néanmoins, le Ténofovir, la Lamuvidine, l'Abacavir et l'Emtricitabine sont les INTI les moins à risque de toxicité mitochondriale¹.

Signalement des effets indésirables à Santé Canada

Téléphone : 1 866 234-2345 | Télécopieur : 1 866 678-6789

Courrier électronique : cadmp@hc-sc.gc.ca

Grossesse et allaitement

- Catégorie selon la FDA : B
- Les données chez l'humain (> 1900 expositions) et chez les animaux suggèrent qu'il n'y a pas d'anomalie majeure associée à la prise de Ténofovir pendant la grossesse.
- Des études humaines ont démontré une déminéralisation osseuse avec une utilisation chronique de Ténofovir mais les effets cliniques réels sont inconnus.
- Étant donné le manque d'information concernant les effets osseux chez le nouveau-né, le Ténofovir devrait être utilisé chez la femme enceinte uniquement après avoir soupesé les solutions de rechange. Peut être utilisé chez la femme enceinte seulement si les bénéfices surpassent les risques pour le fœtus.
- Le Ténofovir est sécrété dans le lait maternel chez les rats et chez les singes.
- Afin d'éviter la transmission du VIH après l'accouchement, l'allaitement n'est pas recommandé chez la femme infectée par le VIH.
- Registre d'exposition aux antirétroviraux pendant la grossesse : 1 800 258-4263 ou www.APRegistry.com

Pharmacocinétique

BIODISPONIBILITÉ ORALE

À jeun : 25 %

Avec un repas riche en gras : 39 %

T_{MAX}

1,5 heures

DEMI-VIE D'ÉLIMINATION (T_{1/2})

17 heures

LIAISON AUX PROTÉINES

7 %

T_{1/2} VIE INTRACELLULAIRE

> 50 heures

TANSPORTEURS

Substrat : P-gp, BCRP, MRP2, MRP4, OAT1, OAT3, OCT1 et OCT2

ÉLIMINATION

Excrétion rénale : 70-80 %

PÉNÉTRATION DANS LE LCR*

Score de pénétration

(selon Letrendre 2010) = 1

*LCR : liquide céphalorachidien



PROPRIÉTÉS : le Ténofovir est un analogue de l'Adénine.

Le Ténofovir est commercialisé sous le nom de Viread, mais il est aussi incorporé au TruvadaTM, Atripla^{MD}, Complera^{MD} et Stribild^{MD}.

Le Ténofovir est aussi commercialisé pour le traitement de l'hépatite B.

ADMINISTRATION : le Ténofovir peut être pris avec ou sans nourriture.

La biodisponibilité est de 25 % sans nourriture et de 39 % avec nourriture (700 à 1000 kcal dont 40 à 50 % en matières grasses). Les comprimés de Ténofovir peuvent être coupés ou écrasés (goût amer). Le comprimé écrasé peut ensuite être dissous dans 100 mL d'eau, de jus de raisin ou du jus de pamplemousse et doit être consommé dans les 20 minutes suivant la dissolution.

PRÉCAUTIONS : l'association Ténofovir et des médicaments néphrotoxiques est à éviter. Les patients qui prennent le Ténofovir avec des médicaments néphrotoxiques, (anti-inflammatoires non stéroïdiens, aminosides, foscarnet, etc.) doivent recevoir un enseignement sur les effets indésirables du Ténofovir et bénéficier d'un suivi étroit de la fonction rénale. Utiliser avec prudence chez les patients avec problèmes rénaux.

Une exacerbation grave de l'hépatite B est possible si le patient VIH positif porteur de l'hépatite B cesse le Ténofovir. Aviser les patients porteurs de l'hépatite B de ne jamais cesser le Ténofovir sans en discuter avec leur médecin.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : le Ténofovir peut interagir avec d'autres antirétroviraux. Consulter des guides d'interaction actualisés.

Ne pas utiliser en combinaison avec le médicament pour l'hépatite B soit l'Adéfovir (HepseraTM)

On a constaté un haut taux d'échec virologique précoce avec l'association de la Didanosine avec le Ténofovir. On observe également un potentiel d'absence de réponse immunologique (déclin des CD₄). L'administration du Ténofovir avec la Didanosine doit être entreprise avec précaution, notamment en diminuant la dose de Didanosine et en suivant étroitement les patients.

Ne pas utiliser la combinaison comprenant l'Abacavir + le Ténofovir + la Lamivudine (ou l'Emtricitabine) ni la combinaison avec la Didanosine + le Ténofovir + la Lamivudine (ou l'Emtricitabine), chez les patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux, car ces associations sont à risque élevé d'échec virologique.

EFFICACITÉ : l'association Ténofovir + Emtricitabine a démontré une meilleure efficacité virologique lorsque comparée avec l'Abacavir + Lamivudine chez les patients avec une charge virale supérieure à 100 000 copies/mL (étude ACTG 5202). Par contre, l'étude HEAT n'a pas fait cette observation.

TOLÉRANCE : L'information disponible dans la littérature concernant la diminution de la fonction rénale et la diminution de la densité osseuse est divergente..

ENTREPOSAGE : conserver le Ténofovir dans un endroit sec entre 15-30 °C (59-86 °F), à l'abri de la lumière et hors de la portée des enfants.

Sites Web d'information supplémentaire sur la résistance et les interactions médicamenteuses : consultez la section référence de ce guide, page 134.

Ténofovir (TDF) + Emtricitabine (FTC) Truvada™



Capsules : 300 mg de Ténofovir + 200 mg d'Emtricitabine

GILEAD SCIENCES

Coût excluant les honoraires professionnels :

762,77 \$/mois (25,43 \$/co)

Posologie

POSOLOGIE ADULTE

1 capsule DIE, avec ou sans nourriture

Total/jour : 1 capsule

AVEC DIDANOSINE : voir Didanosine (Videx EC^{MC})

AVEC ATAZANAVIR : voir Atazanavir (Reyataz^{MD})

POSOLOGIE AJUSTÉE

A- INSUFFISANCE RÉNALE

CLAIRANCE DE LA CRÉATININE (mL/min)	POSOLOGIE ADULTE
≥ 50	1 co DIE
30-49	1 co q 48 heures
< 30	Truvada non recommandé
	Donner Ténofovir et Lamivudine séparément Voir Ténofovir (Viread ^{MD}) et Lamivudine (3TC ^{MD})

B- INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Le Truvada™ n'est pas ou peu métabolisé au niveau hépatique. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire.



Effets indésirables

Consulter également la section Ténofovir (Viread^{MD})

EFFETS GÉNÉRAUX : fatigue (7 %), céphalées (5 %), étourdissements (8 %), insomnie (4 %).

EFFETS GASTRO-INTESTINAUX : diarrhée (7 %), nausées (8 %), vomissements (1 %).

Étude de Heat : Kivexa^{MD} + Kaletra^{MD} vs Truvada^{MD} + Kaletra^{MD}
 Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux
 Effets gastrointestinaux (Grades 2-4)

Kivexa ^{MD} + Kaletra ^{MD}		Truvada ^{MD} + Kaletra ^{MD}	
Diarrhée :	18 %	Diarrhée :	19 %
Nausées :	7 %	Nausées :	6 %
Vomissements :	3 %	Vomissements :	3 %

EFFETS DERMATOLOGIQUES : éruptions cutanées (5 %), hyperpigmentation de la paume des mains et de la plante des pieds. Décoloration de la peau.

EFFETS OSSEUX : voir Ténofovir (Viread^{MD})

EFFETS HÉPATIQUES : voir Ténofovir (Viread^{MD})

EFFETS HÉMATOLOGIQUES :

Étude Gilead 934 (48 semaines) : Combivir^{MD} + Sustiva^{MD} vs Truvada^{MD} + Sustiva^{MD}
 Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux
 Effets hématologiques (Grades 2-4)

Combivir ^{MD}		Truvada ^{MD}	
Anémie :	6 %	Anémie :	0 %

Étude Gilead 934 (96 semaines) : Combivir^{MD} + Sustiva^{MD} vs Truvada^{MD} + Sustiva^{MD}

Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux
 Effets hématologiques (Grades 2-4)

Combivir ^{MD}		Truvada ^{MD}	
Anémie :	14 %	Anémie :	0 %

TOXICITÉ MITOCHONDRIALE¹ (peu ou pas rapporté) : acidose lactique¹ et hépatomégalie grave avec stéatose hépatique.

EFFETS MÉTABOLIQUES : dans l'étude Gilead 934 (Combivir^{MD} + Sustiva^{MD} vs Truvada^{MD} + Sustiva^{MD}), un plus grand nombre de patients ont cessé le Combivir en raison d'effets indésirables et on a observé plus de complications métaboliques et de lipoatrophie chez les patients recevant Combivir^{MD} + Sustiva^{MD}.

Étude Heat : Kivexa^{MD} + Kaletra^{MD} vs Truvada^{MD} + Kaletra^{MD}
 Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux
 Effets métaboliques (Grades 2-4)

Kivexa ^{MD} + Kaletra ^{MD}		Truvada ^{MD} + Kaletra ^{MD}	
Cholestérol :	6 %	Cholestérol :	5 %
Triglycéride :	6 %	Triglycéride :	3 %

EFFETS RÉNAUX : voir Ténofovir (Viread^{MD}).

Signalement des effets indésirables à Santé Canada

Téléphone : 1 866 234-2345 | Télécopieur : 1 866 678-6789

Courrier électronique : cadrm@hc-sc.gc.ca



Ténofovir (TDF) + Emtricitabine (FTC) | Truvada^{MD}

Pharmacocinétique

Notes

BIODISPONIBILITÉ ORALE

92 % (Emtricitabine)
25 % (Ténofovir)

DEMI-VIE D'ÉLIMINATION (T_{1/2})

10 heures (Emtricitabine)
17 heures (Ténofovir)

T_{1/2} VIE INTRACELLULAIRE

> 50 heures (Ténofovir)
39 heures (Emtricitabine)

LIAISON AUX PROTÉINES

7 %

TRANSPORTEURS

BCRP, MATE, MRP4, OAT1, OAT3,
Pg-p, OCT1 et OCT2

ÉLIMINATION

Excrétion rénale :
86 % (Emtricitabine)
70 - 80 % (Ténofovir)

PÉNÉTRATION DANS LE LCR*

Score de pénétration
(selon Letrendre 2010)
Emtricitabine : 3
Ténofovir = 1

*LCR : liquide céphalorachidien

Voir Ténofovir (Viread).

ADMINISTRATION : le TruvadaTM peut être pris avec ou sans nourriture.

PRÉCAUTIONS : étant donné la similitude entre l'Emtricitabine et la Lamivudine (3TC) et pour éviter la duplication thérapeutique, le TruvadaTM ne doit pas être donné avec le Combivir^{MD}, le 3TC^{MD}, l'Heptovir^{MD}, le Trizivir^{MD}, le Viread^{MD}, l'Hepsera^{MD}, le Kivexa^{MD}, l'Atripla^{MD} et le Complera^{MD}.

ENTREPOSAGE : conserver le Truvada^{MD} dans un endroit sec entre 15-30 °C (59-86 °F), à l'abri de la lumière et hors de la portée des enfants.

Sites Web d'information supplémentaire sur la résistance et les interactions médicamenteuses : consultez la section référence de ce guide, page 134.

Grossesse et allaitement

- Catégorie selon la FDA : B
- Aucune étude n'a été effectuée chez la femme enceinte, cependant les données chez l'humain (>1900 expositions) et chez les animaux suggèrent qu'il n'y a pas d'anomalie majeure associée à la prise de Ténofovir ou d'Emtricitabine pendant la grossesse.
- Le Ténofovir et l'Emtricitabine sont sécrétés dans le lait maternel.
- Afin d'éviter la transmission du VIH après l'accouchement, l'allaitement n'est pas recommandé chez la femme infectée par le VIH.
- Emtricitabine : des études animales chez la souris et le lapin ont démontré que des doses de 60 à 120 fois supérieures à celles utilisées chez l'adulte ne causaient pas de toxicité embryofœtale.
- Ténofovir : des études chez le rat et le lapin ont démontré que des doses de 14 à 19 fois supérieures à celles données aux humains n'ont causé ni problème de fertilité ni dommage au fœtus.
- Registre d'exposition aux antirétroviraux pendant la grossesse :
1 800 258-4263 ou www.APRegistry.com

Zidovudine (ZDV ou AZT) Rétrovir^{MD}

VII V HEALTHCARE



Capsules : 100 mg
 Solution orale : 10 mg/mL
 Liquide intraveineux : 10 mg/mL

Coût excluant les honoraires professionnels :

Capsules de 3 x 100 mg : 315,99 \$/mois (1,75 \$/capsule)
 Solution orale 10 mg/mL : 43,38 \$/240 mL
 Solution injectable 10 mg/mL : 16,17 \$/20 mL

Posologie

POSOLOGIE ADULTE

3 capsules à 100 mg BID avec ou sans nourriture

Total/jour : 6 capsules

POSOLOGIE PÉDIATRIQUE

La posologie doit être calculée sur la base du poids corporel pour ne pas dépasser les doses adultes.

Prématurés

Âge gestationnel *	Âge postnatal	Posologie
≤ 29 SEMAINES	0 à 28 jours	2 mg/kg aux 12 heures
	> 28 jours	3 mg/kg aux 12 heures
30 à 34 SEMAINES	0 à 14 jours	2 mg/kg aux 12 heures
	> 14 jours	3 mg/kg aux 12 heures
≥ 35 SEMAINES	Tous	4 mg/kg aux 12 heures

* Attention : il s'agit de l'âge gestationnel à la naissance et non pas de l'âge post-conceptionnel (gestationnel + postnatal) comme dans la plupart des monogrammes utilisés pour les anti-infectieux

0 à 6 semaines

Po : 4 mg/kg au 12 heures

IV : 1,5 mg/kg aux 6 heures

6 semaines à < 18 ans

Poids corporel (kg)	Dose journalière totale	Dosage et posologie BID
4 à < 9	24 mg/kg/jour	12 mg/kg
≥ 9 à < 30	18 mg/kg/jour	9 mg/kg
≥ 30	600 mg/jour	300 mg

Ou en surface corporelle : 180 à 240 mg /m² BID (max : 300 mg BID)

POSOLOGIE POUR PRÉVENIR LA TRANSMISSION MÈRE-ENFANT

Doses pour la mère durant la grossesse

Voir posologie adulte.

Au cours du travail et de l'accouchement (posologie de la Zidovudine pour la mère) : 2 mg/kg IV pendant 1 heure, puis 1 mg/kg/heure jusqu'au clampage du cordon ombilical.



Posologie

POSOLOGIE AJUSTÉE

A. INSUFFISANCE RÉNALE

CLAIRANCE DE LA CRÉATININE (mL/min)	POSOLOGIE ADULTE
< 15 et hémodialyse	100 mg TID ou 300 mg DIE
> 15 ML	Dose usuelle

B. INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Augmentation de 4 fois la concentration plasmatique et une augmentation de 2 fois la T 1/2vie de la Zidovudine chez les patients avec une insuffisance hépatique de modérée à sévère.

Malgré ces changements pharmacocinétiques, la compagnie ne suggère pas de modification de dose chez les patients avec insuffisance hépatique. L'expérience clinique nous a démontré que ces patients toléraient bien la Zidovudine.





Effets indésirables

DÉBUT DE TRAITEMENT : nausée (46 %), vomissements (6%), céphalées (42 %), douleur abdominale (20 %), fatigue (19 %), rash (17 %), fièvre (16 %), diarrhée (12 %), anorexie (11 %), myalgies (8 %), et insomnie (5 %).

EFFETS HÉMATOLOGIQUES : anémie⁴ (1,1-4 %), (généralement de 4 à 6 semaines après le début de la Zidovudine), neutropénie (1,8-8 %), (généralement de 12 à 24 semaines après le début de la prise de la Zidovudine), thrombocytopénie, y compris granulocytopenie. La posologie peut être diminuée (ex. : 200 mg BID). La macrocytose (\cong 95 % des patients) secondaire de la Zidovudine n'est généralement pas associée à une anémie macrocytaire et n'est donc pas causée par une déficience en vitamine B₁₂ ou en acide folique. Peut être un marqueur d'observance au traitement. Toutefois une carence en vitamine B₁₂ ou en acide folique peut augmenter le risque de toxicité hématologique avec la Zidovudine. L'utilisation de suppléments d'acide folique ou de vitamine B₁₂ peut être nécessaire.

Facteurs de risque : stade avancé de la maladie, forte dose de Zidovudine, anémie ou neutropénie pré-existante, utilisation concomitante de médicaments myélosuppresseifs (ex. : Ribavirine, Cotrimoxazole, Ganciclovir, etc.).

N.B. : L'anémie ou la neutropénie présentes avant le traitement peuvent être amplifiées ou diminuées avec l'ajout de la Zidovudine. La Zidovudine peut diminuer l'anémie et la neutropénie en traitant l'infection par le VIH.

EFFETS MUSCULAIRES : myopathie⁶ et myosite. Les signes et symptômes de myopathie (grande faiblesse musculaire, augmentation de la créatinine phosphokinase (CPK) se présentent généralement de 6 à 12 mois après le début de la prise de Zidovudine et la résolution des symptômes peut prendre jusqu'à 2 mois (moyenne de 1 à 2 semaines) après l'arrêt de la Zidovudine.

PIGMENTATION DES ONGLES ET DE LA PEAU : généralement de 2 à 6 semaines après le début de la Zidovudine (de 70 à 80 % chez les personnes de race noire par rapport à 20 à 30 % chez les personnes de race blanche ou hispanique).

TOXICITÉ MITOCHONDRIALE¹ : acidose lactique¹ avec hépatomégalie et stéatose hépatique. La Zidovudine, la Stavudine et la Didanosine sont les INTI avec le plus haut risque de toxicité mitochondriale. La Lamivudine, l'Abacavir et l'Emtricitabine et Ténofovir sont à plus faible risque.

CHANGEMENTS MORPHOLOGIQUES : tout comme la Stavudine, la Zidovudine a été associée à la lipoatrophie, à l'accumulation de gras tronculaire et à la dyslipidémie. La lipoatrophie serait plus fréquente lorsqu'en plus la Zidovudine est associée à l'Éfavirenz (étude ACTG 5142).

CARDIOMYOPATHIE : rare mais possible.

Signalement des effets indésirables à Santé Canada

Téléphone : 1 866 234-2345 | Télécopieur : 1 866 678-6789

Courrier électronique : cadrmr@hc-sc.gc.ca



Pharmacocinétique

Grossesse et allaitement

BIODISPONIBILITÉ ORALE

65 %. Les repas riches en gras diminuent la biodisponibilité.

DEMI-VIE D'ÉLIMINATION (T_{1/2})

1,1 heures

T_{1/2} VIE INTRACELLULAIRE

3 heures

MÉTABOLISME

Hépatique par gluconoconjugaison (UGT2B7)(métabolites inactifs)

TRANSPORTEURS

Substrat : BCRP, MRP4, OAT1, OAT2, OAT3, OAT4, OCT1 et OCT2

LIAISON AUX PROTÉINES

< 39 %

ÉLIMINATION

Excrétion rénale : 14 à 18 % (60-70% métabolites inactifs). L'excrétion urinaire de la Zidovudine est faite par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.

PÉNÉTRATION DANS LE LCR*

Score de pénétration (selon Letendre 2010) = 4

*LCR : liquide céphalorachidien

- Catégorie selon la FDA : C.
- La Zidovudine est l'antirétroviral de premier choix chez la femme enceinte.
- Transféré à ~ 85 % dans le placenta. Aucun effet tératogène chez l'humain.
- Pas de malformation foetale chez les animaux étudiés, mais toxicité démontrée chez les embryons de souris. Bien toléré et sécurité à court terme démontrée chez la mère et l'enfant.
- Utiliser les doses habituelles chez l'adulte.
- On ne sait pas si la Zidovudine est sécrétée dans le lait maternel chez les humains, mais elle est sécrétée dans le lait maternel des souris.
- Afin d'éviter la transmission du VIH après l'accouchement, l'allaitement n'est pas recommandé chez la femme infectée par le VIH.
- Registre d'exposition aux antirétroviraux pendant la grossesse : 1 800 258-4263 ou www.APRegistry.com



Notes

ADMINISTRATION : la Zidovudine peut être prise avec ou sans nourriture. Recommander aux patients de prendre la Zidovudine debout avec un grand verre d'eau afin de réduire le risque d'irritation de l'œsophage. Éviter les repas riches en gras car ceux-ci peuvent diminuer de 50 % la concentration plasmatique de la Zidovudine.

PROPRIÉTÉS : la Zidovudine est le Retrovir^{MD} et on retrouve la Zidovudine dans les comprimés de Combivir^{MD} et de Trizivir^{MD}. La Zidovudine est un analogue de la Thymidine.

EFFICACITÉ : en raison de ses effets indésirables et de son efficacité inférieure lorsque combinée à la Lamivudine et l'Éfavirenz (Étude Gilead 934), la Zidovudine est maintenant une solution de rechange aux autres INTI. L'expérience clinique et les études démontrent toutefois que la Zidovudine demeure le premier choix chez la femme enceinte.

Effet antagoniste avec la Stavudine : l'association de la Zidovudine et de la Stavudine est contre-indiquée.

Une thérapie antirétrovirale avec Zidovudine, lorsque inefficace, peut démontrer de la résistance à la Zidovudine ainsi que des résistances croisées avec les autres INTI.

TOLÉRANCE : enseigner aux patients les symptômes d'anémie, de thrombocytopénie, de myopathie, de toxicité mitochondriale¹ et d'hépatite.

CONTRE-INDICATION : la Zidovudine est contre-indiquée chez les patients avec des neutrophiles ou une hémoglobine d'un niveau anormalement bas.

La Zidovudine doit être évitée ou utilisée avec prudence en présence d'autres médicaments hématotoxiques.

ENTREPOSAGE : conserver les gélules, le sirop et la solution intraveineuse de Zidovudine dans un endroit sec entre 15-25 °C (59-77 °F), à l'abri de la lumière et hors de la portée des enfants. Ne pas congeler.

Sites Web d'information supplémentaire sur la résistance et les interactions médicamenteuses : consultez la section référence de ce guide, page 134.

Zidovudine (ZDV) + Lamivudine (3TC) Combivir^{MD}



Comprimés : 300 mg ZDV + 150 mg 3TC + 300 mg ABC

VIIV HEALTHCARE

Coût excluant les honoraires professionnels :

156,82 \$/mois (2,61 \$/co)

Posologie

Effets indésirables

POSOLOGIE ADULTE ET PÉDIATRIQUE

≥ 12 ans (> 50 kg)

1 co BID avec ou sans nourriture

Total/jour : 2 co

Le Combivir ne peut pas être utilisé chez les patients avec une clairance à la créatinine < 50 mL/min chez les patients de moins de 50 kg et les patients avec une insuffisance hépatique. Dans ces situations, la Zidovudine et la Lamivudine devront être données séparément. Voir Lamivudine et Zidovudine.

POSOLOGIE PÉDIATRIQUE

≤ 12 ans (< 50 kg)

Les doses pédiatriques sont prescrites selon le poids ou la surface corporelle. Étant donné qu'il s'agit d'un comprimé à dose fixe dont l'ajustement est impossible, il est préférable d'administrer les 2 ingrédients actifs (Zidovudine et Lamivudine) séparément. Voir Lamivudine et Zidovudine.

POSOLOGIE AJUSTÉE

A. INSUFFISANCE RÉNALE

Le Combivir ne peut pas être utilisé chez les patients avec une clairance à la créatinine de moins de 50 mL/min. Dans cette situation, la Zidovudine et la Lamivudine devront être données séparément. Voir Zidovudine et Lamivudine.

B. INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Le Combivir n'est pas recommandé en présence d'une insuffisance hépatique.

Notes

Voir Lamivudine et Zidovudine.

CONTRE-INDICATION : la Zidovudine est contre-indiquée en présence d'une anémie ou d'une neutropénie sévère.

PRÉCAUTIONS : des exacerbations sévères d'hépatite B ont été rapportées chez les patients infectés par le virus d'hépatite B (VHB) et par le VIH ayant cessé la Lamivudine. Aviser les patients porteur du virus de l'hépatite B de ne jamais cesser le Combivir^{MD} sans d'abord en discuter avec le médecin.

Zidovudine (ZDV) + Lamivudine (3TC) + Abacavir (ABC) Trizivir^{MD}



Comprimés : 300 mg ZDV + 150 mg 3TC + 300 mg ABC

VIIV HEALTHCARE

Coût excluant les honoraires professionnels :

998,88 \$/mois (16,65 \$/co)

Posologie

POSOLOGIE ADULTE ET PÉDIATRIQUE

≥ 40 kg

1 co BID avec ou sans nourriture.

Total/jour : 2 co

Le Trizivir ne peut être utilisé chez les adultes de moins de 40 kg. Dans ces situations, la Zidovudine, la Lamivudine et l'Abacavir devront être utilisés séparément. Voir Abacavir, Lamivudine et Zidovudine.

POSOLOGIE PÉDIATRIQUE

Un ajustement de la dose de l'Abacavir est recommandé chez les patients de moins de 40 kg. Un ajustement de la dose de la Lamivudine/Zidovudine est recommandé chez les patients de moins de 50 kg.

L'utilisation séparée de l'Abacavir, de la Lamivudine et de la Zidovudine peut être nécessaire. Voir Abacavir, Lamivudine, Zidovudine, Combivir^{MD} et Kivexa^{MD}.

POSOLOGIE AJUSTÉE

A. INSUFFISANCE RÉNALE

Un ajustement de la dose de Lamivudine étant suggérée en présence d'une clairance à la créatinine < 50 mL/min, le TrizivirTM ne peut donc pas être utilisé dans cette situation, en raison de sa forme posologique (comprimé à dose fixe) qui restreint l'ajustement de dose.

B. INSUFFISANCE HÉPATIQUE

L'utilisation de l'Abacavir est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique de modérée à sévère. Un ajustement de la dose de l'Abacavir est recommandé chez les patients avec une insuffisance hépatique légère. Le TrizivirTM ne peut donc pas être utilisé dans ces situations.



Effets indésirables

Notes

Voir Abacavir, Lamivudine et Zidovudine.

Voir Abacavir, Lamivudine et Zidovudine.

CONTRE-INDICATIONS : le Trizivir^{MD} est contre-indiqué chez les patients avec une hypersensibilité à l'Abacavir (Ziagen^{MD} et Kivexa^{MD}) ou en présence d'un test HLAB*5701 positif.

La Zidovudine est contre-indiquée en présence d'une anémie ou d'une neutropénie sévère.

PRÉCAUTIONS : des exacerbations sévères d'hépatite B ont été rapportées chez les patients infectés par le virus d'hépatite B (VHB) et par le VIH ayant cessé la Lamivudine. Aviser les patients porteurs du virus de l'hépatite B de ne jamais cesser le Trizivir^{MD} sans d'abord en discuter avec le médecin.

ENTREPOSAGE : conserver le Trizivir^{MD} dans un endroit sec entre 15-30 °C (59-86 °F), à l'abri de la lumière et hors de la portée des enfants.

Sites Web d'information supplémentaire sur la résistance et les interactions médicamenteuses : consultez la section référence de ce guide, page 134.

Éfavirenz (EFV) Sustiva^{MD}



Capsules : 50 et 200 mg
Comprimés : 600 mg

BRISTOL-MYERS SQUIBB

Coût excluant les honoraires professionnels :

Capsules de 200 mg : 424,92 \$/mois (4,72 \$/capsule)
Comprimés de : 600 mg 424,92 \$/mois (14,16 \$/co)

Posologie

POSOLOGIE ADULTE

1 co à 600 mg DIE au coucher ou plus tôt dans la soirée si trop de somnolence le matin, de préférence à jeun

Total/jour : 1 co

EN ASSOCIATION AVEC

ATAZANAVIR (REYATAZ^{MD}) ET RITONAVIR (NORVIR^{MD})

Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux

EFV 600 + ATZ 400 + RTV 100

1 co à 600 mg d'EFV DIE + 2 capsules à 200 mg d'ATZ DIE + 1 capsule à 100 mg de RTV DIE avec nourriture.

Total/jour : 4 capsules et co

Un dosage plasmatique de l'Atazanavir est recommandé. L'association avec l'Éfavirenz ne devrait pas être envisagée sans le Ritonavir.

Patients expérimentés à la thérapie antirétrovirale

L'association avec l'Atazanavir n'est pas recommandée. Si ne peut être évitée, utiliser la posologie ci-haut et faire un dosage de l'Atazanavir.

DARUNAVIR (PREZISTA^{MD}) ET RITONAVIR (NORVIR^{MD})

1. EFV 600 + DRV 800 + RTV 100

1 co à 600 mg EFV DIE + 2 co à 400 mg DRV DIE + 1 co à 100 mg RTV DIE avec nourriture

Total/jour : 4 co

2. EFV 600 + DRV 600 + RTV 100

1 co à 600 mg EFV DIE + 1 co à 600 mg DRV BID + 1 co à 100 mg RTV BID avec nourriture.

Total /jour : 5 co

FOSAMPRÉNAVIR (TELZIR^{MD}) ET RITONAVIR (NORVIR^{MD})

1. EFV 600 + f-APV 1400 + RTV 300

1 co à 600 mg EFV DIE + 2 co à 700 mg f-APV DIE + 3 capsules à 100 mg RTV DIE avec ou sans nourriture.

Total/jour : 6 co et capsules

2. EFV 600 + f-APV 700 + RTV 100

1 co à 600 mg EFV DIE + 1 co à 700 mg f-APV BID + 1 capsule à 100 mg RTV BID avec ou sans nourriture

Total/jour : 5 co et capsules

Un dosage plasmatique du Fosamprénavir est recommandé.



Posologie

LOPINA VIR/RITONAVIR (KALETRA^{MD})

EFV 600 + LPV/r 500/125 mg

1 co à 600 mg EFV DIE + 2 co à 200/50 mg LPV/r BID + 1 co à 100/25 mg LPV/r BID avec ou sans nourriture.

Total/jour : 5 co

N.B. : Pour la solution orale de Kaletra^{MD} (LPV/r), la dose est de 533/133 mg BID avec nourriture.

Maraviroc (Celsentri) : voir maraviroc

SAQUINA VIR (INVIRASETM) ET RITONAVIR (NORVIR^{MD})

EFV 600 + SQV 1000 + RTV 200

1 co à 600 mg EFV DIE + 2 capsules à 500 mg SQV BID + 1 capsule à 100 mg RTV BID avec nourriture.

Total/jour : 7 capsules et co

Un dosage plasmatique du Saquinavir est recommandé.

TIPRANA VIR (APTIVUS^{MD}) ET RITONAVIR (NORVIR^{MD})

EFV 600 + TPV 500 + RTV 200

1 co à 600 mg EFV DIE + 2 capsules à 250 mg TPV BID + 2 capsules à 100 mg RTV BID avec nourriture

Total/jour : 9 capsules et co.

POSOLOGIE AJUSTÉE

A. INSUFFISANCE RÉNALE

Pas de donnée sur l'ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale. Moins de 1 % est excrété dans l'urine sous forme inchangée, ce qui laisse croire que l'insuffisance rénale n'affecte pas la pharmacocinétique de l'Éfavirenz.

L'hémodialyse n'a pas d'effet sur l'Éfavirenz.

B. INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Peut être recommandé en cas d'insuffisance hépatique, mais doit être utilisé avec précaution. Il est donc important d'effectuer fréquemment des analyses de laboratoire.

POSOLOGIE PÉDIATRIQUE

< 3 ans ou < 13 kg

Aucune donnée suffisante

Un dosage plasmatique est recommandé car les posologies sont souvent inférieures aux doses recommandées.

> 3 ans (capsules)

13 à < 15 kg : 200 mg DIE

15 à < 20 kg : 250 mg DIE

20 à < 25 kg : 300 mg DIE

25 à < 32,5 kg : 350 mg DIE

32.5 à < 40 kg : 400 mg DIE

≥ 40 kg : 600 mg DIE



Effets indésirables

EFFETS SUR LE SNC : (53 % des patients avec l'Éfavirenz comparé à 25 % chez les patients dans le groupe contrôle) étourdissements (28,1%), insomnie (16,3 %), somnolence (7 %), troubles de la concentration (8,3 %), rêves bizarres (6,2 %), effet résiduel (de type "gueule de bois, lendemain de veille"), euphorie, agressivité. Ces effets apparaissent quelques heures (1 à 3 heures) après la prise du médicament. Ils disparaissent habituellement de façon progressive dans les 2 à 4 semaines suivant le début du traitement. Des effets de nature psychiatrique, anxiété (13 %), nervosité (7 %), et dépression (19%) ont été observés. Rarement des symptômes plus graves tels que dépression grave (0,7 %), tentatives de suicide (0,5 %), comportements agressifs, et symptômes paranoïdes (0,4%) ou de manie (0,2%) ont été signalés avec l'Éfavirenz. Après 4 semaines de traitement, la prévalence des symptômes touchant le système nerveux dont l'intensité allait de modérée à grave a été de 5 à 9 %. Dans les études cliniques, 2,1 % des patients ont cessé l'Éfavirenz en raison d'effets sur le SNC. Il y a un risque d'effets additifs sur le système nerveux central lorsqu'il y a utilisation concomitante d'alcool ou de psychotropes. On devrait conseiller aux patients d'éviter toute tâche qui pourrait être dangereuse, comme conduire un véhicule ou faire fonctionner des machines, s'ils manifestent de tels symptômes. Utiliser avec précaution chez les patients présentant des problèmes psychiatriques. Les effets sur le SNC sont associés à des concentrations élevées de l'Éfavirenz. En présence d'effets persistants sur le SNC, un dosage plasmatique de l'Éfavirenz et un ajustement de la dose sont recommandés.

Étude STARTMRK (48 semaines) Raltégravir vs Éfavirenz Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux Effets sur le système nerveux central (Grades 2-4)	
Éfavirenz	Raltégravir
Étourdissements : 6 %	Étourdissements : 1 %
Céphalées : 5 %	Céphalées : 4 %
Insomnie : 3 %	Insomnie : 4 %

SENSE (12 semaines) Étravirine vs Éfavirenz Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux Effets sur le système nerveux central (Grades : 2-4)	
Étravirine 400 mg QD* (n=79)	Éfavirenz 600 mg QD* (n=78)
Au moins 1 effet neuropsychiatrique (Grades 1-4) : 16,5 %	Au moins 1 effet neuropsychiatrique (Grades 1-4) : 46,2 % <p style="text-align: right;">p < 0.001</p>
Effets neuropsychiatriques (Grades 2-4) : 5,1 %	Effets neuropsychiatriques (Grades 2-4) : 16,7 % <p style="text-align: right;">p = 0.019</p>
* En association avec 2 INTI sélectionnés par l'investigateur de l'étude.	

Dans l'étude SENSE (48 semaines), on a observé moins d'effets indésirables de grade 1-4 et de grade 2-4 avec l'Étravirine comparé à l'Éfavirenz. Cette différence était surtout reliée aux effets neuropsychiatrique plus fréquents avec l'éfavirenz comparé à l'Étravirine. En effet, à la 48^e semaine d'observation dans l'études SENSE, on observe des effets neuropsychiatriques (grades : 1-4) de 21,5% avec l'éfavirenz comparé à 6,3% pour l'Étravirine. Dans les études comparant la Rilpivirine à l'Éfavirenz, les arrêts de traitements en raison d'effets indésirables ont été plus fréquents avec l'Éfavirenz. Les arrêts en raison de dépression ont été comparables pour ces deux INNTI. Par contre, les arrêts de traitement avec l'Éfavirenz étaient plus fréquents pour pour tous les autres effets indésirables étourdissements, rêves étranges, éruptions cutanées et l'hyperlipidémie.

EFFETS DERMATOLOGIQUES : éruptions cutanées (26 % dont 0,9 % pour les grades 3 et 4) de type maculopapuleuse d'intensité légère ou modérée qui surviennent généralement au cours des 2 premières semaines de traitement. Habituellement, ces éruptions peuvent être traitées avec un antihistaminique (Bénadryl^{MD}, Atarax^{MD}, etc.) ou un corticostéroïde topique. Chez la plupart des





Effets indésirables

patients, l'éruption disparaît en un mois et ne nécessite pas l'arrêt du traitement. Des réactions dermatologiques sévères (grade 3 et 4) telles que Stevens-Johnson, nécrose épidermique toxique et érythème polyphorme pouvant mettre la vie en danger ont été rapportés (0,9 %). **Il faut arrêter immédiatement l'Éfavirenz si une réaction d'éruption cutanée grave survient. Lorsque le patient présente en plus de l'éruption cutanée, des signes et symptômes systémiques tels que de la fièvre (> 37,7 °C ou 102 °F), des lésions des muqueuses (conjonctivite, ulcères buccaux ou vaginaux), des douleurs musculaires et articulaires, de la nausée/vomissements, de la diarrhée, de la douleur, perte d'appétit, fatigue extrême, on doit l'aviser de cesser l'Éfavirenz et de consulter un médecin aussitôt que possible.**

Le patient doit cesser l'Éfavirenz et consulter rapidement lorsque les lésions sur la peau s'aggravent ; par exemple formation de phlyctènes, desquamations, oedème ou enflure de la peau etc. L'incidence d'éruptions cutanées est plus importante chez les enfants (46 %) et serait souvent d'un grade plus élevé. Les enfants peuvent prendre un antihistaminique en prophylaxie. Durant les études cliniques, l'Éfavirenz a dû être cessé chez 6,4 % (17/266) des patients qui ont présenté une éruption cutanée et chez 1,7 % (17/1008) de l'ensemble des patients. La réaction ne serait pas croisée avec les autres INNTI. Par contre, dans les cas de réaction avec l'Éfavirenz, on suggère d'éviter l'utilisation d'un autre agent de cette classe.

Dans l'étude SENSE (48 semaines), il n'y a pas eu de différence pour la survenue des éruptions cutanées de grades 2-4 entre l'Éfavirenz et Étravirine. On a, cependant, observée plus d'éruptions cutanées de grade 1 avec l'Étravirine et cette réaction était de courte durée.

EFFETS MÉTABOLIQUES : augmentation du cholestérol total (10-20 %) observé chez des sujets sains. Semble être surtout relié à une augmentation des HDL-C (Cholesterol High Density Lipoproteins). Il est recommandé de surveiller les taux de cholestérol et de triglycérides chez les patients qui prennent de l'Éfavirenz. Dans l'étude clinique ACTG 5242, on a observé que la lipoatrophie induite par la Stavudine ou la Zidovudine est plus fréquente lorsque ces médicaments sont associés à l'Éfavirenz. Dans l'étude STARTMRK à 48 et 96 semaines les effets sur le cholestérol total, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol et les triglycérides étaient plus faibles avec le Raltégravir par rapport à l'Éfavirenz. Par contre, il n'y a pas eu de différence significative entre le Raltégravir et l'Éfavirenz pour le total cholestérol/HDL-cholestérol.

SENSE (12 semaines) Étravirine vs Éfavirenz Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux Effets dermatologiques (Grades : 2-4)	
Éfavirenz	Étravirine
Éruption cutanée : 11,5%	Éruption cutanée : 10,1%

SENSE (12 semaines) Éfavirenz vs Étravirine Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux Effets métaboliques	
Éfavirenz 600 mg QD* (n=78)	Étravirine 400 mg QD* (n=79)
Élévation cholestérol total (Grade 3-4) : n=6	Élévation cholestérol total (Grade 3-4) : n=1
Élévation pour LDL cholestérol (Grades 3-4) : n=5	Élévation pour LDL cholestérol (Grades 3-4) : n=1
* En association avec 2 INTI sélectionnés par l'investigateur de l'étude.	





Effets Indésirables

Étude SENSE (96 semaines) Éfavirenz vs Étravirine

Éfavirenz	Étravirine
LDL Cholestérol : 8 %	LDL Cholestérol : 1 %
Total cholestérol : 10 %	Total cholestérol : 3 %
Triglycérides : 3 %	Triglycérides : 0 %

EFFETS CARDIAQUES : à ce jour, l'Éfavirenz n'a pas été associé aux risques de maladies cardiovasculaires (étude D.A.D. et étude française ANRS).

Signalement des effets indésirables à Santé Canada

Téléphone : 1 866 234-2345 | Télécopieur : 1 866 678-6789

Courrier électronique : cadrmc@hc-sc.gc.ca

EFFETS GASTRO-INTESTINAUX ET GÉNÉRAUX : nausées (2-10 %) / vomissements (3-6 %), diarrhée (3-14 %), fatigue (< 8 %).

ANOMALIES DE LABORATOIRE :

Étude STARTMRK (48 semaines) Éfavirenz vs Raltégravir

Anomalies de laboratoire (Grades 3-4)

Éfavirenz	Raltégravir
LDL Cholestérol : 1 %	LDL Cholestérol : 4 %
Triglycérides : < 1 %	Triglycérides : 1 %

Étude STARTMRK (48 semaines) Éfavirenz vs Raltégravir

Anomalies de laboratoire (Grades 3-4)

Éfavirenz	Raltégravir
AST > 5x N : 2 %	AST > 5x N : 2 %
ALT > 5x N : 2 %	ALT > 5x N : 2 %
HB < 75 g/L : 1 %	HB < 75 g/L : 1 %
Neutrophiles < 750 cells/ μ L : 1 %	Neutrophiles < 750 cells/ μ L : 1 %



Pharmacocinétique

Grossesse et allaitement

BIODISPONIBILITÉ ORALE

Non disponible. Un repas riche en gras augmente la C_{max} des capsules et comprimés de 39 % et de 79 % respectivement. Prendre l'Éfavirenz de préférence à jeun.

T_{MAX}

3-5 heures

LIAISON AUX PROTÉINES

99,5 à 99,75 %

MÉTABOLISME

Substrat : 2B6, 3A4 et UGT2B7

Métabolites hydroxylés inactifs

Inhibiteur : CYP2C9, 2C19, 3A4

Inducteur : CYP3A4 (puissant) et 2B6, UGT (faibles)

L'Éfavirenz induit son propre métabolisme.

TRANSPORTEURS

Inhibiteur : P-gp, BCRP, MRP1, MRP2 et MRP3

T 1/2 VIE PLASMATIQUE

40-45 heures après doses multiples

ÉLIMINATION

Excrétion rénale: 14-34 % sous forme de métabolites

Excrétion fèces : 16-61 %, principalement sous forme inchangée

PÉNÉTRATION DANS LE LCR*

Score de pénétration (selon

Letendre 2010) = 3

*LCR : liquide céphalorachidien

- Catégorie selon la FDA : D
- Le passage au niveau placentaire a été observé chez le singe, le rat et le lapin (ratio d'Éfavirenz nouveau-né : mère \cong 1).
- Aucune étude chez l'humain. L'Éfavirenz est tératogène chez les primates non humains. Des malformations (anencéphalie, anophtalmie, fente palatine) ont été observées chez 3 foetus sur 20 de singes traités avec l'Éfavirenz. Les concentrations plasmatiques étaient équivalentes à celles obtenues chez l'humain avec une dose quotidienne de 600 mg.
- Sept cas d'anomalies du tube neural et un cas du syndrome de Dardy Walker ont été rapportés chez des femmes qui ont été exposées à l'Éfavirenz lors du premier trimestre.
- Les femmes en âge de procréer devraient passer un test de grossesse avant de commencer le traitement avec ce médicament. Une contraception barrière devrait toujours être utilisée en association avec un 2^e moyen de contraception hormonale orale ou autre. Aussi un test de grossesse devrait être fait chez les femmes en âge de procréer avant d'initier l'Éfavirenz.
- Demander aux patientes enceintes ou qui désirent le devenir de consulter un médecin si elles prennent de l'Éfavirenz.
- L'Éfavirenz ne devrait être prescrit qu'en cas d'absence de solution de rechange et ne devrait être initié qu'après le 2^e trimestre de la grossesse.
- Des études menées chez la rate ont montré que l'Éfavirenz est excrété dans le lait maternel. Afin d'éviter la transmission du VIH après l'accouchement, l'allaitement n'est pas recommandé chez la femme infectée par le VIH.
- On observe des concentrations d'Éfavirenz plus élevées chez la femme enceinte.
- Registre d'exposition aux antirétroviraux pendant la grossesse : 1 800 258-4263 ou www.APRegistry.com



Notes

ADMINISTRATION : prendre au coucher, de préférence à jeun. Pour les enfants ou les personnes qui n'arrivent pas à avaler les capsules, ouvrir la capsule et en mélanger le contenu avec de la gelée de raisin afin de masquer le goût poivré de l'Éfavirenz. En présence d'un tube nasogastrique, peut être écrasé et mélangé avec 5 mL d'huile MTC. L'Éfavirenz est insoluble dans l'eau et ne doit pas être mélangé avec le propylène glycol car ce dernier diminue la biodisponibilité de l'Éfavirenz.

EFFICACITÉ : l'Éfavirenz est le premier choix dans la classe des INNTI en raison de son efficacité clinique et de sa prise unique quotidienne. L'Éfavirenz a été comparé à plusieurs antirétroviraux et a démontré une supériorité virologique à l'association IP telle que le Lopinavir/ritonavir. De plus, les études ont démontré une activité virologique comparable à la Névirapine, l'Atazanavir, le Raltegravir et le Maraviroc en association avec d'autres INTI.

Faible barrière génétique à la résistance. Une seule mutation confère de la résistance à l'Éfavirenz et la Névirapine. Donc potentiel de résistance croisée. Dans ces circonstances l'Étravirine reste souvent une solution de rechange valable. Faible résistance croisée avec l'Éfavirenz ou la Névirapine et l'Étravirine. Transmission de résistance avec la classe des INNTI plus commune que la transmission de résistance avec la classe des IP.

En contrepartie, l'Éfavirenz a une longue demi-vie et lorsque associé avec INTI de longue demi-vie tel que le TruvadaTM, l'adhésion au traitement semble un peu plus souple. L'étude Foto comparant l'utilisation de l'Atripla^{MC} (Emtricitabine/Ténofovir/Éfavirenz) 5 jours sur 7 vs 7 jours sur 7 a démontré une efficacité comparable à 48 semaines.

TOLÉRANCE : afin de diminuer les effets indésirables sur le SNC durant le jour, on suggère de prendre l'Éfavirenz au coucher. Par contre, si le patient a des cauchemars, souffre d'insomnie ou à l'impression d'avoir pris un verre de trop le lendemain matin, lui suggérer de prendre l'Éfavirenz plus tôt dans la soirée. Il est recommandé d'éviter de prendre l'Éfavirenz avec un repas riche en gras, car cela augmente sa biodisponibilité (17-28 % pour la SSC et 39-79 % pour la Cmax) et peut ainsi augmenter l'apparition d'effets indésirables.

Les substances psychotropes peuvent aussi augmenter les effets indésirables sur le SNC. Si le patient éprouve des effets secondaires au niveau du SNC, recommander d'éviter de conduire une automobile ou d'opérer de la machinerie lourde puisque sa capacité à se concentrer peut être affectée.

PRÉCAUTIONS : l'Éfavirenz ne doit pas être utilisé durant le premier trimestre de la grossesse ou chez la femme en âge de procréer qui sont sexuellement actives et qui n'utilisent pas de méthode de contraception connue efficace.

Il est recommandé d'éviter toute consommation excessive ou chronique d'alcool, car cela peut augmenter le risque d'hépatotoxicité et l'effet négatif sur le SNC. Enseigner aux patients les symptômes d'éruptions cutanées. Aviser le patient de consulter rapidement un médecin dès l'apparition d'une éruption cutanée.

INTERACTIONS : l'Éfavirenz peut diminuer les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de la protéase virale (IP). Il est souvent nécessaire d'augmenter la dose des IP ou d'ajouter du Ritonavir.

L'Éfavirenz peut interagir avec plusieurs autres médicaments. Entre autres, l'Éfavirenz diminue l'effet des implants contraceptifs. Consulter des guides



Notes

d'interaction actualisés. Éviter le millepertuis. Peut donner un résultat faux-positif lors d'un dépistage de cannabis et de benzodiazépines.

INTERRUPTION DE L'ÉFAVIRENZ : l'Éfavirenz a une longue demi-vie et diverses stratégies sont suggérées afin d'éviter l'apparition de résistance lors d'interruption de traitement. Consulter : aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf

ENTREPOSAGE : conserver l'Éfavirenz entre 15-30 °C (59-86 °F), dans un endroit sec, à l'abri de la lumière et hors de la portée des enfants.

Sites Web d'information supplémentaire sur la résistance et les interactions médicamenteuses : consultez la section référence de ce guide, page 134.

Étravirine (ETV) Intelence^{MC}



Comprimés : 100 et 200 mg

JANSSEN-ORTHO INC.

Coût excluant les honoraires professionnels :
Comprimés de 100 mg : 671,40 \$/mois (5,59 \$/co)
Comprimés de 200 mg : 654,00 \$/mois (10,90 \$/co)

Posologie

POSOLOGIE ADULTE

1 co à 200 mg po BID avec nourriture

Total/jour : 2 co

EN ASSOCIATION AVEC

ATAZANAVIR (REYATAZ) +/- RITONAVIR (NORVIR)

Voir Atazanavir (Reyataz)

DARUNAVIR (PREZISTA^{MD}) + RITONAVIR (NORVIR^{MD})

1. ETV 200 + DRV 600 + RTV 100
1 co à 200 mg d'ETV BID + 1 co à 600 mg de DRV BID + 1 co à 100 mg de RTV BID avec nourriture.

Total/jour : 6 co

2. ETV 400 + DRV 800 + RTV 100
2 co à 200 mg d'ETV DIE + 2 co à 400 mg de DRV DIE + 1 co à 100 mg de RTV DIE avec nourriture.

Total/jour : 5 co

FOSAMPRENAVIR (TELZIR) + RITONAVIR (NORVIR)

Association non recommandée

LOPINAVIR/RITONAVIR (KALETRA^{MD})

ETV 200 + LPV/r 400/100

1 co à 200 mg d'ETV BID + 2 co à 200/50 mg de LPV/r BID avec nourriture

Total/jour : 6 co

MARAVIROC (CELSENTRI^{MD}) : VOIR MARAVIROC

Raltégravir (Isentress^{MD}) : Aucun ajustement de dose pour l'Étravirine et le Raltégravir

SAQUINAVIR (INVIRASE^{MD}) + RITONAVIR (NORVIR^{MD})

ETV 200 + SQV 1000 + RTV 100

1 co à 200 mg d'ETV BID + 2 co à 500 mg de SQV BID +

1 co à 100 mg de RTV BID avec nourriture.

Total/jour : 8 co

TIPRANAVIR (APTIVUS^{MD}) + RITONAVIR (NORVIR^{MD})

Association non recommandée

POSOLOGIE AJUSTÉE

A. INSUFFISANCE RÉNALE

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire en présence d'une insuffisance rénale.

Hémodialyse : pas de dose supplémentaire nécessaire.

Péritonéale : pas d'ajustement de dose nécessaire.

B. INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance hépatique de légère à modérée (Child-Pugh grade A ou B). N'a pas été étudié chez les patients avec une insuffisance grave (Child-Pugh grade C).



Effets indésirables

EFFETS GÉNÉRAUX ET GASTRO-INTESTINAUX : dans les études de phase III/IIB, les principaux effets indésirables rencontrés avec l'Étravirine sont la diarrhée (15 %), les nausées (16,8 %), les douleurs abdominales (16,5 %), la fatigue (15,3 %), la pyrexie (13,8 %), les nausées (13,9 %) et les céphalées (12,4 %).

EFFETS DERMATOLOGIQUES ET RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ : dans les études Duet 1 et 2, résultats à 48 semaines, l'Étravirine associée au Darunavir/Ritonavir avec régime optimisé a été comparée à la prise d'un placebo associé avec le Darunavir/Ritonavir et régime optimisé. Les effets indésirables ont été très semblables dans les deux cas sauf pour le rash (éruptions cutanées). L'incidence de rash était de 19 % avec l'Étravirine comparé à une incidence de 11 % avec le placebo. Le rash est apparu surtout dans les deux premières semaines de traitement et il était d'intensité légère à modérée (grades 1 et 2). Si l'Étravirine est continué, l'éruption généralement persiste pendant 1 à 2 semaines et disparaît par la suite.

Des réactions dermatologiques graves (grades 3 et 4) telles que Stevens-Johnson, nécrose épidermique toxique et érythème polyphorme pouvant mettre la vie en danger ont été rapportées. Ces réactions surviennent habituellement dans les 6 premières semaines de traitement. Dans les études de phase 3, les réactions de grades 3-4 ont été observées chez 1,3 % des sujets par rapport à 0,2 % dans le bras avec placebo. Les éruptions cutanées ont été responsables de 2 % des arrêts de l'Étravirine.

Il faut arrêter immédiatement l'Étravirine si une réaction grave d'éruption cutanée survient.

Dans l'étude DUET, l'incidence des éruptions cutanées a été plus fréquente chez les femmes. Par contre, on n'a observé aucune différence dans la gravité des éruptions cutanées ou les arrêts de traitement entre les femmes et les hommes.

Aucune relation entre le niveau de lymphocyte T CD4 et l'apparition de rash n'a été faite. De plus, le risque d'éruption cutanée n'est pas plus élevé chez les patients qui ont une histoire antérieure de rash avec un INNTI. Enfin, on n'a observé aucune relation apparente entre l'incidence et la sévérité des éruptions cutanées et la pharmacocinétique de l'Étravirine.

SENSE (12 semaines) Étravirine vs Éfavirenz Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux Effets dermatologiques (Grades : 2-4)	
Étravirine	Éfavirenz
Éruption cutanée : 10,1%	Éruption cutanée : 11,5%

Dans l'étude SENSE (48 semaines), il n'y a pas eu de différence pour la survenue des éruptions cutanées de grades 2-4 entre l'Éfavirenz et Étravirine. On a, cependant, observé plus d'éruptions cutanées de grade 1 avec l'Étravirine. Cette réaction était de courte durée.

RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ : des réactions d'hypersensibilité ont également été signalées, ces dernières étant caractérisées par des éruptions cutanées, des manifestations constitutionnelles et parfois une dysfonction organique, comme l'insuffisance hépatique.

Il faut arrêter immédiatement l'Étravirine en présence d'une réaction d'hypersensibilité. Les signes et symptômes d'une réaction cutanée grave ou d'une réaction d'hypersensibilité sont (liste non exhaustive) : éruption cutanée grave ou éruption cutanée accompagnée de signes et symptômes systémiques tels que fièvre, malaise général, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, formation de phlyctènes, lésions buccales, conjonctivite, oedème facial, hépatite, éosinophilie, etc.





Effets Indésirables

Duet 1-2 (48 semaines) Étravirine vs placebo combiné avec le Darunavir/r et un régime optimisé				
Patients expérimentés à la thérapie antirétrovirale Effets indésirables patients co-infectés ou non co-infectés avec hépatite B et/ou C.				
	Étravirine		Placebo	
Durée médiane du traitement (semaines)	52,3		51,0	
	Co-infectés (n=72)	Non co-infectés (n=494)	Co-infectés (n=68)	Non co-infectés (n=496)
Grades 3 - 4 ↑AST	10 %	2 %	6 %	1 %
Grades 3 - 4 ↑ALT	11 %	2 %	7 %	1 %
Grades 3 - 4 Hyperbilirubinémie	6 %	1 %	1 %	< 1 %
Éruption cutanée	21 %	19 %	10 %	11 %
Effets neuropsychiatriques	26 %	32 %	31 %	35 %

Les éruptions cutanées ont été surtout de grades 1 et 2. Moins de 1% des patients ont développé de nouveaux symptômes d'éruption cutanée entre la 48^e et la 96^e semaine.

Duet 1-2 (96 semaines) Étravirine vs placebo combiné avec le Darunavir/r et un régime optimisé				
Patients expérimentés à la thérapie antirétrovirale Effets indésirables patients co-infectés ou non co-infectés avec hépatite B et/ou C.				
	Étravirine		Placebo	
	Co-infectés (n=72)	Non co-infectés (n=494)	Co-infectés (n=68)	Non co-infectés (n=496)
Durée médiane du traitement (semaines)	96	96	90	70
Grade 3 - 4 ↑AST	11 %	3 %	7 %	2 %
Grade 3 - 4 ↑ALT	14 %	3 %	9 %	2 %
Grade 3 - 4 Hyperbilirubinémie	8 %	1 %	1 %	< 1 %
Éruption cutanée	21 %	21 %	9 %	12 %
Effets neuropsychiatriques	31 %	34 %	34 %	37 %

Duet 1-2 (96 semaines) Étravirine vs placebo combiné avec le Darunavir/r et un régime optimisé	
Patients expérimentés à la thérapie antirétrovirale Effets indésirables (10 % et plus) des patients dans le groupe avec Étravirine	
Étravirine	Placebo
Éruption cutanée : 21 %	Éruption cutanée : 12 %
Diarrhée : 19 %	Diarrhée : 24 %
Nausées : 15 %	Nausées : 14 %
Nasopharyngite : 14 %	Nasopharyngite : 12 %
Céphalées : 12 %	Céphalées : 14 %
Toux : 11 %	Toux : 9 %
Herpès simplex : 10 %	Herpès simplex : 10 %
Effets sur le SNC : 19 %	Effets sur le SNC : 21 %
Désordres psychiatriques : 20 %	Désordres psychiatriques : 21 %



Effets indésirables

EFFETS MÉTABOLIQUES :

SENSE (12 semaines) Étravirine vs Éfavirenz Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux Effets métaboliques	
Étravirine 400 mg QD* (n=79)	Éfavirenz 600 mg QD* (n=78)
Élévation cholestérol total (Grade 3-4) : n=1	Élévation cholestérol total (Grades 3-4) : n=6
Élévation pour LDL cholestérol (Grades 3-4) : n=1	Élévation pour LDL cholestérol (Grades 3-4) : n=5
* En association avec 2 INTI sélectionnés par l'investigateur de l'étude.	

Étude SENSE (96 semaines) Étravirine vs Éfavirenz	
Étravirine	Éfavirenz
LDL Cholestérol : 1 %	LDL Cholestérol : 8 %
Total cholestérol : 3 %	Total cholestérol : 10 %
Triglycérides : 0 %	Triglycérides : 3 %

EFFETS SYSTÈME NERVEUX CENTRAL :

SENSE (12 semaines) Étravirine vs Éfavirenz Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux Effets sur le système nerveux central (Grades : 2-4)	
Étravirine 400 mg QD* (n=79)	Éfavirenz 600 mg QD* (n=78)
Au moins 1 effet neuropsychiatrique (Grades 1-4) : 16,5 %	Au moins 1 effet neuropsychiatrique (Grades 1-4) : 46,2 % p < 0.001
Effets neuropsychiatriques (Grades 2-4) : 5,1 %	Effets neuropsychiatriques (Grades 2-4) : 16,7 % p = 0.019
* En association avec 2 INTI sélectionnés par l'investigateur de l'étude.	

Dans l'étude SENSE (48 semaines), on a observé moins d'effets indésirables de grade 1-4 et de grade 2-4 avec l'Étravirine comparé à l'Éfavirenz. Cette différence était surtout reliée aux effets neuropsychiatrique plus fréquents avec l'Éfavirenz comparé à l'Étravirine. En effet, à la 48^e semaine d'observation dans l'études SENSE, on observe des effets neuropsychiatriques (grades : 1-4) de 21,5 % avec l'Éfavirenz comparé à 6,3 % pour l'Étravirine.





Pharmacocinétique

Grossesse et allaitement

BIODISPONIBILITÉ ORALE

La nourriture améliore l'absorption de l'Étravirine. La prise à jeun diminue sa concentration de 50%.

MÉTABOLISME

Substrat : CYP 3A4, 2C9 et 2C19 (majeurs)

Métabolites principal ~ 10% de l'activité de l'Étravirine contre le VIH.

Inducteur : CYP 3A4 (modéré)

Inhibiteur : CYP 2C9 et 2C19 (modérés)

TRANSPORTEURS

Substrat : P-gp (faible)

LIAISON AUX PROTÉINES

> 99,9 %

T_{MAX}

3 - 4 heures

DEMI-VIE D'ÉLIMINATION (T_{1/2})

30-40 heures (avec une T_{1/2} vie de distribution de 3,9 - 5,4 heures).

État d'équilibre après 7 jours.

EXCRÉTION

Urine : 1 %

Fèces : 94 % (jusqu'à 86 % sous forme inchangé)

PÉNÉTRATION LCR*

Score de pénétration (selon Letendre 2010) = 2

* Liquide céphalorachidien

- Catégorie selon FDA : B
- Il y a peu de données concernant l'Étravirine chez la femme enceinte et qui allaite.
- L'Étravirine ne devrait pas être administrée aux femmes en âge de procréer et n'utilisant pas de méthode de contraception efficace.
- Utiliser Étravirine uniquement si les bénéfices surpassent les risques.
- Afin d'éviter la transmission du VIH après l'accouchement, l'allaitement n'est pas recommandé chez la femme infectée par le VIH.
- Registre d'exposition aux antirétroviraux pendant la grossesse : 1 800 258-4263 ou www.APRegistry.com



Notes

ADMINISTRATION : l'Étravirine doit être prise avec de la nourriture.

Les comprimés d'Étravirine peuvent être dispersés dans 100 mL d'eau à température de la pièce. Mélanger jusqu'à obtention d'une suspension blanche homogène. La suspension doit être consommée rapidement après préparation. Rincer ensuite le verre 2 fois avec 70 mL d'eau et boire entièrement afin de prendre toute la dose.

Si le patient se rappelle avoir oublié de prendre la dose d'Étravirine dans les 6 heures qui suivent l'heure de prise habituelle, prendre la dose oubliée avec de la nourriture le plus rapidement possible, puis reprendre l'horaire habituel. Si, le patient note l'oubli plus de 6 heures suivant l'heure de la prise habituelle, il faut lui suggérer de sauter cette dose et de prendre uniquement la dose suivante à l'heure prévue.

EFFICACITÉ : l'Étravirine est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) de seconde génération réservé pour les patients expérimentés à la thérapie antirétrovirale. La mutation commune (K103N) qui confère de la résistance à la Névirapine et à l'Éfavirenz ne réduit pas l'activité de l'Étravirine. Dans les études DUET 1 et 2, la réponse virologique de l'Étravirine est dépendante du résultat du compte obtenu par le poids de chacune des mutations associées à l'Étravirine. Plus le résultat du compte des mutations est élevé moins l'Étravirine sera efficace.

L'Étravirine à une dose de 200 mg BID est approuvée pour le traitement du VIH chez les patients expérimentés à la thérapie antirétrovirale. Une petite étude d'environ 150 patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux (Étude Sense) a démontré, à 48 semaines, une efficacité comparable de l'étravirine 400 mg DIE comparé à l'Éfavirenz 600 mg DIE et ce avec moins d'effets indésirables au niveau du SNC (plus précisément l'effet d'étourdissement et les rêves) avec l'Étravirine. Les résultats d'une plus grande étude sont nécessaires avant de pouvoir suggérer l'utilisation de L'Étravirine chez des patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux.

INTERACTIONS : l'Étravirine peut interagir avec plusieurs autres médicaments. Consulter des guides d'interaction actualisés.

L'Étravirine ne devrait pas être administré avec les antirétroviraux suivants :

- Tipranavir/Ritonavir, Fosamprenavir/Ritonavir, Atazanavir/Ritonavir.
- Inhibiteurs de la protéase non potentialisés avec le Ritonavir.
- INNTI (Éfavirenz/Névirapine/Rilpivirine)).

INTERRUPTION DE L'ÉTRAVIRINE : l'Étravirine à une longue demi-vie et afin d'éviter l'apparition de résistance lors d'interruption de traitement, diverses stratégies sont suggérées. Consulter : aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf

ENTREPOSAGE : conserver les comprimés d'Étravirine entre 15-30° C (59-86° F) dans un endroit sec, dans le contenant original, à l'abri de la lumière et hors de la portée des enfants. Garder le pot hermétiquement fermé et ne pas enlever les sachets dessiccateurs du pot.

Sites Web d'information supplémentaire sur la résistance et les interactions médicamenteuses : consultez la section référence de ce guide, page 134.

Névirapine (NVP) Viramune^{MD}

BOEHRINGER INGELHEIM



Comprimés : 200 et 400 mg
Solution orale : 10 mg/mL (Programme d'accès spécial)

Coût excluant les honoraires professionnels :

Comprimés de 200 mg : 294,90 \$/mois (4,92 \$/co)
Comprimés à libération prolongée de 400 mg : 74,00 \$/mois (2,47/co)

Posologie

POSOLOGIE ADULTE

1 co à 200 mg DIE pendant les 14 premiers jours suivi de 1 co à 200 mg BID ou 1 co à 400 mg DIE * avec ou sans nourriture

Total/jour : 2 co

* Névirapine 400 mg DIE à libération prolongée

Ne pas augmenter la dose de Névirapine si une éruption cutanée se présente au cours des 14 premiers jours de traitement. Continuer la dose à 200 mg/jour jusqu'à ce que la réaction disparaisse mais pas plus de 28 jours.

Les patients qui ont cessé la Névirapine pendant plus de 7 jours doivent reprendre la Névirapine à dose graduelle.

Les patients qui ont cessé la Névirapine pendant moins de 7 jours pourront poursuivre avec la même dose (200 mg BID).

Il est contre-indiqué d'initier un traitement à la Névirapine chez les femmes ayant des $CD_4 > 250$ cells/mm³ ou chez les hommes ayant des $CD_4 > 400$ cells/mm³. On observe un risque important de réaction d'hypersensibilité chez cette population.

EN ASSOCIATION AVEC

ATAZANAVIR (REYATAZ^{MD}) ET RITONAVIR (NORVIR^{MD})

Association non recommandée. Si ne peut être évitée, utiliser la posologie suivante et effectuer un dosage de l'Atazanavir.

NVP 200-400 + ATZ 400 + RTV 100

1 co à 200 mg NVP BID (ou 2 co à 200 mg DIE) + 2 capsules à 200 mg ATZ DIE + 1 co à 100 mg RTV DIE avec nourriture.

Total/jour : 5 co et caps

DARUNAVIR (PREZISTA^{MD}) ET RITONAVIR (NORVIR^{MD})

1. NVP 200 + DRV 600 + RTV 100

1 co à 200 mg NVP BID + 1 co à 600 mg DRV BID + 1 co à 100 mg RTV BID

Total/jour : 6 co

2. NVP 400 + DRV 800 + RTV 100

1 co à 200 mg NVP BID (ou 2 co à 200 mg DIE) + 2 co à 400 mg DRV DIE + 1 co à 100 mg RTV DIE

Total/jour : 5 co



Posologie

FOSAMPRÉNAVIR (TELZIR^{MD}) ET RITONAVIR (NORVIR^{MD})

NVP 200 + f-APV 700 + RTV 100

1 co à 200 mg NVP BID + 1 co à 700 mg f-APV BID +

1 co à 100 mg RTV BID

Total/jour : 6 co

Un dosage plasmatique du Fosamprénavir est recommandé.

LOPINAVIR/RITONAVIR (KALETRA^{MD})

Patient n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux

NVP 200 + LPV/r 400/100

1 co à 200 mg NVP BID + 2 co à 200/50 mg LPV/r BID

Total/jour : 6 co

Patient expérimenté à la thérapie antirétrovirale

NVP 200 + LPV/r 500/125 mg

1 co à 200 mg NVP BID + 2 co à 200 mg/50 mg BID +

1 co 100/25 mg LPV/r BID

Total/jour : 8 co

N.B. : La dose de la solution orale de Kaletra^{MD} (LPV/r) est de 533/133 mg BID avec nourriture.

SAQUINAVIR (INVIRASE^{MD}) ET RITONAVIR (NORVIR^{MD})

NVP 200 + RTV 200 + SQV 1000

1 co à 200 mg de NVP BID + 1 co à 100 mg de RTV BID + 2 co à 500 mg de

SQV BID avec nourriture

Total/jour : 8 co

Un dosage plasmatique du Saquinavir est recommandé.

TIPRANA VIR (APTIVUS^{MD}) ET RITONAVIR (NORVIR^{MD}) :

NVP 200 + TPV 500 + RTV 200

1 co à 200 mg de NVP BID + 2 co à 250 mg de TPV BID +

2 co à 100 mg de RTV BID avec nourriture.

Total/jour : 10 co

POSOLOGIE AJUSTÉE

A. INSUFFISANCE RÉNALE

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une clairance à la créatine estimée inférieure à 20 ml/min. Pour les patients en insuffisance rénale terminale, les doses sécuritaires et efficaces n'ont pas été établies.

B. INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Aucun ajustement requis pour les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère. La Névirapine est contre-indiquée chez les patients avec une insuffisance hépatique de modérée à grave (Child Pugh Class B ou C). La Névirapine ne devrait pas être réintroduite chez les patients qui ont dû interrompre le traitement en raison d'une augmentation des AST ou ALT de plus de 5 fois la normale ou en raison d'une hépatite clinique.





Posologie

POSOLOGIE PÉDIATRIQUE

Enfants ≥ 15 jours

150 mg/m² DIE X 14 jours puis 150 mg/m² BID

Maximum : 200 mg BID

Pour enfant ≤ 8 ans

Une dose de 200 mg/m² BID en dose d'entretien peut être nécessaire selon pharmacométrie. Volume calculé de Névirapine pour une dose de 150 mg/m².

Surface corporelle (m²) Volume (mL)

0,06 – 0,12	1,25
0,12 – 0,25	2,5
0,25 – 0,42	5,0
0,42 – 0,58	7,5
0,58 – 0,75	10,0
0,75 – 0,92	12,5
0,92 – 1,08	15,0
1,08 – 1,25	17,5
1,25+	20,0

DOSAGE POUR LE NOUVEAU-NÉ

Poids de naissance 1.5 à 2 kg : 8 mg (0.8 mL) par dose

Poids de naissance > 2 kg : 12 mg (1,2) mL par dose

1^{er} dose : aussitôt que possible et pas plus de 6 heures après la naissance.

2^e dose (jour 2) : 48 heures après la première dose.

3^e dose (jour 6) : 96 heures après la 2^e dose.

D'autres régimes pour les nouveaux-nés sont également possibles.



Effets indésirables

EFFETS DERMATOLOGIQUES : éruptions cutanées (20 % et grades 3-4 : 2 %), qui se présentent généralement au cours des 6 premières semaines de traitement sous forme d'éruptions cutanées érythémateuses maculopapuleuses de bénignes à modérées avec ou sans prurit dans la région du torse, du visage et des membres. La majorité des éruptions cutanées sont légères et peuvent être traitées avec un antihistaminique (Bénadryl^{MD}, Atarax^{MD}, etc.) ou un corticostéroïde topique. Chez la plupart des patients, l'éruption disparaît en un mois et ne nécessite pas l'arrêt du traitement. L'augmentation graduelle de la dose de Névirapine semble également prévenir l'apparition d'éruptions cutanées. En cas de fièvre (> 37,7 °C ou 102 °F), grande fatigue, malaises généraux, lésions des muqueuses, conjonctivite, ulcères buccaux ou vaginaux, vésicules sur la peau, ampoules, enflure ou douleurs musculaires et articulaires), on doit aviser le patient de cesser la Névirapine et de consulter un médecin aussitôt que possible. Des cas de syndrome de Stevens-Johnson et d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse ont été signalés (0,3-1 %). Durant les études cliniques, la Névirapine a dû être cessée chez 7 % des patients qui ont présenté une éruption cutanée. La réaction ne serait pas croisée avec les autres INNTI. Par contre, dans les cas de réaction sévère avec la Névirapine, on suggère d'éviter l'utilisation d'un autre agent de cette classe. Il a été démontré qu'une phase initiale de traitement par Névirapine de 14 jours à la dose de 200 mg/j pouvait réduire la fréquence des éruptions cutanées. Si une éruption se produit durant la phase initiale de traitement, il faut éviter d'augmenter la dose de Névirapine jusqu'à disparition de l'éruption.

Ne pas utiliser de corticostéroïdes durant les 14 premiers jours de Névirapine car cela peut augmenter le risque d'éruptions cutanées. L'utilisation d'antihistaminique n'est pas efficace pour prévenir l'apparition d'éruption cutanée. Si le patient présente en plus d'une éruption cutanée une augmentation des enzymes hépatiques ou autres symptômes constitutionnels, il faut interrompre de façon permanente la Névirapine.

NEWART (48 semaines) Névirapine vs Atazanavir/r Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux Effets dermatologiques (Grades 1-4)	
Névirapine	Atazanavir/r
Éruption cutanée : 9,3 %	Éruption cutanée : 3,9 %
Aucune éruption cutanée de grade 3 ou 4 n'a été observée.	

EFFETS HÉPATIQUES : augmentation des transaminases hépatiques de plus de 5 fois la normale (8,8 %) et des cas d'hépatite (2,5-11 %) ⁵ mortelle ont été rapportés. Des symptômes grippaux (nausée, vomissements, myalgie et fatigue), des douleurs abdominales, une jaunisse et de la fièvre avec ou sans éruption cutanée se présentent abruptement et progressent vers une hépatite fulminante avec encéphalopathie. Dans les études cliniques, le risque de manifestations hépatiques, peu importe leur gravité, a été plus élevé surtout au cours des 6 premières semaines de traitement. Le risque a continué à être plus grand dans les groupes recevant la Névirapine en comparaison avec le groupe témoin au cours des 12 premières semaines de traitement. Cette période de suivi est donc critique pour le suivi des réactions hépatiques et cutanées de la Névirapine. Toutefois les manifestations hépatiques peuvent se produire en tout temps au cours du traitement. Un cas sur 3 serait survenu après les 12 premières semaines de traitement. Certains cliniciens recommandent un suivi tous les mois. On recommande d'exercer un suivi étroit particulièrement chez les patients porteurs du virus de l'hépatite B, C ou avec des enzymes hépatiques élevés.





Effets indésirables

Dans certains cas, les patients ont présenté des signes ou des symptômes prodromiques non spécifiques de fatigue, malaise, anorexie, nausée, jaunisse, sensibilité hépatique ou hépatomégalie avec ou sans concentration sérique initialement anormale des transaminases. Certaines de ces manifestations ont évolué en insuffisance hépatique avec une augmentation des transaminases sans hyperbilirubinémie et un temps de céphaline prolongé ou éosinophilie. Certaines de ces manifestations hépatiques étaient accompagnées d'une éruption cutanée et de fièvre.

Conseiller aux patients d'interrompre le traitement par la Névirapine et d'obtenir une évaluation médicale immédiatement si des signes et des symptômes d'hépatite se manifestent.

L'augmentation graduelle de la dose de Névirapine lors des 14 premiers jours de traitement permet de diminuer le risque d'hépatotoxicité. Les élévations asymptomatiques de la GGT sont fréquentes mais ne constituent pas une contre-indication à la poursuite du traitement avec la Névirapine en l'absence d'élévation des autres paramètres de la fonction hépatique.

La Névirapine ne devrait pas être réintroduite chez les patients qui ont dû interrompre le traitement en raison d'une augmentation des AST ou ALT de plus de 5 fois la normale ou en raison d'une hépatite clinique. Récemment (2010), la monographie européenne a été modifiée. On y écrit que la Névirapine peut être donnée aux patients qui ont une charge virale indétectable, peu importe la numération des lymphocytes T CD₄. Toujours selon cette monographie, un nombre considérable d'études (sur une population en grand partie européenne) démontrent que le transfert vers la Névirapine chez les patients expérimentés et avec une charge virale indétectables (< 50 copies/ml) ne présentent pas plus de risque de réaction d'hypersensibilité et/ou d'hépatotoxicité en présence d'une numération des

lymphocytes T CD₄ au-dessus des niveaux spécifiques selon le genre jugés habituellement moins sécuritaires (CD₄ de plus de 400 cells/mm³ pour l'homme et CD₄ de plus de 250 cells/mm³ chez la femme). La monographie américaine et la monographie canadienne n'ont pas encore été modifiées en ce sens. Il faudra probablement attendre les évaluations d'études réalisées avec une population américaine.

NEWART (48 semaines) Névirapine vs Atazanavir/r	
Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux Effets hépatiques (Grades 1-4)	
Névirapine	Atazanavir/r
Évènements hépatiques : 6,7 %	Évènements hépatiques : 32,2 % *
AST/ALT (Grade 2) : 12,3 %	AST/ALT (Grade 2) : 1,3 %
AST/ALT (Grade 3) : 4,1 %	AST/ALT (Grade 3) : 6,5 %
AST/ALT (Grade 4) : 2,7 %	AST/ALT (Grade 4) : 0 %
Hyperbilirubinémie (Grade 3) : 1,3 %	Hyperbilirubinémie (Grade 3) : 42,9 %
Hyperbilirubinémie (Grade 4) : 1,3 %	Hyperbilirubinémie (Grade 4) : 11,7 %
*Surtout relié à de la jaunisse ou ictère oculaire.	

LES FACTEURS DE RISQUE SONT : lymphocytes CD₄* (> 250 chez la femme et > 400 chez l'homme), sexe féminin (y compris la femme enceinte), enzymes hépatiques (AST/ALT) augmentés avant le traitement, co-infection hépatite B et C, foie alcoolique, concentration plasmatique élevée de la



Effets Indésirables

Névirapine, personne VIH négative (utilisation pour une exposition professionnelle au VIH), utilisation concomitante d'autres médicaments hépatotoxiques.

**Des proportions significativement plus élevées chez les femmes ayant une numération lymphocytaire CD₄ + pré-Névirapine > 250 cellules/mm³ ou chez les hommes ayant une numération lymphocytaire CD₄+ pré-Névirapine > 400 cellules/mm³. Ne pas initier une thérapie avec la Névirapine chez ces patients.*

RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ : éruptions cutanées accompagnées de symptômes constitutionnels tels que fièvre, arthralgie, myalgie, lymphadénopathie et atteinte viscérale telle qu'hépatite éosinophilée, granulocytopenie et dysfonction rénale.

EFFETS GÉNÉRAUX ET GASTRO-INTESTINAUX : céphalées, nausées/vomissements, fatigue, fièvre, myalgie, diarrhée, douleur abdominale.

EFFETS MÉTABOLIQUES : dans l'étude NEWART (48 semaines) comparant la Névirapine à l'Atazanavir/r on observe une augmentation plus importante du cholestérol HDL et une diminution plus importante du ratio cholestérol total / HDL cholestérol dans le bras avec la Névirapine. Le ratio cholestérol total / HDL cholestérol est demeuré stable pour les patients recevant l'Atazanavir/r.

Signalement des effets indésirables à Santé Canada

Téléphone : 1 866 234-2345 | Télécopieur : 1 866 678-6789

Courrier électronique : cadmp@hc-sc.gc.ca



Pharmacocinétique

Grossesse et allaitement

BIODISPONIBILITÉ ORALE

> 90%

LIAISON AUX PROTÉINES

50-60%

MÉTABOLISME

Substrat du CYP3A4 (majeur) et 2D6, 2B6 (mineurs)

Inducteur : 3A4 (puissants) et 2B6 (potentiellement)

La Névirapine induit son propre métabolisme.

TRANSPORTEURS

Inhibiteurs : BCRP, MRP1 et MRP2 (faibles)

DEMI-VIE D'ÉLIMINATION (T_{1/2})

25-30 heures après doses multiples

ÉLIMINATION

Urine : 81 %, principalement sous forme de métabolites, et moins de 3 % sous forme inchangée

Fèces : 10 %

PÉNÉTRATION DANS LE LCR*

Score de pénétration (selon Letendre 2010) = 4

*LCR : liquide céphalorachidien

- Catégorie selon la FDA : B
- Des résultats préliminaires tendent à démontrer que la Névirapine traverse le placenta et le lait maternel.
- La pharmacocinétique de la Névirapine chez la femme enceinte n'est pas significativement modifiée. La dose recommandée reste donc la même.
- Il est à noter qu'au début du traitement, les femmes enceintes et les femmes dont la numération CD4+ est supérieure à 250 cellules/mm³ courent un risque considérablement plus élevé (12 fois) d'hépatotoxicité, laquelle s'est avérée mortelle dans certains cas. Ces femmes ne devraient pas recevoir la Névirapine. Par contre, les femmes qui recevaient déjà la Névirapine avant la grossesse ne semblent pas courir ce risque.
- Afin d'éviter la transmission du VIH après l'accouchement, l'allaitement n'est pas recommandé chez la femme infectée par le VIH.
- Demander aux patientes enceintes ou qui désirent le devenir de consulter un médecin si elles prennent de la Névirapine.
- Registre d'exposition aux antirétroviraux pendant la grossesse : 1 800 258-4263 ou www.APRegistry.com



Notes

ADMINISTRATION : la Névirapine peut être prise avec ou sans nourriture. Les comprimés peuvent être écrasés et mélangés avec de l'eau et administrés oralement ou par tube nasogastrique.

La suspension orale de Névirapine doit être agitée avant utilisation. Pour les volumes de moins de 5 mL, on suggère de prendre une seringue afin d'assurer une mesure adéquate et faciliter l'administration. Si vous utilisez un gobelet, rincez-le avec de l'eau et faire boire l'eau de rinçage. La Névirapine est une solution de rechange à l'Éfavirenz car il y a moins d'études cliniques faites avec la Névirapine et en raison de son risque d'hypersensibilité.

EFFICACITÉ : faible barrière génétique à la résistance. Une seule mutation confère de la résistance à l'Éfavirenz et à la Névirapine. Donc potentiel de résistance croisée. Dans ces circonstances l'Étravirine reste souvent une solution de rechange valable. Faible résistance croisée avec l'Éfavirenz ou la Névirapine et l'Étravirine. Transmission de résistance avec la classe des INNTI plus commune que la transmission de résistance avec la classe des IP.

PRÉCAUTIONS : il est contre-indiqué de commencer un traitement à la Névirapine chez les femmes ayant une numération lymphocytaire CD₄ > 250 cellules/mm³ (augmentation du risque de 9,8 fois) ou chez les hommes ayant une numération lymphocytaire CD₄+ > 400 cellules/mm³ en raison du risque augmenté de réaction d'hypersensibilité. Utiliser uniquement si les bénéfices surpassent les risques. La Névirapine ne devrait pas être utilisée chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée à grave (Child-Pugh B ou C).

Le diagnostic d'une hépatotoxicité doit être considéré chez les patients qui présentent des symptômes non spécifiques et ce même en présence d'enzymes hépatiques normaux ou lorsque d'autres diagnostics sont possibles, particulièrement lors des 12 premières semaines de traitement.

La Névirapine ne devrait pas être réintroduite chez les patients qui ont cessé la Névirapine en raison d'une hépatite clinique ou en raison d'une augmentation des enzymes hépatiques de plus de 5 fois les valeurs normales. Il est recommandé d'éviter toute consommation excessive ou chronique d'alcool. L'alcool peut augmenter le risque d'hépatotoxicité.

TOLÉRANCE : l'augmentation graduelle de la dose de Névirapine permet de diminuer le risque d'effets indésirables et elle est essentielle. Le traitement doit être recommencé graduellement s'il a été interrompu pendant plus de 7 jours.

Enseigner aux patients les symptômes d'éruptions cutanées, de toxicité hépatique et de réaction d'hypersensibilité. Aviser le patient de consulter rapidement un médecin dès l'apparition d'une éruption cutanée. La Névirapine ainsi qu'aucun autre agent de cette classe ne devraient être réintroduits en présence d'une réaction de type dermatologique ou hépatique sévère.

La Névirapine a un meilleur profil lipidique que l'Éfavirenz.

INTERRUPTION DE LA NÉVIRAPINE : la Névirapine a une longue demi-vie. Afin d'éviter l'apparition de résistance lors d'interruption de traitement, diverses stratégies sont suggérées.

Consulter : aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf

INTERACTIONS : la Névirapine peut diminuer les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de la protéase virale (IP). Il est souvent nécessaire d'augmenter la dose des IP ou d'ajouter du Ritonavir. La Névirapine peut interagir avec plusieurs autres médicaments. Consulter des guides d'interaction actualisés.

ENTREPOSAGE : conserver la Névirapine entre 15-30 °C (59-86 °F), dans un endroit sec, à l'abri de la lumière et hors de la portée des enfants.

Sites Web d'information supplémentaire sur la résistance et les interactions médicamenteuses : consultez la section référence de ce guide, page 134.

Rilpivirine (RPV) Edurant^{MD}

Comprimés : 25 mg

JANSSEN INC.

Coût excluant les honoraires professionnels :

Comprimés de 25 mg : 413,91/mois (13,80 \$/co)

Posologies

POSOLOGIE ADULTE

1 co à 25 mg DIE avec de la nourriture

Total/jour : 1 co

ATAZANAVIR (REYATAZ^{MD}) ET RITONAVIR (NORVIR^{MD})

ATZ 300 + RTV 100 + RPV 25

1 capsule à 300 mg ATZ DIE + 1 co à 100 mg RTV DIE + 1 co à 25 mg RPV DIE avec nourriture.

Total/jour : 3 co

Effectuer un dosage plasmatique de chacun des agents.

DARUNAVIR (PREZISTA^{MD}) + RITONAVIR (NORVIR^{MD})

1. DRV 800 + RTV 100 + RPV 25

2 co à 400 mg de DRV DIE + 1 co à 100 mg de RTV DIE + 1 co à 25 mg de RPV avec nourriture

Total/jour : 4 co

2. DRV 600 + RTV 100 + RPV 25

1 co à 600 mg de DRV BID + 1 co à 100 mg de RTV BID + 1 co à 25 mg de RPV avec nourriture

Total/jour : 5 co

Effectuer un dosage plasmatique de chacun des agents.

LOPINA VIR/RITONAVIR (KALETRA^{MD})

2 co à 200 mg/50 mg LPV/r BID avec ou sans nourriture + 1 co à 25 mg de RPV avec nourriture

Total/jour : 5 co

Effectuer un dosage plasmatique de chacun des agents.

POSOLOGIE PÉDIATRIQUE

En raison du manque de donnée, la Rilpivirine ne devrait pas être donnée chez les individus de moins de 18 ans.



Posologie

POSOLOGIE AJUSTÉE

A. INSUFFISANCE RÉNALE

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire en présence d'une insuffisance rénale légère à modérée. Utiliser avec précaution lors d'une insuffisance rénale sévère.

Hémodialyse : aucune donnée, mais aucun impact prévisible en raison de la forte liaison aux protéines de la Rilpivirine.

Dialyse péritonéale : aucune donnée, mais aucun impact prévisible en raison de la forte liaison aux protéines de la Rilpivirine.

B. INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh grade A ou B).

N'a pas été étudié chez les patients avec une insuffisance grave (Child-Pugh grade C).



Effets Indésirables

Dans les études ECHO et THRIVE comparant la Rilpivirine à l'Éfavirenz, la Rilpivirine a causé moins d'effets indésirables de grade 3 à 4 (modéré à sévère), et moins d'arrêts de traitement en raison d'effets indésirables.

Selon ces études, la différence d'apparition des effets indésirables entre ces deux INNTI n'est pas significative, sauf pour les étourdissements, les rêves anormaux et les éruptions cutanées de tout grade qui sont moins fréquents avec la Rilpivirine.

ECHO ET THRIVE (résultats combinés à 96 semaines) Rilpivirine vs Éfavirenz avec un régime optimisé		
Patients infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux Incidence des principaux effets indésirables (EI)		
	Rilpivirine 25 mg DIE N=686	Éfavirenz 600 mg DIE N=682
Tout EI sérieux	65 (9 %)	71 (10 %)
EI de grade 3-4*	116 (17 %)	226 (33 %)
Arrêt de traitement dû aux EI	28 (4 %)	58 (9 %)

* Valeur p < 0,0001

EFFETS DERMATOLOGIQUES

ECHO ET THRIVE (résultats combinés à 96 semaines) Rilpivirine vs Éfavirenz avec un régime optimisé		
Patients infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux Incidence des principaux effets indésirables (EI)		
	Rilpivirine 25 mg DIE N=686	Éfavirenz 600 mg DIE N=682
Éruptions cutanées *	29 (4 %)	103 (15 %)

* Valeur p < 0,0001

EFFETS NEUROLOGIQUES ET PSYCHIATRIQUES : dans les études ECHO et THRIVE, les principaux effets sur le SNC rencontrés après 48 semaines sont la dépression (3,5 %), l'insomnie (2,9 %), les céphalées (2,6 %), les rêves anormaux (1,5 %) et les troubles du sommeil (1,2 %).

ECHO ET THRIVE (résultats combinés à 96 semaines) Rilpivirine vs Éfavirenz avec un régime optimisé		
Patients infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux Incidence des principaux effets indésirables (EI)		
	Rilpivirine 25 mg DIE N=686	Éfavirenz 600 mg DIE N=682
Tout EI neurologique *	119 (17 %)	259 (38 %)
Étourdissements *	55 (8 %)	182 (27 %)
Tout EI psychiatrique *	107 (16 %)	166 (24 %)
Rêves anormaux *	57 (8 %)	90 (13 %)

* Valeur p < 0,0001

EFFETS GÉNÉRAUX ET GASTRO-INTESTINAUX : dans les études ECHO et THRIVE, les principaux effets indésirables rencontrés après 48 semaines sont la fatigue (1,3 %), la douleur abdominale (1,3 %), les nausées (1,2 %) et l'appétit diminué (1,2 %).





Effets Indésirables

EFFETS CARDIOVASCULAIRES : à des doses plus élevées (75 mg ou 300 mg par jour), la Rilpivirine peut prolonger l'intervalle QTc. On recommande d'être prudent avec l'utilisation de la Rilpivirine chez un patient connu avec facteurs de risque de torsade de pointe. Éviter de l'associer à d'autres médicaments à risque de prolonger l'intervalle QTc.

EFFETS MÉTABOLIQUES

ECHO ET THRIVE (résultats combinés à 96 semaines) Rilpivirine vs Éfavirenz avec un régime optimisé		
Patients infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux Incidence des principales anomalies de laboratoire de Grade 2 à 4		
	Rilpivirine 25 mg DIE N=686	Éfavirenz 600 mg DIE N=682
Toute anomalie de laboratoire	317 (46 %)	395 (38 %)
Cholestérol total augmenté (à jeun)	49 (7 %)	149 (22 %)
Cholestérol LDL augmenté (à jeun)	47 (7 %)	121 (18 %)

Signalement des effets indésirables à Santé Canada

Téléphone : 1 866 234-2345 | Télécopieur : 1 866 678-6789

Courrier électronique : cadmp@hc-sc.gc.ca



Pharmacocinétique

Grossesse et allaitement

BIODISPONIBILITÉ ORALE

La nourriture améliore l'absorption de la Rilpivirine. Sa biodisponibilité est réduite d'environ 40 % si prise à jeun et de 50 % si prise avec une boisson nutritionnelle riche en protéines. Biodisponibilité absolue inconnue.

MÉTABOLISME

Substrat : 3A4 (majeur), 2C19 (potentiellement)

Ne semble pas avoir d'effet d'induction ou d'inhibition significatif

LIAISON AUX PROTÉINES

99,7 %

T_{MAX}

4 heures

DEMI-VIE D'ÉLIMINATION (T_{1/2})

45 - 50 heures

EXCRÉTION

Urine : 6,1 %, moins de 1 % sous forme inchangée

Fèces : 85 % dont 25 % sous forme inchangée

PÉNÉTRATION LCR

Non évaluée chez l'humain

- Catégorie selon FDA : B
- Il y a peu de données concernant la Rilpivirine chez la femme enceinte ou qui allaite.
- La Rilpivirine ne devrait pas être administrée aux femmes en âge de procréer et n'utilisant pas de méthode de contraception efficace.
- Utiliser la Rilpivirine uniquement si les bénéfices surpassent les risques.
- L'abstention de rapports hétérosexuels ou avoir des relations sexuelles avec un partenaire ayant eu recours à la vasectomie constituent des solutions à considérer.
- Afin d'éviter la transmission du VIH après l'accouchement, l'allaitement n'est pas recommandé chez la femme infectée par le VIH.
- Registre d'exposition aux antirétroviraux pendant la grossesse : 1 800 258-4263 ou www.APRegistry.com



Notes

ADMINISTRATION : la Rilpivirine doit être prise avec un repas calorique normal (environ 533 calories). La prise de Rilpivirine avec une boisson nutritionnelle riche en protéines n'est pas recommandée.

Une combinaison de Rilpivirine/Truvada/Emtricitabine (Complera^{MD}) est disponible sur le marché pour une administration en un seul comprimé.

Si le patient se rappelle avoir oublié de prendre la dose de Rilpivirine dans les 12 heures qui suivent l'heure de prise habituelle, prendre la dose oubliée avec de la nourriture le plus rapidement possible, puis reprendre l'horaire habituel. Si le patient note l'oubli plus de 12 heures suivant l'heure de la prise habituelle, il faut lui suggérer de sauter cette dose et de prendre uniquement la dose suivante à l'heure prévue.

EFFICACITÉ : dans les études cliniques ECHO et THRIVE comparant la Rilpivirine à l'Éfavirenz, on a observé une efficacité semblable pour les deux INNTI à 96 semaines. On observe toutefois plus d'échec virologique avec la Rilpivirine, particulièrement chez les patients avec une charge virale supérieure à 100 000 copies/mL préalable au traitement. L'utilisation de la Rilpivirine dans la thérapie antirétrovirale est actuellement considérée comme étant une alternative aux régimes recommandés pour la thérapie initiale.

La résistance croisée avec tous les autres antirétroviraux de la classe des INNTI est possible. Contrairement à l'Éfavirenz et la Névirapine pour qui lors d'échec au traitement l'Étravirine demeure une solution de rechange, la Rilpivirine ne peut habituellement être substituée par l'Étravirine. En effet, lors d'échec virologique avec la Rilpivirine et lorsqu'il y a apparition de résistance, la ou les mutations confèrent plus souvent une résistance croisée avec l'Étravirine.

INTERACTIONS : la Rilpivirine peut interagir avec plusieurs autres médicaments. Consulter des guides d'interaction actualisés.

La biodisponibilité de la Rilpivirine peut être significativement réduite en présence d'agents qui augmentent le pH gastrique. L'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à proton (ex. : oméprazole (Losec)) est contre-indiquée en association avec la Rilpivirine. Les antiacides doivent être donnés au moins 2 heures avant ou 4 heures après la prise de Rilpivirine et les anti-H2 doivent être donnés au moins 12 heures avant ou 4 heures après la prise de Rilpivirine.

La Rilpivirine est contre-indiquée avec les médicaments qui induisent fortement le CYP3A4 (carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, phénobarbital, rifabutin, rifampin, rifapentine, dexaméthasone systémique (plus d'une dose) et millepertuis.

INTERRUPTION DE LA RILPIVIRINE : la Rilpivirine a une longue demi-vie et afin d'éviter l'apparition de résistance lors d'interruption de traitement, diverses stratégies sont suggérées.

Consulter : aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf

ENTREPOSAGE : conserver les comprimés de Rilpivirine entre 15-30° C (59-86° F) dans un endroit sec, dans le contenant original, à l'abri de la lumière et hors de la portée des enfants. Garder le pot hermétiquement fermé et ne pas enlever les sachets dessiccateurs du pot.

Sites Web d'information supplémentaire sur la résistance et les interactions médicamenteuses : consultez la section référence de ce guide, page 134.

Atripla^{MD}



Comprimés : 600 mg d'Éfavirenz +
300 mg de Ténofovir + 200 mg d'Emtricitabine

GILEAD
BRISTOL-MYERS SQUIBB

Coût excluant les honoraires professionnels :
Comprimés combinés : 1165,45 \$/mois (38,85 \$/co)

Posologies

POSOLOGIE ADULTE

1 co 1 fois par jour à jeun. De préférence le soir au coucher.

POSOLOGIE PÉDIATRIQUE

Atripla^{MC} n'est pas recommandé chez les enfants.

POSOLOGIE AJUSTÉE

A. INSUFFISANCE RÉNALE : Atripla^{MC} ne doit pas être donné aux patients avec une clairance à la créatine < 50 mL/min. Dans cette situation, Ténofovir/Emtricitabine (TruvadaTM) et Éfavirenz devront être utilisés séparément.

Pharmacocinétique

La biodisponibilité d'un comprimé de l'association en doses fixes contenant 600 mg d'Éfavirenz/200 mg d'Emtricitabine/300 mg de Ténofovir a été jugée comparable à la biodisponibilité d'une dose des trois formes posologiques individuelles prises en association.

Pour les autres paramètres : voir TruvadaTM et Efavirenz (Sustiva^{MD}).

Effets indésirables

Voir Ténofovir/Emtricitabine (TruvadaTM) et Éfavirenz (Sustiva^{MD}).



Grossesse et allaitement

Notes

VOIR TÉNOFOVIR/EMTRICITABINE (TRUVADATM)

VOIR EFAVIRENZ (SUSTIVA^{MD})

L'étude Foto comparant l'utilisation de l'Atripla^{MC} 5 jours sur 7 a démontré une efficacité à 48 semaines comparable à l'administration 7 jours sur 7. Il est cependant nécessaire de continuer à encourager une adhésion quasi-parfaite chez nos patients. Les résultats de cette étude confirment que la longue demi-vie de l'Atripla^{MC} rend un peu plus pardonnable l'adhésion imparfaite à cet anti-rétroviral.





Comprimé : 25 mg de Rilpivirine + 300 mg de Ténofovir +
200 mg d'Emtricitabine

GILEAD

Coût excluant les honoraires professionnels :

Comprimés combinés : 1176,68 \$/mois (31,22 \$/co)

Posologies

POSOLOGIE ADULTE

1 co DIE avec de la nourriture

Total/jour : 1 co

POSOLOGIE PÉDIATRIQUE

Complera^{MC} n'est pas recommandé chez les enfants.

POSOLOGIE AJUSTÉE

A. INSUFFISANCE RÉNALE

Complera^{MC} ne doit pas être donné aux patients avec une clairance à la créatine < 50 mL/min. Dans cette situation, Ténofovir/Emtricitabine et Rilpivirine devront être utilisés séparément. Voir Ténofovir/Emtricitabine (Truvada^{MD}) et Rilpivirine (Edurant^{MD})

B. INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh grade A ou B).

N'a pas été étudié chez les patients avec une insuffisance hépatique grave (Child-Pugh grade C).

EFFETS INDÉSIRABLES

Voir Ténofovir/Emtricitabine (Truvada^{MD}) et Rilpivirine (Edurant^{MD}).

PHARMACOCINÉTIQUE

La biodisponibilité d'un comprimé de l'association en doses fixes contenant 25 mg de Rilpivirine/200 mg d'Emtricitabine/300 mg de Ténofovir a été jugée comparable à la biodisponibilité d'une dose des trois formes posologiques individuelles prises en association.

Pour les autres paramètres : voir Truvada^{MC} et Rilpivirine (Edurant^{MD}).

GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Voir Ténofovir/Emtricitabine (Truvada^{MD}) et Rilpivirine (Edurant^{MD}).

NOTES

Voir Ténofovir/Emtricitabine (Truvada^{MD}) et Rilpivirine (Edurant^{MD}).

Atazanavir (ATZ) Reyataz^{MD}



Capsules : 150 mg, 200 mg et 300 mg

BRISTOL-MYERS SQUIBB

Coût excluant les honoraires professionnels :

Capsules de 150 mg : 648,00 \$/mois (10,80 \$/capsule)

Capsules de 200 mg : 651,87 \$/mois (10,87 \$/capsule)

Capsules de 300 mg : 648,01 \$/mois (21,60 \$/capsule)

Posologie

POSOLOGIE ADULTE

ATZ 300 + RTV100 mg

1 capsule 300 mg DIE +1 co à 100 mg RTV DIE avec nourriture.

Total/jour : 2 capsules et co

ou ATZ 400

2 capsules à 200 mg DIE avec nourriture.

Total/jour : 2 capsules

N.B. : Cette posologie n'est pas recommandée chez les patients avec échec antérieur à la thérapie antirétrovirale ou en présence du Ténofovir. Cependant, peut être fait après un dosage plasmatique de l'Atazanavir.

EN ASSOCIATION AVEC

ÉFAVIRENZ (SUSTIVA^{MD}) ET RITONAVIR (NORVIR^{MD})

Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux :

ATZ 400 + RTV 100 + EFV 600

2 capsules à 200 mg ATZ DIE + 1 co à 100 mg de RTV DIE avec nourriture + 1 co à 600 mg EFV DIE

Un dosage plasmatique de l'Atazanavir est recommandé.

Total/jour : 4 capsules et co

Patients expérimentés à la thérapie antirétrovirale

L'association avec l'Atazanavir n'est pas recommandée. Si ne peut être évitée, utiliser la posologie ci-haut et faire un dosage de l'Atazanavir.

ÉTRAVIRINE (INTELENCE^{MD})

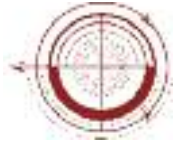
ATZ 300 + RTV 100 + ETV 200

1 capsule à 300 mg ATZ DIE + 1 co à 100 mg RTV DIE + 1 co à 200 mg ETV BID avec nourriture.

Total/jour: 4 capsules et co

L'association de l'Étravirine avec l'Atazanavir n'est pas recommandée. Si l'association ne peut être évitée, utiliser la posologie suivante et faire un dosage de l'Atazanavir.

MARAVIROC (CELSENTRI^{MD}) : VOIR MARAVIROC



Posologie

NÉVIRAPINE (VIRAMUNE^{MD})

Association non recommandée. Si ne peut être évitée, utiliser la posologie suivante et effectuer un dosage de l'Atazanavir.

ATZ 400 + RTV 100 + NVP 200-400

2 capsules à 200 mg ATZ DIE + 1 co à 100 mg RTV DIE + 1 co à 200 mg NVP

BID (ou 2 co à 200 mg DIE) avec nourriture.

Total/jour : 5 capsules et co

RILPIVIRINE (EDURANT^{MD})

ATZ 300 + RTV 100 + RPV 25

1 capsule à 300 mg ATZ DIE + 1 co à 100 mg RTV DIE + 1 co à

25 mg RPV DIE avec nourriture.

Total/jour : 3 caps et co

TÉNOFOVIR (VIREAD^{MD}) ET RITONAVIR (NORVIR^{MD})

ATZ 300 + RTV 100 + TDF 300

1 capsule à 300 mg ATZ DIE + 1 co à 100 mg RTV DIE + 1 capsule à

300 mg TDF DIE avec nourriture.

Total/jour : 3 caps et co



Posologie

POSOLOGIE PÉDIATRIQUE (6 À 18 ANS)

PATIENTS N'AYANT JAMAIS REÇU D'ANTIRÉTROVIRAUX

Poids (kg)	ATAZANAVIR (mg)	RITONAVIR (mg)
15 à 24	150	80
25 à 31	200	100
32 à < 39	250	100
≥ 39	300	100

N.B. : pour les patients incapables de prendre le Ritonavir, la dose recommandée d'Atazanavir est de 520 mg/m² DIE avec nourriture pour les enfants de 6-13 ans et de 620 mg/m² DIE avec nourriture pour les enfants de plus de 13 ans (selon l'étude IMPAACT/PACTG 1020A). Un dosage plasmatique de l'Atazanavir est recommandé.

PATIENTS EXPÉRIMENTÉS À LA THÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE

Poids (kg)	ATAZANAVIR (mg)	RITONAVIR (mg)
25 à 31	200	100
32 à < 39	250	100
≥ 39	300	100

POSOLOGIE AJUSTÉE

A. INSUFFISANCE RÉNALE

Aucun ajustement de la dose n'est recommandé en cas d'insuffisance rénale.

B. Hémodialyse

Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux

Une augmentation de la clairance et une diminution d'environ 25 - 40 % de la concentration plasmatique de l'Atazanavir ont été observées. L'Atazanavir seul n'est pas recommandé. On recommande de potentialiser l'Atazanavir avec le Ritonavir.

Patients expérimentés à la thérapie antirétrovirale

L'Atazanavir seul ou potentialisé avec le Ritonavir n'est pas recommandé.

C. INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Child-Pugh Score	Posologie
Classe B (7-9)	300 mg DIE
Classe C (> 9)	Non recommandée

L'association Atazanavir/Ritonavir n'a pas été étudiée chez les patients avec insuffisance hépatique.



Effets indésirables

EFFETS GASTRO-INTESTINAUX : diarrhée (3-11 %), nausées (\leq 24 %), douleurs abdominales (11 %).

Étude CASTLE (48 et 96 semaines) : Atazanavir/r vs Kaletra^{MD}

Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux
Effets gastro-intestinaux (Grades 2-4)

	48 semaines		96 semaines	
	Atazanavir/r	Kaletra ^{MD} BID	Atazanavir/r	Kaletra ^{MD} BID
Diarrhée	2 %	11 %	7 %	17 %
Nausées	4 %	8 %	5 %	8 %

Étude ARIES : phase induction avec Atazanavir/r pendant 36 semaines

Suivi de l'Atazanavir ou maintien de l'Atazanavir/r pour un suivi
supplémentaire de 48 semaines (total 84 semaines)
Effets gastro-intestinaux après les 84 semaines

	Atazanavir/r	Atazanavir seul
Diarrhée	11 %	11 %
Nausées	5 %	6 %

EFFETS HÉPATOBILIAIRES : augmentation de la bilirubine non conjuguée (35-47 %), surtout lorsque l'Atazanavir est associé au Ritonavir, habituellement asymptomatique et réversible à l'arrêt de l'Atazanavir. Jaunisse ou ictère (7 %), rarement associés à une augmentation des enzymes hépatiques. Nécessite rarement l'arrêt du traitement. Il y a une corrélation entre la concentration plasmatique de l'Atazanavir et l'augmentation de la bilirubine. Les patients

peuvent bénéficier d'un dosage de l'Atazanavir et d'un ajustement de la dose si nécessaire. L'augmentation des enzymes hépatiques ne corrèle pas avec une augmentation de la bilirubine et est plus fréquemment observée chez les patients porteurs d'une hépatite B ou C.

Cholélithiase : récemment de cas de pierres dans la vésicule biliaire secondaire à des cristaux d'Atazanavir ont été rapportés (Abstract CROI 2012).

Étude CASTLE (96 semaines) : Atazanavir/r vs Kaletra^{MD}

Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux | Effets hépatiques (Grades 3-4)

	Atazanavir/r	Kaletra ^{MD} BID
AST/ALT	3 %	1-2 %
Bilirubine	44 %	< 1 %
Jaunisse	4 %	0 %

NEWART (48 semaines) : Névirapine vs Atazanavir/r

Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux | Effets hépatiques (Grades 1-4)

	Névirapine	Atazanavir/r
Évènements hépatiques	6,7 %	31,2 % *
AST/ALT (Grade 2)	12 %	1,3 %
AST/ALT (Grade 3)	4,1 %	6,5 %
AST/ALT (Grade 4)	2,7 %	0 %
Hyperbilirubinémie (Grade 3)	1,3 %	42,9 %
Hyperbilirubinémie (Grade 4)	1,3 %	11,7 %

* Surtout relié à de la jaunisse ou ictère oculaire.





Effets indésirables

Étude ARIES : phase induction avec Atazanavir/r pendant 36 semaines.

Suivi de l'Atazanavir seul ou maintien de l'Atazanavir/r pour un suivi supplémentaire de 48 semaines (total 84 semaines)
Effets sur la bilirubine (Grades 2-4)

Atazanavir/r (36 semaines)	Atazanavir/r (36-84 semaines)	Atazanavir seul (36-84 semaines)
14 %		4 %
12 %	10 %	

EFFETS MÉTABOLIQUES : augmentation possible des autres effets associés aux IP : lipodystrophie, ostéonécrose, ostéoporose, hyperglycémie (rarement diabète). Augmentation du cholestérol et des triglycérides. L'Atazanavir seul semble avoir un faible impact sur le cholestérol et les triglycérides. Dans l'étude METABOLIK, comparant le Darunavir/r et l'Atazanavir/r, les investigateurs n'ont pas trouvé de différence significative entre les deux agents en regard de la glycémie à jeun, test de sensibilité à l'insuline des paramètres lipidiques, de la créatinine après 48 semaines de traitement.

Étude Castle (48 et 96 semaines) : Atazanavir/r vs Kaletra^{MD}

Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux
Effets métaboliques (Grades 3-4)

	48 semaines		96 semaines	
	Atazanavir/r	Kaletra ^{MD} BID	Atazanavir/r	Kaletra ^{MD} BID
Cholestérol	7 %	18 %	11 %	25 %
Triglycéride	<1 %	4 %	<1 %	4 %

Dans l'étude NEWART (48 semaines) comparant la Névirapine à l'Atazanavir/r on observe une augmentation plus importante du cholestérol HDL et une plus grande diminution du ratio cholestérol total / HDL cholestérol dans le bras avec la Névirapine. Le ratio cholestérol total / HDL cholestérol est demeuré stable pour les patients recevant l'Atazanavir/r.

EFFETS NEUROLOGIQUES : sensation de picotements ou d'engourdissement dans les mains, les pieds et autour des lèvres (1-4 %).

EFFETS MUSCULOSQUELETTIQUE : myalgie (4 %).

EFFETS DERMATOLOGIQUES : éruptions cutanées (21 % avec < 1 % de grade 3-4) de type maculopapuleuse à intensité de légère à modérée qui se présentent généralement dans les 3 premières semaines de la thérapie. Chez la plupart des patients ces éruptions disparaissent en l'espace de deux semaines sans qu'ils nécessitent d'interrompre le traitement. Les éruptions peuvent être traitées avec un antihistaminique (Bénadryl^{MD}, Atarax^{MD} etc.) ou un corticostéroïde topique. Elles disparaissent habituellement en 2 semaines sans qu'il soit nécessaire d'arrêter cette médication. Lorsque le patient présente de la fièvre (> 37,7 °C ou 102 °F), des lésions des muqueuses (conjonctivite, ulcères buccaux ou vaginaux) ou des symptômes généraux graves (enflure ou douleurs musculaires et articulaires), l'aviser de cesser l'Atazanavir et de consulter un médecin aussitôt que possible.

Étude Castle : Atazanavir/r vs Kaletra^{MD}

Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux
Effets dermatologiques (Grades 2-4)

	Atazanavir/r	Kaletra ^{MD} BID
Éruption cutanée	3 %	2 %



Effets indésirables

NEWART (48 semaines) Atazanavir/r vs Névirapine

Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux
Effets dermatologiques (Grades 1-4)

	Atazanavir/r	Névirapine
Éruption cutanée	9,3 %	3,9 %
Aucune éruption cutanée de grade 3 ou 4 n'a été observée.		

EFFETS CARDIAQUES : allongement de l'intervalle PR. Certains patients ont présenté un bloc AV asymptomatique du 1^{er} degré (6 %) et de rares cas de blocs du 2^e degré ont été rapportés. Des cas de bloc du 3^e degré, de prolongation de l'intervalle QTc, de torsades de pointe et d'autres anomalies de conduction cardiaque ont été rapportés dans les études de post-commercialisation. Utiliser avec prudence chez les patients ayant des troubles de conduction, des maladies cardiaques ischémiques, des cardiomyopathies ou ayant une médication concomitante qui cause un allongement de l'intervalle PR, en particulier ceux qui sont métabolisés par l'isoenzyme CYP 3A4. La cohorte D.A.D. n'a pas démontré de lien entre l'Atazanavir et le risque d'infarctus du myocarde et d'AVC.

EFFETS RÉNAUX : on a signalé, après commercialisation, des cas de néphrolithiase⁷ avec cristaux d'Atazanavir. Une altération de la fonction rénale et hépatique ainsi que l'alcalisation des urines peuvent être responsables de néphrolithiase. La FDA aurait reçu environ 30 cas de néphrolithiase associé à l'Atazanavir, la plupart des cas ayant nécessité une hospitalisation. Le délai entre le début de l'Atazanavir et l'apparition de la néphrolithiase a été d'environ 1,7 an (5 semaines à 6 ans). La cohorte EuroSIDA a observé un rapport de taux d'incidence d'insuffisance rénale chronique de 1.21/année avec l'utilisation d'Atazanavir.

EFFETS HÉMATOLOGIQUES : l'utilisation des inhibiteurs de la protéase virale a été associée à un risque augmenté de saignement chez les patients hémophiles.

EFFETS INDÉSIRABLES CHEZ LES PATIENTS CO-INFECTÉS AVEC HÉPATITE B OU C :

CASTLE (48 semaines) Atazanavir/r vs Kaletra^{MD}

Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux
Effets indésirables (Grades 2-4) patients co-infectés avec hépatite B ou C

	Atazanavir/r		Kaletra ^{MD}	
	Hépatite B	Hépatite C	Hépatite B	Hépatite C
Effets gastro-intestinaux	9 %	5 %	18 %	22 %
Hyperbilirubinémie	4 %	15 %	0 %	0 %
Jaunisse	4 %	3 %	0 %	0 %

CASTLE (48 semaines) Atazanavir/r vs Kaletra^{MD}

Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux
Effets hépatiques (Grades 3-4) patients co-infectés avec hépatite B ou C

	Atazanavir/r		Kaletra ^{MD}	
ALT	< 1 %	8 %	< 1 %	6 %
AST	1 %	8 %	< 1 %	0 %
Bilirubine totale	33 %	38 %	< 1 %	0 %

Signalement des effets indésirables à Santé Canada

Téléphone : 1 866 234-2345 | Télécopieur : 1 866 678-6789

Courrier électronique : cadrm@hc-sc.gc.ca





Pharmacocinétique

Grossesse et allaitement

BIODISPONIBILITÉ ORALE

Environ 68 %. La nourriture augmente la biodisponibilité de l'Atazanavir (↑ 35 - 70 % SSC) et réduit de 50 % la variabilité pharmacocinétique. La solubilité de l'Atazanavir diminue en présence d'un pH de plus de 4. Ce qui explique les interactions avec les antiacides.

T_{MAX}

≅ 2 heures

DEMI-VIE D'ÉLIMINATION (T_{1/2})

7-8 heures sans le ritonavir
9-18 heures avec le ritonavir

DISTRIBUTION

Concentration mesurable dans le liquide cébrospinal, dans le sperme et dans le plasma.

LIAISON AUX PROTÉINES

≅ 86 % albumine
≅ 89 % AAG

MÉTABOLISME

Substrat : 3A4 (majeur)
Métabolites inactifs

Inhibiteurs

3A4 (puissant)
2C8 * (faible, en l'absence du Ritonavir)

UGT1A1 (modéré)

*Prudence si l'atazanavir sans le ritonavir est associé avec d'autres médicaments dont le métabolisme dépend fortement du CYP2C8 et dont l'index thérapeutique est étroit (p. ex., paclitaxel, repaglinide). Toutefois, on ne prévoit aucune interaction significative sur le plan clinique lors de l'administration concomitante de l'association atazanavir/ritonavir et de substrats du CYP2C8.

TRANSPORTEURS

Substrat : P-gp, MRP1 et MRP2
Inhibiteurs : P-gp, MRP1, MRP2, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1
Inducteurs : augmente l'expression de la P-gp et du MRP1

ÉLIMINATION

Urine : 13 % dont 7 % de la dose totale sous forme inchangée
Fèces : 79 % dont 20 % de la dose totale sous forme inchangée

PÉNÉTRATION DANS LE LCR*

Score de pénétration (selon Letendre 2010) = 2
Pour l'Atazanavir potentialisée ou non avec le Ritonavir.

- Catégorie selon la FDA : B
- Ratio mère/nouveau-né serait minimal et variable chez l'humain.
- L'Atazanavir combiné au Ritonavir est maintenant un premier choix chez la femme enceinte (lignes directrices juillet 2012).
- Un dosage plasmatique de l'Atazanavir est suggéré chez la femme enceinte.
- Une étude effectuée chez des rates qui allaitent a démontré que l'Atazanavir était excrété dans le lait maternel. Afin d'éviter la transmission du VIH après l'accouchement, l'allaitement n'est pas recommandé chez la femme infectée par le VIH.
- Aucun effet tératogène n'a été observé, aux doses toxiques pour la mère, chez le rat et chez le lapin. On ignore si l'administration de l'Atazanavir à la mère durant la grossesse peut entraîner une exacerbation de l'hyperbilirubinémie physiologique et causer un kernictère chez le nouveau-né ou le nourrisson. Jusqu'à maintenant, aucune de ces réactions n'a été observée en clinique.
- Demander aux patientes enceintes ou qui désirent le devenir de consulter un médecin si elles prennent de l'Atazanavir.
- Registre d'exposition aux antirétroviraux pendant la grossesse:
1 800 258-4263 ou www.APRegistry.com.



Notes

ADMINISTRATION : l'Atazanavir doit être pris avec de la nourriture. La nourriture améliore l'absorption de l'Atazanavir et diminue la variabilité pharmacocinétique. La capsule doit être avalée en entier; ne pas l'écraser, ni la croquer, ni la mastiquer. Quand l'Atazanavir est associée avec le Ritonavir, les deux médicaments doivent être pris en même temps.

La capsule d'Atazanavir peut être ouverte et la poudre d'Atazanavir mélangée avec un peu d'eau et ensuite ajoutée à de la compote de pommes, du lait ou du yogourt. La préparation doit être consommée dans l'heure suivant le mélange. Ne pas mélanger avec des jus ou des aliments avec un pH élevé.

PRÉCAUTIONS : éviter l'utilisation de l'Atazanavir non potentialisé avec le Ritonavir en combinaison avec l'Efavirenz, la Névirapine et le Ténofovir. Bien que plusieurs cohortes ont maintenant démontré que les concentrations de l'Atazanavir avec ou sans le Ténofovir sont très semblables. Il est donc possible de voir l'association Atazanavir et Ténofovir sans le Ritonavir, habituellement un dosage plasmatique de l'Atazanavir est souhaitable.

L'Atazanavir potentialisé ou non avec le Ritonavir ne devrait pas être administré avec l'Etravirine. Si ces associations ne peuvent être évitées, un dosage plasmatique de l'Atazanavir est recommandé.

EFFICACITÉ : la mutation I50L reliée à l'Atazanavir n'est pas associée à de la résistance croisée avec les autres inhibiteurs de la protéase.

INTERACTIONS : l'absorption de l'Atazanavir est influencée par l'acidité gastrique.

Meilleure absorption en milieu acide. La solubilité de l'Atazanavir diminue en présence d'un pH > 4. On observe une diminution de l'absorption de l'Atazanavir en présence d'antiacides, d'anti-H₂, d'inhibiteur de la pompe à protons et de médicaments tamponnés.

AVEC LES ANTIACIDES (MAALOX^{MD}, DIOVOL^{MD}) : l'Atazanavir doit être pris 2 heures avant ou 1 heure après les antiacides.

AVEC LES ANTI-H₂ (AXID^{MD}, PEPCID^{MD}, ET ZANTAC^{MD}) :

- Prendre l'Atazanavir/Ritonavir avec nourriture.
- L'Atazanavir/Ritonavir peuvent être donnés simultanément et/ou au moins 10 heures après l'anti-H₂.
- Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux : pas plus de 40 mg BID de Famotidine (Pepcid^{MD}) ou l'équivalent.
- Patients expérimentés à la thérapie antirétrovirale : pas plus de 20 mg BID de Famotidine (Pepcid^{MD}) ou l'équivalent. Si la dose de 40 mg BID de Famotidine est utilisée, augmenter l'Atazanavir/Ritonavir à 400/100 mg DIE avec nourriture.
- Un dosage plasmatique de l'Atazanavir est encouragé.

SI LE RITONAVIR NE PEUT ÊTRE AJOUTÉ :

- L'Atazanavir doit être donné 2 heures avant ou 10 heures après l'anti-H₂.
- Pas plus de 20 mg de Famotidine (Pepcid^{MD}) BID ou l'équivalent.

AVEC L'INHIBITEUR DE LA POMPE À PROTONS (LOSEC^{MD}, PREVACID^{MD}, PANToloc^{MD}, PARIET^{MD} ET NEXIUM^{MD}).

PATIENTS N'AYANT JAMAIS REÇU D'ANTIRÉTROVIRAUX OU ÉTANT EXPÉRIMENTÉS À LA THÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE :

- Les inhibiteurs de la pompe à protons ne devraient pas excéder une dose équivalente à 20 mg d'Oméprazole (Losec^{MD}) ou l'équivalent et devraient être donnés avec l'Atazanavir/Ritonavir 400/100 mg en mangeant.
- Un dosage plasmatique de l'Atazanavir est encouragé.

Consulter le guide Atazanavir (Reyataz) et les agents réducteurs de l'acidité gastrique sur le site www.guidetherapeutiquevih.com ou www.hivmedicationguide.com.





Notes

Il est recommandé d'éviter la consommation de jus de pamplemousse avec l'Atazanavir.

Éviter d'associer l'Atazanavir avec d'autres agents qui peuvent allonger l'intervalle PR.

L'association de l'Atazanavir avec l'Indinavir n'est pas recommandée puisqu'il y a un risque plus élevé d'hyperbilirubinémie indirecte.

L'utilisation concomitante de l'Atazanavir et des inhibiteurs de la phosphodiesterase peut présenter un certain danger. Utiliser avec précaution : doses maximales de 25 mg de Sildénafil en 48 heures, 10 mg de Tadalafil en 72 heures, 2,5 mg de Vardénafil aux 72 heures.

L'Atazanavir peut interagir avec plusieurs autres médicaments. Consulter des guides d'interaction actualisés.

ENTREPOSAGE : conserver l'Atazanavir entre 15-30 °C (59-86 °F) dans un endroit sec, à l'abri de la lumière et hors de la portée des enfants.

Sites Web d'information supplémentaire sur la résistance et les interactions médicamenteuses : consultez la section référence de ce guide, page 134.

Darunavir (DRV) Prezista^{MC}



Comprimés : 75 mg, 150 mg, 400 mg et 600 mg

JANSSEN

Coût excluant les honoraires professionnels :

Comprimés de 75 mg : 854,88 \$/mois (1,78 \$/co)
 Comprimés de 600 mg : 887,62 \$/mois (14,62 \$/co)
 Comprimés de 400 mg : 586,15 \$/mois (19,76 \$/co)

Posologies

POSOLOGIE ADULTE

1. DRV 600 + RTV 100
 1 co à 600 mg DRV BID + 1 co à 100 mg RTV BID avec nourriture.
Total/jour : 4 co
2. DRV 800 + RTV 100
 2 co 400 mg DRV DIE + 1 co à 100 mg RTV DIE avec nourriture.
Total/jour : 3 co

Cette posologie n'est pas recommandée chez les patients avec un virus ayant une mutation ou plus conférant de la résistance au Darunavir.

N.B : Le Ritonavir doit toujours être pris en même temps que le Darunavir.

EN ASSOCIATION AVEC

ÉFAVIRENZ (SUSTIVA^{MD}) + RITONAVIR (NORVIR^{MD})

1. DRV 800 + RTV 100 + EFV 600
 2 co à 400 mg DRV DIE + 1 co à 100 mg RTV DIE + 1 co à 600 mg EFV DIE avec nourriture
Total/jour : 4 co
2. DRV 600 + RTV 100 + EFV 600
 1 co à 600 mg DRV BID + 1 co à 100 mg RTV BID avec nourriture +
 1 co à 600 mg EFV DIE
Total/jour : 5 co

ÉTRAVIRINE (INTELENCE^{MD}) + RITONAVIR (NORVIR^{MD})

1. DRV 600 + RTV 100 + ETV 200
 1 co à 600 mg DRV BID + 1 co à 100 mg RTV BID + 1 co à 200 mg ETV BID avec nourriture.
Total/jour : 6 co
2. DRV 800 + RTV 100 + ETV 400
 2 co à 400 mg DRV DIE + 1 co à 100 mg RTV DIE + 2 co à 200 mg ETV DIE avec nourriture.
Total/jour : 5 co

NÉVIRAPINE (VIRAMUNE^{MD}) + RITONAVIR (NORVIR^{MD})

1. DRV 600 + RTV 100 + NPV 200
 1 co à 600 mg DRV BID + 1 co à 100 mg RTV BID + 1 co à 200 mg de NVP BID
Total/jour : 6 co
2. DRV 800 + RTV 100 + NVR 400
 2 co à 400 mg DRV DIE + 1 co à 100 mg RTV DIE + 2 co à 200 mg NVP DIE avec nourriture
Total/jour : 5 co



Posologie

Maraviroc (Celsentri) : voir Maraviroc.

RILPIVIRINE (EDURANT^{MD}) + RITONAVIR (NORVIR^{MD})

1. DRV 800 + RTV 100 + RPV 25
2 co à 400 mg de DRV DIE + 1 co à 100 mg de RTV DIE + 1 co à 25 mg de RPV avec nourriture

Total/jour : 4 co

2. DRV 600 + RTV 100 + RPV 25
1 co à 600 mg de DRV BID+ 1 co à 100 mg de RTV bid + 1 co à 25 mg de RPV avec nourriture

Total/jour = 5 co

Aucune étude clinique disponible avec cette association. Effectuer un dosage plasmatique de chacun des agents.

RALTEGRAVIR (ISENTRESS^{MD}) + RITONAVIR (NORVIR^{MD})

Posologie standard pour les 2 agents

POSOLOGIE AJUSTÉE

A. INSUFFISANCE RÉNALE

Le Darunavir n'est pas ou peu éliminé au niveau rénal. Aucun ajustement n'est recommandé.

B. INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Aucun ajustement de dose de Darunavir/Ritonavir n'est recommandé chez les patients avec une insuffisance hépatique de légère à modérée (Child-Pugh A et B). Le Darunavir est contre-indiqué chez les patients avec une insuffisance hépatique grave (Child-Pugh C).

Une petite étude pharmacocinétique chez 5 patients avec co-infection au VHC (2 hépatites chroniques actives, 3 cirrhoses) suggère une exposition accrue au Darunavir (augmentation de 2,6 fois la C_{min}; augmentation de 4,9 fois de la C_{min}) sans augmentation de toxicité. (Tommasi et al, 2010)

POSOLOGIE PÉDIATRIQUE : 6 À < 18 ANS

- | | |
|--------------|---|
| 20 à 29 kg : | 375 mg Darunavir ≥ 50 mg Ritonavir BID |
| 30 à 39 kg : | 450 mg Darunavir ≥ 60 mg Ritonavir BID |
| + 40 kg : | 600 mg Darunavir ≥ 100 mg Ritonavir BID |

Ne pas utiliser le Darunavir en posologie unique quotidienne chez les enfants de moins de 12 ans.

La posologie unique quotidienne (DRV 800 mg + RTV 100 mg) peut être considérée chez les patients âgés de 12 à 18 ans, de plus 40 kg et n'ayant jamais reçu de thérapie antirétrovirale.



Effets indésirables

EFFETS GÉNÉRAUX (GRADE 2 ET PLUS) : céphalées (2,3 - 5,2 %), fatigue (0,3 - 1,3 %), asthénies (0,9 - 3 %).

EFFETS GASTRO-INTESTINAUX :

Étude POWER 1, 2 et 3 (96 semaines) :

Régime optimisé +/- Darunavir/r BID

Patients expérimentés à la thérapie antirétrovirale
Effets gastro-intestinaux (Grades 1-4)

Régime optimisé

Diarrhée : 25 %
Nausées : 16 %

Étude ARTEMIS (48 semaines) : Kaletra^{MD} vs Darunavir/r DIE

Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux
Effets gastro-intestinaux (Grades 2-4) possiblement reliés au traitement
(Incidence de plus de 2 %)

Kaletra ^{MD}		Darunavir/r	
Diarrhée :	10 %*	Diarrhée :	4 % *
Nausées :	3 %	Nausées :	2 %

* $p < 0,05$ %

Dans l'étude ARTEMIS 96 semaines, les % d'effets gastro-intestinaux observés pour le Kaletra et Darunavir/r étaient semblables à ceux observés à la 48^e semaine.

Étude TITAN (48 semaines) : Kaletra^{MD} vs Darunavir/r BID

Patients expérimentés à la thérapie antirétrovirale
Effets gastro-intestinaux (Grades 2-4)

Kaletra ^{MD}		Darunavir/r	
Diarrhée :	15 % *	Diarrhée :	8 % *
Nausées :	4,4 %	Nausées :	4 %

* $p < 0.01$ %

Étude TITAN (96 semaines) : Kaletra^{MD} vs Darunavir/r BID

Patients expérimentés à la thérapie antirétrovirale
Effets gastro-intestinaux (Grades 2-4) possiblement reliés au traitement
(Incidence de plus de 2 %)

Kaletra ^{MD}	Darunavir/r
Diarrhée : 15 %	Diarrhée : 8 %
Nausées : 4 %	Nausées : 4 %

Étude ODIN (48 semaines) : Darunavir DIE vs Darunavir BID

Patients expérimentés à la thérapie antirétrovirale
Effets gastro-intestinaux (Grades 2-4)

Darunavir/r DIE		Darunavir BID	
Nausées :	3,7 %	Nausées :	4,4 %
Diarrhée :	3,7 %	Diarrhée :	3,7 %
Vomissements :	2,4 %	Vomissements :	3,0 %

EFFETS DERMATOLOGIQUES : éruptions cutanées (7 %). L'éruption cutanée est habituellement de légère à modérée et elle apparaît généralement dans les 4 premières semaines de traitement. Elle disparaît habituellement sans que le Darunavir soit cessé. Des réactions cutanées graves pouvant être accompagnées d'une fièvre et/ou d'une élévation des transaminases ont été rapportées chez 0,4 % des patients. De rares cas de syndrome de Stevens-Johnson (< 0,1 %) ont été rapportés après la commercialisation du produit, des cas de nécrolyse épidermique toxique et de pustulose exanthématique aiguë généralisée ont été signalés très rarement (< 0,01 %). Il faut arrêter le Darunavir en présence d'éruption cutanée grave ou d'une éruption cutanée accompagnée de fièvre, malaise général, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, ampoules, lésions buccales, conjonctivite, hépatite et/ou éosinophilie. Des éruptions cutanées sont survenues plus fréquemment chez des patients recevant un traitement combinant Darunavir/Ritonavir + Raltégravir par comparaison aux patients recevant une seule de ces molécules. L'arrêt du Darunavir secondaire à une éruption cutanée a été de moins de 0,5 %.



Effets indésirables

Le potentiel de réaction croisée entre le Darunavir et d'autres médicaments sulfamidés est inconnu. Tout comme les antibiotiques sulfamidés, le Darunavir et le Fosamprénavir ont un groupement arylamine sulfonamide. De par leur structure chimique, le Darunavir ainsi que le Fosamprénavir pourraient présenter une allergie croisée avec les antibiotiques tels que les sulfaméthoxazole, sulfadiazine, sulfadoxine, sulfacetamide et sulfasalazine. Par contre, cela n'a pas été établi cliniquement. Par ailleurs, alors que le risque de réaction croisée entre les antibiotiques sulfamidés est reconnu, le risque est théorique entre les antibiotiques sulfamidés (groupe arylamine sulfonamide) et les antirétroviraux sulfamidés. Le facteur de risque le plus important est probablement d'avoir des allergies multiples puisqu'un patient allergique à un médicament est plus susceptible de faire des allergies à d'autres médicaments.

Dans une étude clinique avec le Darunavir, l'incidence et la gravité des éruptions cutanées ont été les mêmes chez les patients avec ou sans histoire d'allergie aux sulfamidés.

Étude ARTEMIS (48 et 96 semaines) : Kaletra^{MD} vs Darunavir/r DIE

Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux
Effets dermatologiques (Grades 2-4) possiblement reliés au traitement
(Incidence de plus de 2 %)

Kaletra ^{MD}	Darunavir/r
Éruption cutanée : 1 %	Éruption cutanée : 3 %

EFFETS MÉTABOLIQUES : les complications métaboliques suivantes : lipodystrophie, ostéoporose/ostéonécrose, augmentation des triglycérides et du cholestérol, hyperglycémie, diabète ou exacerbation d'un diabète préexistant ont été rapportés avec l'utilisation des inhibiteurs de la protéase virale. Dans l'étude METABOLIK, comparant le Darunavir/r et l'Atazanavir/r, les investigateurs n'ont pas trouvé de différence significative entre les deux agents en regard de la glycémie à jeun, test

de sensibilité à l'insuline, des effets lipidiques et de la créatinine après 48 semaines de traitement.

De plus, les changements métaboliques rapportés avec le Darunavir/r étaient semblables à ceux observés dans l'étude ARTEMIS chez les patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux.

Étude ODIN (48 semaines) : Darunavir DIE vs Darunavir BID

Patients expérimentés à la thérapie antirétrovirale
Dyslipidémie (Grades 2-4)

Darunavir/r DIE		Darunavir/r BID	
Triglycérides :	5,2 %	Triglycérides :	11 %
Cholestérol total :	10,1 %	Cholestérol total :	20,6 %

Étude ARTEMIS (48 semaines) : Kaletra^{MD} vs Darunavir DIE

Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux
Dyslipidémie et hyperglycémie (Grades 2-4) possiblement reliées au traitement
(Incidence de plus de 2 %)

Kaletra ^{MD}		Darunavir/r	
Triglycéride :	11 %	Triglycéride :	3 %
Cholestérol total :	23 %	Cholestérol total :	13 %
LDL cholestérol :	10 %	LDL cholestérol :	13 %
Hyperglycémie :	7 %	Hyperglycémie :	6 %





Effets indésirables

Étude ARTEMIS (96 semaines) : Kaletra^{MD} vs Darunavir DIE

Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux
Dyslipidémie et hyperglycémie (Grades 2-4) possiblement reliées au traitement
(Incidence de plus de 2 %)

Kaletra ^{MD}		Darunavir/r	
Triglycéride :	13 %	Triglycéride :	4 %
Cholestérol total :	28 %	Cholestérol total :	18 %
LDL cholestérol :	15 %	LDL cholestérol :	18 %
Hyperglycémie :	8 %	Hyperglycémie :	8 %

Étude TITAN (48 semaines) : Kaletra^{MD} vs Darunavir/r BID

Patients expérimentés à la thérapie antirétrovirale
Dyslipidémie et hyperglycémie (Grades 2-4) possiblement reliées au traitement
(Incidence de plus de 2 %)

Kaletra ^{MD}		Darunavir/r	
Triglycéride :	25 %	Triglycéride :	19 %
Cholestérol total :	29 %	Cholestérol total :	32 %
LDL cholestérol :	17 %	LDL cholestérol :	19 %
Hyperglycémie :	9 %	Hyperglycémie :	9 %
Utilisation d'agents hypolipémiants :	8 %	Utilisation d'agents hypolipémiants :	7 %

EFFETS CARDIAQUES : à ce jour, aucune donnée n'est disponible sur l'effet du Darunavir et le risque de maladies cardiovasculaires. Les observations sont en cours.

EFFETS HÉPATIQUES : effets hépatiques de grades 3-4 observés chez 2-5 % des patients. Des cas d'hépatite d'origine médicamenteuse (p. ex. hépatite aiguë, hépatite cytolitique) ont été signalés. Ces cas sont généralement survenus chez des patients porteurs d'une maladie VIH avancée et prenant de multiples médicaments en concomitance, ou présentant de comorbidités dont une coinfection de type hépatite B ou C, et/ou développant un syndrome de reconstitution immunitaire.

Pendant la période de commercialisation allant du 23 juin 2006 au 23 décembre 2007, 13 cas d'hépatite médicamenteuse présumée ont été signalés. Deux ont eu une issue fatale. Toujours durant cette même période, 25 cas d'évènements indésirables ont aussi été signalés impliquant d'autres types d'atteinte hépatique, tels que la cirrhose hépatique, l'insuffisance hépatique, l'ictère et le cancer du foie. Quatorze de ces cas ont présenté une issue fatale. L'utilisation du Darunavir n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une déficience hépatique grave préexistante.

Les patients avec une altération de la fonction hépatique, y compris les patients avec une infection chronique pour l'hépatite B et C, ont un risque plus élevé d'effets hépatiques. Si le Darunavir est utilisé chez ces patients, une surveillance accrue des enzymes hépatiques (AST/ALT) est recommandée.

Étude ARTEMIS (48 semaines) : Kaletra^{MD} vs Darunavir/r DIE

Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux
Effets hépatiques (Grades 2-4) possiblement reliés au traitement
(Incidence de plus de 2 %)

Kaletra ^{MD}		Darunavir/r	
Augmentation ALT :	10 %	Augmentation ALT :	8 %
Augmentation AST :	9 %	Augmentation AST :	9 %

Étude ARTEMIS (96 semaines) : Kaletra^{MD} vs Darunavir/r DIE

Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux
Effets hépatiques (Grades 2-4) possiblement reliés au traitement
(Incidence de plus de 2 %)

Kaletra ^{MD}		Darunavir/r	
Augmentation des ALT :	12 %	Augmentation des ALT :	11 %
Augmentation des AST :	10 %	Augmentation des AST :	11 %
Hyperbilirubimie :	5 %	Hyperbilirubimie :	1 %



Effets indésirables

Étude TITAN (48 semaines) : Kaletra^{MD} vs Darunavir/r BID

Patients expérimentés à la thérapie antirétrovirale
Effets hépatiques (Grades 2-4) possiblement reliés au traitement
(Incidence de plus de 2 %)

Kaletra ^{MD}	Darunavir/r
ALT : 9 %	ALT : 9 %
AST : 9 %	AST : 7 %

Étude TITAN (96 semaines) : Kaletra^{MD} vs Darunavir/r BID

Patients expérimentés à la thérapie antirétrovirale
Effets hépatiques (Grades 2-4) possiblement reliés au traitement
(Incidence de plus de 2 %)

ALT : 9 %	AST : 10 %
ALT : 10 %	AST : 9 %

Étude ODIN (48 semaines) : Darunavir DIE vs Darunavir BID

Patients expérimentés à la thérapie antirétrovirale
Effets hépatiques (Grades 2-4)

Darunavir/r DIE	Darunavir/r BID
ALT : 1,7 %	ALT : 3,5 %
AST : 2,1 %	AST : 3,5 %

EFFETS HÉMATOLOGIQUES : l'utilisation des inhibiteurs de la protéase virale a été associée à un risque augmenté de saignement chez les patients hémophiles.

EFFETS INDÉSIRABLES SELON ÂGE, SEXE ET RACE : ARTEMIS : effets indésirables à 96 semaines. Effets stratifiés selon l'âge, le sexe et la race. Les différences observées selon les stratifications d'âge, de sexe et de race n'ont pas été statistiquement significatives.

Étude Artemis (96 semaines) : Kaletra^{MD} vs Darunavir/r DIE

Effets indésirables (Grades 3-4)
Selon les stratifications d'âge, de sexe et de race
chez plus de 2 patients par sous-groupe

AST/ALT : 2-8 %
Pancréatite : femme : 0 % / homme : 4 %, < 45 ans : 1-2 %, > 45 ans : 9 %
LDL cal : femme : 5 % / homme : 5 %, < 45 ans : 1-3 %, > 45 ans : 17
Cholestérol total : femme : 1 % / homme : 1 %, < 45 ans : 1 %, > 45 ans : 6 %
Triglycérides : femme : 1 % / homme : 2 %, < 45 ans : 2 %, > 45 ans : 0 %

Étude Grace (Gender, Race And Clinical Experience)

Étude ouverte de phase IIIb : résultats à 48 semaines
Effets indésirables (Grades 2-4) observés chez plus de 2% des patients

Femmes (N=287)		Hommes (N=142)	
Diarrhée :	4,5 %	Diarrhée :	4,9 %
Nausées :	5,2 %	Nausées :	2,8 %
Vomissements :	1,4 %	Vomissements :	2,1 %
Éruptions cutanées :	2,1 %	Éruptions cutanées :	2,8 %
Augmentation du poids :	1,7 %	Augmentation du poids :	2,1 %
Anomalies de laboratoire Grades 3-4			
Cholestérol Total :	4,6 %	Cholestérol Total :	4,2 %
Triglycérides :	0,5 %	Triglycérides :	9,2 %
AST :	3,0 %	AST :	5,1 %
ALT :	2,2 %	ALT :	2,9 %
Hyperglycémie :	2,2 %	Hyperglycémie :	2,9 %
Lipase :	1,9 %	Lipase :	3,7 %
Amylase :	1,5 %	Amylase :	4,4 %
Hyperuricémie :	0 %	Hyperuricémie :	2,9 %
Temps de prothrombine :	0 %	Temps de prothrombine :	4,4 %

Signalement des effets indésirables à Santé Canada

Téléphone : 1 866 234-2345 | Télécopieur : 1 866 678-6789

Courrier électronique : cadrm@hc-sc.qc.ca



Pharmacocinétique

Grossesse et allaitement

BIODISPONIBILITÉ ORALE

F = 37 % (600 mg sans Ritonavir) et 82 % avec Ritonavir. Lorsque le Darunavir potentialisé avec le Ritonavir est pris avec des aliments, sa biodisponibilité augmente de 30 %. Le Darunavir doit être pris en même temps que le Ritonavir et avec de la nourriture.

T_{MAX}

2,5 - 4 heures

DEMI-VIE D'ÉLIMINATION (T_{1/2})

15 heures lorsque combiné au Ritonavir

MÉTABOLISME

Substrat : 3A4 (majeur)
Inhibiteur : 3A4 (puissant), 2D6 (effet ritonavir)

TRANSPORTEURS

Substrats :
OATP1A2, OATP1B1, OATP1A3 et P-gp

Inhibiteurs :
MRP2, OATP1B1, OATP1B3 et P-gp

LIAISON AUX PROTÉINES

95% (principalement à l'alpha-1 glycoprotéine acide (AGP))

ÉLIMINATION

Urine : 14 % dont 8 % sous forme inchangée

Fèces : 80 % dont 41 % sous forme inchangée

PÉNÉTRATION DANS LE LCR*

Score de pénétration (selon Letendre 2010) = 3

* Liquide céphalorachidien

- Catégorie selon la FDA : C
- L'innocuité et les données pharmacocinétique en grossesse sont limitées. Le Darunavir peut être considéré comme un choix de traitement alternatif si les bienfaits sont plus importants que les risques. Plusieurs experts recommandent un dosage de Darunavir de 600 mg BID avec Ritonavir 100 mg suite à une exposition diminuée au troisième trimestre. Un dosage plasmatique du Darunavir est souhaitable chez la femme enceinte. Les études animales n'ont pas indiqué de toxicité du développement ni d'effet sur la fonction reproductive ou la fécondité. L'allaitement n'est pas recommandé chez la femme infectée par le VIH.
- Registre d'exposition aux antirétroviraux pendant la grossesse : 1 800 258-4263 ou APRegistry.com.



Notes

ADMINISTRATION : administrer le Darunavir en même temps que le Ritonavir avec de la nourriture.

L'administration de Didanosine entérosoluble (Videx EC^{MD}) et de Darunavir associé au Ritonavir à faible dose doit être séparée d'au moins deux heures.

Selon la compagnie, il n'y aurait pas de problème à mâcher les comprimés de Darunavir ou à les écraser pour les administrer dans un tube nasogastrique. Par contre, aucune étude pharmacocinétique n'est disponible.

Les patients présentant une allergie aux sulfamidés doivent utiliser le Darunavir avec précaution et en informer leur médecin.

INTERACTION : l'utilisation concomitante du Darunavir et des inhibiteurs de la phosphodiesterase peut présenter un certain danger. Utiliser avec précaution : doses maximales de 25 mg de Sildénafil en 48 heures, doses maximales de 10-20 mg de Tadalafil en 48 heures (max de 3 fois par semaine), le Vardénafil ne devrait pas être prescrit avec le Darunavir. Éviter la prise concomitante de millepertuis.

Pour les femmes prenant un anovulant oral à base d'oestrogène, utiliser une méthode de contraception supplémentaire durant la prise du Darunavir/r. Le Darunavir/r peut interagir avec plusieurs médicaments. Plusieurs autres médicaments prescrits sont contre-indiqués avec le Darunavir. Consulter des guides d'interaction actualisés.

RÉSISTANCE : un échec virologique avec résistance démontrée à l'Amprénavir peut conduire à une réponse sous optimale au darunavir.

ENTREPOSAGE : les comprimés de Darunavir doivent être conservés à une température de 15 à 30° C (59 à 86 °F). Tenir hors de la portée des enfants.

Sites Web d'information supplémentaire sur la résistance et les interactions médicamenteuses : consultez la section référence de ce guide, page 134

Fosamprénavir (f-APV) Telzir^{MD}



Comprimés : 700 mg de Fosamprénavir calcique

Suspension orale : 50 mg/ml de Fosamprénavir calcique (bouteille de 225 ml)

Coût excluant les honoraires professionnels :

Comprimés de 700 mg : 471,52 \$/mois (7,86 \$/comprimé)

Solution orale 50 mg/mL : 126,27 \$/225 mL

VIIV HEALTHCARE

Posologie

POSOLOGIE ADULTE

1. f-APV 1400 + RTV 100 ou 200
2 co à 700 mg f-APV DIE + 1 à 2 co à 100 mg RTV DIE avec ou sans nourriture

Total/jour : 3 - 4 co

Cette posologie n'est pas recommandée chez les patients avec échec antérieur aux inhibiteurs de la protéase virale.

2. f-APV 700 + RTV 100
1 co à 700 mg f-APV BID + 1 co à 100 mg RTV BID avec ou sans nourriture

Total/jour : 4 co

Le Fosamprénavir en suspension orale devrait être pris à jeun et au même dosage que les comprimés (1400 mg = 28 mL de suspension et 700 mg = 14 mL de suspension).

EN ASSOCIATION AVEC

ÉFAVIRENZ (SUSTIVA^{MD}) ET RITONAVIR (NORVIR^{MD})

1. f-APV 1400 + RTV 300 + EFV 600
2 co à 700 mg f-APV DIE + 3 co à 100 mg RTV DIE + 1 co à 600 mg EFV DIE avec ou sans nourriture

Total/jour : 6 co

Cette posologie n'est pas recommandée chez les patients avec échec antérieur à la thérapie antirétrovirale.

2. f-APV 700 + RTV 100 + EFV 600

1 co à 700 mg f-APV BID + 1 co à 100 mg RTV BID + 1 co à 600 mg EFV DIE avec ou sans nourriture

Total/jour : 5 co

Un dosage plasmatique du Fosamprénavir est recommandé.

NÉVIRAPINE (VIRAMUNE^{MD}) ET RITONAVIR (NORVIR^{MD})

1. f-APV 1400 + RTV 200 + NVP 400

2 co à 700 mg f-APV DIE + 2 co à 100 mg RTV DIE + 1 co à 200 mg NVP BID (ou 2 co à 200 mg DIE)

Total/jour : 6 co

Cette posologie n'est pas recommandée chez les patients avec échec antérieur à la thérapie antirétrovirale.

2. f-APV 700 + RTV 100 + NVP 200

1 co à 700 mg f-APV BID + 1 co à 100 mg RTV BID + 1 co à 200 mg NVP BID

Total/jour : 6 co

Un dosage plasmatique du Fosamprénavir est recommandé.



Posologie

POSOLOGIE AJUSTÉE

A. INSUFFISANCE RÉNALE

L'élimination rénale reste inchangée, l'Amprénavir ne représentant que < 1 % de la dose administrée. Pas d'ajustement nécessaire de la dose de Fosamprénavir en présence d'une insuffisance rénale.

B. INSUFFISANCE HÉPATIQUE

	Patients expérimentés à la thérapie antirétrovirale
Child-Pugh	Fosamprénavir + Ritonavir
5-6	700 mg BID + 100 mg DIE
7-9	450 mg BID + 100 mg DIE
10-15	300 mg BID + 100 mg DIE

	Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux
Child-Pugh	Fosamprénavir
5-9	700 mg BID
10-15	350 mg BID

Un dosage plasmatique du Fosamprénavir est recommandé.

POSOLOGIE PÉDIATRIQUE

≥ 6 ans

18 mg /kg Fosamprénavir (maximum 700 mg) + 3 mg /kg Ritonavir (maximum 100 mg) BID avec nourriture



Effets indésirables

EFFETS GASTRO-INTESTINAUX : diarrhée, nausées, vomissements (1-10 %). Dans l'étude Klean (Telzir vs Kaletra^{MD}), les patients ont présenté des effets gastro-intestinaux tels que diarrhée (grades 2-4) (13 % Telzir/11 % Kaletra^{MD}) et de la nausée (6 % Telzir/5 % Kaletra^{MD}).

EFFETS DERMATOLOGIQUES : éruptions cutanées (12-33 % et grades 3-4 : < 1 %) de type érythémateuse ou maculopapuleuse qui se présentent généralement durant les deux premières semaines de la thérapie et peuvent être accompagnées ou non de prurit. Les éruptions peuvent être traitées avec un antihistaminique (Réactine^{MD}, Bénadryl^{MD}, Atarax^{MD}, etc.) ou un corticostéroïde topique et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement. Lorsque le patient présente de la fièvre (> 37,7 °C ou 102 °F), des lésions des muqueuses (conjonctivite, ulcères buccaux ou vaginaux) ou des symptômes généraux graves (vésicules sur la peau, enflure ou douleurs musculaires et articulaires), on doit l'aviser de cesser le Fosamprénavir et de consulter un médecin aussitôt que possible. Le Fosamprénavir doit être utilisé avec précaution si le patient a une allergie connue aux sulfamides. Tout comme les antibiotiques sulfamidés, le Darunavir et le Fosamprénavir ont un groupement arylamine sulfonamide. De par leur structure chimique, le Fosamprénavir et le Darunavir pourraient présenter une allergie croisée avec les antibiotiques tels que les sulfaméthoxazole, sulfadiazine, sulfadoxine, sulfacetamide et sulfasalazine. Par contre, cela n'a pas été établi cliniquement. Par ailleurs, alors que le risque de réaction croisée entre les antibiotiques sulfamidés est reconnu, le risque est théorique entre les antibiotiques sulfamidés (groupe arylamine sulfonamide) et les antirétroviraux sulfamidés. Le facteur de risque le plus important est probablement d'avoir des allergies multiples puisqu'un patient allergique à un médicament est plus susceptible de faire des allergies à d'autres médicaments.

La suspension contient du parahydroxybenzoate de propyle et de méthyle pouvant causer de réactions allergiques.

EFFETS HÉPATIQUES : augmentation des enzymes hépatiques (4-8 %). Le Fosamprénavir doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique connue.

EFFET RÉNAUX : des néphrolithiases ont été rapportées post-commercialisation du Fosamprénavir.

EFFETS MÉTABOLIQUES : les complications métaboliques suivantes : lipodystrophie, ostéoporose/ostéonécrose, augmentation des triglycérides et du cholestérol, hyperglycémie, diabète ou exacerbation d'un diabète préexistant ont été rapportés avec l'utilisation des inhibiteurs de la protéase virale. Dans l'étude Klean (Telzir vs Kaletra^{MD}), on a observé des effets de grades 3-4 sur le cholestérol et une augmentation des triglycérides de l'ordre de 8-11 % avec le Telzir et le Kaletra^{MD}.

EFFET GÉNÉRAL : maux de tête et fatigue (< 5 %).

EFFET HÉMATOLOGIQUE : un cas d'anémie hémolytique a été rapporté.

L'utilisation des inhibiteurs de la protéase virale a été associée à un risque augmenté de saignement chez les patients hémophiles.

EFFETS CARDIOVASCULAIRES : l'étude de cas-témoins de la banque de données d'hôpitaux français a démontré une association entre l'exposition au Fosamprénavir et un risque accru d'infarctus du myocarde : RR de 1,5 par année additionnelle d'exposition. Une augmentation du risque d'infarctus du myocarde a également été observée dans l'étude de cohorte D.A.D.

Ce phénomène pourrait être relié à la propension du Fosamprénavir/Ritonavir à élever les taux de lipides sanguins. Un bilan lipidique devrait être fait avant de commencer le Fosamprénavir et ensuite à intervalle régulier (3-6 mois). Une prise en charge de la dyslipidémie devrait être amorcée, le cas échéant.





Effets Indésirables

Cependant, le nombre d'infarctus documenté dans cette étude reste faible et il faut s'assurer de mesurer les avantages de la thérapie antirétrovirale par rapport à ce faible risque d'infarctus du myocarde. Cette découverte renforce la nécessité de maintenir les efforts de recherche afin de trouver le lien de causalité entre les antirétroviraux et le risque d'infarctus du myocarde.

Il convient aussi de surveiller les autres facteurs de risque modifiables de maladies cardiovasculaires (ex.: hypertension, tabagisme, diabète) et de les prendre en charge comme il se doit.

Des cas d'augmentation de l'onde PR et QT ont été rapportés avec la classe des inhibiteurs de la protéase. Utiliser avec précaution chez les patients présentant des anomalies cardiaques, prenant une médication avec risque d'augmentation de l'onde QT ou PR ou tout autre facteur de risque associé aux modifications du rythme cardiaques.

Signalement des effets indésirables à Santé Canada

Téléphone : 1 866 234-2345 | Télécopieur : 1 866 678-6789

Courrier électronique : cadmp@hc-sc.gc.ca



Pharmacocinétique

Notes

BIODISPONIBILITÉ ORALE

Le Fosamprénavir est une prodrogue rapidement hydrolysée par les enzymes intestinales. La nourriture n'affecte pas la cinétique des comprimés. Par contre, la prise d'un repas riche en gras diminue de 25 % la biodisponibilité de la solution orale.

T_{MAX} (EN MOYENNE)

Administration DIE : 2,1 heures
Administration BID : 1,5 heures

T_{1/2} VIE PLASMATIQUE

15-23 heures avec le ritonavir

LIAISON AUX PROTÉINES

90 %

TRANSPORTEURS

Effet d'inhibition sur les transporteurs : BCRP, MRP1, OATP 1B1, OATP 1B3, P-gp

MÉTABOLISME

Rapidement et presque complètement converti à l'amprénavir par des phosphatases cellulaires dans l'épithélium de l'intestin 3A4 (majeur), 2C9 (mineur)

ÉLIMINATION

Urine : 14 % sous forme de métabolites dont environ 1% sous forme inchangée

Fèces : 75 % sous forme de métabolites, moins de 1 % sous forme inchangée

PÉNÉTRATION DANS LE LCR*

Score de pénétration (selon Letendre 2010) = 3

*LCR : liquide céphalorachidien

ADMINISTRATION : prendre les comprimés de Fosamprénavir avec ou sans nourriture. L'administration DIE du Fosamprénavir n'est pas recommandée chez les patients expérimentés la thérapie antirétrovirale.

La suspension doit être administrée à jeun et elle doit être bien agitée avant chaque dose.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : en raison du risque de diminution d'efficacité des contraceptifs oraux, la coadministration du Fosamprénavir et des contraceptifs oraux n'est pas recommandée. Une méthode de contraception alternative est suggérée. De plus, la concentration du Fosamprénavir semble diminuer en présence des contraceptifs oraux. Finalement, une augmentation cliniquement significative des enzymes hépatiques est possible avec cette association.

L'utilisation concomitante du Fosamprénavir et des inhibiteurs de la phosphodiesterase peut présenter un certain danger. Utiliser avec précaution. Doses suggérées : 25 mg de Sildénafil en 48 heures, 10 mg de Tadalafil en 72 heures, 2,5 mg de Vardénafil aux 72 heures. Le Fosamprénavir peut interagir avec plusieurs médicaments. Consulter des guides d'interaction actualisés.

PRÉCAUTIONS : le risque de réaction croisée entre le Fosamprénavir et les autres médicaments de la classe des sulphonamides est inconnu mais il doit être utilisé avec précaution chez les patients allergiques aux sulfamidés.

L'échec au Fosamprénavir peut entraîner une mutation qui occasionne une résistance croisée au Darunavir.

ENTREPOSAGE : conserver les capsules de Fosamprénavir entre 15-30 °C (59-86 °F) dans un endroit sec, à l'abri de la lumière et hors de la portée des enfants. La suspension doit être réfrigérée ou conservée à la température ambiante (2 et 30 °C) et jetée 28 jours après l'ouverture. Ne pas congeler.

Sites Web d'information supplémentaire sur la résistance et les interactions médicamenteuses : consultez la section référence de ce guide, page 134.

Grossesse et allaitement

- Catégorie selon la FDA : C
- L'effet du Fosamprénavir chez la femme enceinte n'est pas encore connu.
- L'allaitement n'est pas recommandé chez la femme infectée par le VIH.
- Demander aux patientes enceintes ou qui désirent le devenir de consulter un médecin si elles prennent du Fosamprénavir.
- Registre d'exposition aux antirétroviraux pendant la grossesse : 1 800 258-4263 ou www.APRRegistry.com.

Lopinavir / Ritonavir (LPV/r) Kaletra^{MD}

LABORATOIRES ABBOTT



Comprimés : 200 mg de Lopinavir et 50 mg de Ritonavir
Comprimés pédiatriques : 100 mg de Lopinavir et 25 mg de Ritonavir
Solution orale : 80 mg/mL de Lopinavir et de 20 mg/mL de Ritonavir

Coût excluant les honoraires professionnels :

Comprimé de 100/25 mg : 157,34 \$/mois (2,62 \$/co)
Comprimé de 200/50 mg : 644,11 \$/mois (5,36 \$/co)
Solution orale : 345,28 \$/160 mL

Posologie

POSOLOGIE ADULTE ET ENFANTS DE 12 ANS ET PLUS

2 co à 200 mg/50 mg LPV/r BID avec ou sans nourriture

Total/jour : 4 co

OU

4 co à 200 mg/50 mg LPV/r DIE avec ou sans nourriture

Total/jour : 4 co

La posologie une fois par jour n'est pas recommandée chez les patients avec un virus avec 3 mutations ou plus conférant une résistance au Lopinavir, chez la femme enceinte ou lorsque le Kaletra est associé à un inducteur du CYP 3A4 tels que l'Éfavirenz, la névirapine, la carbamazépine, la phénytoïne ou le phénobarbital. Dans ces situations il est préférables d'utiliser la posologie biquotidienne. La posologie unquotidienne avec un dosage plasmatique du Lopinavir peut également être une option.

EN ASSOCIATION AVEC

ÉFAVIRENZ (SUSTIVA^{MD})

LPV/r 500/125 mg + EFV 600

2 co à 200/50 mg LPV/r BID + 1 co à 100/25 mg LPV/r BID + 1 co à 600 mg EFV DIE.

Total/jour : 7 co

N.B. : La dose de solution orale de Kaletra^{MD} est de 533/133 mg (6,5 mL) BID avec nourriture.

ETRAVIRINE (INTELENCE^{MD})

ETV 200 + LPV/r 400/100

1 co à 200 mg ETV BID + 2 co à 200/50 mg de LPV/r BID avec nourriture

Total/jour : 6 co

MARAVIROC (CELSENTRI) : VOIR MARAVIROC

NÉVIRAPINE (VIRAMUNE^{MD})

LPV/r 500/125 mg + NPV 200

2 co à 200 mg/50 mg + 1 co 100/25 mg LPV/r BID + 1 co à 200 mg NVP BID

Total/jour : 8 co et capsules

N.B. : La dose de solution orale de Kaletra^{MD} est de 533/133 mg 6,5 mL BID avec nourriture.

RILPIVIRINE (EDURANT^{MD})

2 co à 200 mg/50 mg LPV/r BID avec ou sans nourriture + 1 co à 25 mg de RPV avec nourriture

Total/jour : 5 co

Effectuer un dosage plasmatique de chacun des agents.



Posologie

POSOLOGIE AJUSTÉE

A. INSUFFISANCE RÉNALE

Aucun ajustement de la dose n'est recommandé.

B. INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Peut être recommandé en cas d'insuffisance hépatique, mais doit être utilisé avec précaution.

POSOLOGIE PÉDIATRIQUE

14 jours à 6 mois

16 mg/kg de LPV + 4 mg/kg de RTV BID

La quantité totale d'alcool et de propylène glycol de tous les médicaments au bébé doit être pris en considération afin d'éviter toute toxicité relié à cet agent.

Puisque les bébés prématurés n'ont pas la capacité d'éliminer adéquatement le propylène glycol incorporé dans la solution orale de Kaletra, il sont à risque de toxicité cardiaque, rénale et respiratoire. Le Kaletra solution orale doit donc être évité chez les bébés prématurés et ce jusqu'à 14 jours après la date de naissance qui avait été prévue pour un bébé à terme. Si les bénéfices surpassent le risque et que le Kaletra doit être utilisé; il est suggéré de surveiller l'osmolarité sérique, l'acide lactique, la créatinine sérique, l'ECG et les signes de toxicité (stupeur, apnée, coma, épilepsie, arythmie cardiaque et hémolyse).

6 mois à 12 ans

≤ 40 kg : 230 mg de LPV /m² + 57,5 mg de RTV/m² BID

> 40 kg : 2 comprimés à 200/50 mg de LPV/r BID

Ou

7 à < 15 kg : 12 mg/kg LPV + 3 mg/kg RTV BID

15 à 40 kg : 10 mg/kg LPV + 2,5 mg/kg RTV BID

La solution orale doit toujours être prise avec nourriture.

EN ASSOCIATION AVEC

ÉFAVIRENZ (SUSTIVA^{MD}) OU NÉVIRAPINE (VIRAMUNE^{MD}) + RITONAVIR (NORVIR^{MD})

6 mois à 12 ans

≤ 45 kg : 300 mg de LPV/m² + 75 mg de RTV/m² BID + EFV ou NVP (voir Éfavirenz ou Névirapine)

> 45 kg : 2 comprimés à 200/50 mg + 1 comprimé à 100/25 mg de LPV/r BID + EFV ou NVP (voir Éfavirenz ou Névirapine)

Ou

7 à < 15 kg : 13 mg/kg LPV + 3,25 mg/kg RTV BID

15 à 50 kg : 11 mg/kg LPV + 2,75 mg/kg RTV BID

NB. : Le Kaletra^{MD} en solution orale ou en comprimés ne devrait pas être administré une fois par jour chez les patients âgés de moins de 18 ans à moins d'effectuer un dosage plasmatique du Lopinavir.



Effets indésirables

EFFETS GÉNÉRAUX : asthénie, Céphalées

EFFETS GASTROINTESTINAUX :

Étude KLEAN (48 semaines) : Kaletra^{MD} BID vs Fosamprénavir/r BID

Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux
Effets gastro-intestinaux (Grades 2-4)

	Kaletra ^{MD}	Fosamprénavir/r
Diarrhée	11 %	13 %
Nausées	5 %	6 %

Étude ARTEMIS (48 semaines) : Kaletra^{MD} vs Darunavir/r DIE

Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux
Effets gastro-intestinaux (Grades 2-4) possiblement reliés aux traitements
(Incidence de plus de 2 %)

	Kaletra ^{MD}	Darunavir/r
Diarrhée	10 %	4 %
Nausées	3 %	2 %

Étude TITAN (48 et 96 semaines) : Kaletra^{MD} vs Darunavir/r BID

Patients légèrement expérimentés aux antirétroviraux
Effets gastro-intestinaux (Grades 2-4)

	48 semaines		96 semaines	
	Kaletra ^{MD}	Darunavir/r	Kaletra ^{MD}	Darunavir/r
Diarrhée	15 %	8,5 %	11 %	4 %
Nausées	4,4 %	4 %	2 %	2 %

Étude CASTLE (48 et 96 semaines) : Kaletra^{MD} vs Atazanavir/r

Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux
Effets gastro-intestinaux (Grades 2-4)

	48 semaines		96 semaines	
	Kaletra ^{MD}	Atazanavir/r	Kaletra ^{MD}	Atazanavir/r
Diarrhée	11 %	2 %	17 %	7 %
Nausées	8 %	4 %	8 %	5 %

Étude GEMINI (48 semaines) : Kaletra^{MD} vs Saquinavir/r

Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux
Effets gastro-intestinaux (Grades 2-4)

	Kaletra ^{MD}	Saquinavir/r
Diarrhée	14 %	7 %
Nausées	9 %	6 %

Étude HEAT (48 semaines) : Kivexa^{MD} + Kaletra^{MD} vs TruvadaTM + Kaletra

Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux
Effets gastro-intestinaux (Grades 2-4)

	Kivexa ^{MD} + Kaletra ^{MD}	Truvada TM + Kaletra ^{MD}
Diarrhée	18 %	19 %
Nausées	7 %	6 %
Vomissements	3 %	3 %



Effets indésirables

Étude M05-730 (48 et 96 semaines) : Kaletra^{MD} DIE vs Kaletra^{MD} BID

Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux
Effets gastro-intestinaux (Grades 2-4)

	48 semaines		96 semaines	
	Kaletra ^{MD} DIE	Kaletra ^{MD} BID	Kaletra ^{MD} DIE	Kaletra ^{MD} BID
Diarrhée	17 %	15 %	16 %	17,7 %
Nausées	7 %	5 %	5,4 %	7,5 %
Vomissements	3 %	4 %	4,2 %	3,3 %

Étude M06-802 Kaletra^{MD} DIE vs BID

Patients expérimentés à la thérapie antirétrovirale
Effets gastro-intestinaux (Grades 2-4)

	Kaletra ^{MD} BID	Kaletra ^{MD} DIE
Diarrhée	11 %	14 %
Nausées	7,4 %	2,7 %
Vomissements	2,7 %	2 %
Douleurs abdominales	2,3 %	2,7 %

EFFETS MÉTABOLIQUES : ostéoporose, ostéopénie (0.08-4 %), diabète ou exacerbation d'un diabète existant a été rapporté (3-5%).

Étude Castle (48 et 96 semaines) : Atazanavir/r vs Kaletra^{MD}

Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux
Effets métaboliques (Grades 3-4)

	48 semaines		96 semaines	
	Atazanavir/r	Kaletra ^{MD} BID	Atazanavir/r	Kaletra ^{MD} BID
Cholestérol	7 %	18 %	11 %	25 %
Triglycéride	< 1 %	4 %	< 1 %	4 %

Étude KLEAN (48 semaines) : Kaletra^{MD} vs Fosamprénavir/r BID

Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux
Dyslipidémie (Grades 3 - 4)

	Kaletra ^{MD}	Fosamprénavir/r
Cholestérol total	9 %	11 %
Triglycérides	8 %	8 %

Étude ARTEMIS (48 semaines) : Kaletra^{MD} vs Darunavir/r DIE

Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux
Dyslipidémie et hyperglycémie (Grades 2-4)

	48 semaines		96 semaines	
	Kaletra ^{MD}	Darunavir/r	Kaletra ^{MD}	Darunavir/r
Triglycéride	11 %	3 %	13 %	4 %
Cholestérol total	23 %	13 %	28 %	18 %
LDL cholestérol	10 %	13 %	15 %	18 %
Hyperglycémie	7 %	6 %	8 %	8 %

Kaletra^{MD} BID vs Kaletra^{MD} DIE

Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux
Dyslipidémie (Grades 3 - 4)

	Kaletra ^{MD}	Kaletra ^{MD} DIE
Cholestérol total	7,5 %	5,1 %
Triglycérides	6,4 %	4,2 %





Effets indésirables

Étude M06-802 : Kaletra^{MD} DIE vs Kaletra^{MD} BID

Patients expérimentés à la thérapie antirétrovirale
Dyslipidémie de modérée à grave

	Kaletra ^{MD} BID	Kaletra ^{MD} DIE
Cholestérol total	> 7,7 mmol/L : 4,9 %	> 7,7 mmol/L : 5,1 %
Triglycéride	> 8,5 mmol/L : 7,0 %	> 8,5 mmol/L : 4,2 %

Étude TITAN (48 semaines) : Kaletra^{MD} vs Darunavir/r BID

Patients expérimentés à la thérapie antirétrovirale
Dyslipidémie et hyperglycémie (Grades 2-4) possiblement reliées au traitement
(Incidence de plus de 2 %)

	Kaletra ^{MD} BID	Darunavir/r
Triglycéride	25 %	19 %
Cholestérol total	29 %	32 %
LDL cholestérol	17 %	19 %
Hyperglycémie	9 %	9 %
Utilisation d'agents hypolipémiants	8 %	7 %

Étude Castle (48 semaines) : Kaletra^{MD} vs Atazanavir/r

Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux
Dyslipidémie (Grades 3-4)

	Kaletra ^{MD} BID	Atazanavir/r
Cholestérol total	18 %	7 %
Triglycéride	4 %	1 %

Étude Gemini (48 semaines) : Kaletra^{MD} vs Saquinavir/r

Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux
Dyslipidémie (Grades 2-4)

	Kaletra ^{MD}	Saquinavir/r
Cholestérol total	20 %	17 %
Triglycéride	47 %	39 %
LDL	18 %	20 %

Étude Heat (48 semaines) :**Kivexa^{MD} + Kaletra^{MD} vs TruvadaTM + Kaletra^{MD}**

Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux
Dyslipidémie (Grades 2-4)

	Kivexa ^{MD} + Kaletra ^{MD}	Truvada TM + Kaletra ^{MD}
Cholestérol total	6 %	3 %
Triglycéride	6 %	5 %

Étude M05-730 : Kaletra^{MD} DIE vs Kaletra^{MD} BID

Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux
Dyslipidémie (Grades 3-4)

	Kaletra ^{MD} DIE	Kaletra ^{MD} BID
Cholestérol total	4 %	3 %
Triglycéride	3 %	6 %

EFFETS PANCRÉATIQUES : augmentation des amylases et des lipases, pancréatites probablement secondaires de l'augmentation des triglycérides.





Effets indésirables

EFFETS HÉPATIQUES : augmentation des enzymes hépatiques, rarement hépatite.

Étude ARTEMIS : Kaletra^{MD} vs Darunavir/r Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux Effets hépatiques (Grades 2-4) possiblement reliés au traitement (Incidence de plus de 2 %)		
	Kaletra ^{MD}	Darunavir/r
Augmentation ALT	10 %	8 %
Augmentation AST	9 %	9 %

Étude ARTEMIS (96 semaines) : Kaletra^{MD} vs Darunavir/r DIE Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux Effets hépatiques (Grades 2-4) possiblement reliés au traitement (incidence de plus de 2 %)		
	Kaletra ^{MD}	Darunavir/r
Augmentation ALT	12 %	11 %
Augmentation AST	10 %	11 %
Hyperbilirubimie	5 %	1 %

Étude TITAN (48 semaines) : Kaletra^{MD} vs Darunavir/r BID Patients expérimentés à la thérapie antirétrovirale Effets hépatiques (Grades 2-4) possiblement reliés au traitement (incidence de plus de 2%)		
	Kaletra ^{MD}	Darunavir/r
ALT	9 %	9 %
AST	9 %	7 %

Étude CASTLE (48 semaines) : Kaletra^{MD} vs Atazanavir/r

Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux
Effets hépatiques (Grades 3-4)

	Kaletra ^{MD} BID	Atazanavir/r
AST/ALT	1 %	2 %
Bilirubine	< 1 %	44 %
Jaunisse	0 %	4 %

EFFETS CARDIAQUES : dans une analyse de l'étude D.A.D. l'utilisation cumulée du Kaletra^{MD} a été associée à un risque d'infarctus du myocarde. Cette même observation a été faite dans une autre étude observationnelle soit la cohorte française ANRS. Cependant, le nombre d'infarctus documenté dans cette étude reste faible et il faut s'assurer de mesurer les avantages de la thérapie antirétrovirale par rapport à ce faible risque d'infarctus du myocarde.

Cette découverte renforce la nécessité de maintenir les efforts de recherche afin de trouver le lien de causalité entre les antirétroviraux, le VIH et le risque d'infarctus du myocarde. Les cliniciens sont encouragés à traiter le VIH et prendre en charge tous les facteurs de risque de maladies cardiovasculaires tel qu'il est fait avec la population non-VIH positive.

Onde QTcF

On a évalué l'intervalle QTcF dans le cadre d'une étude croisée à répartition aléatoire et comparative avec placebo et traitement de référence (moxifloxacine, 400 mg une fois par jour). Les différences moyennes les plus élevées (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 %) de l'intervalle QTcF par rapport aux valeurs observées avec le placebo étaient de 3,6 (6,3) ms et de 13,1 (15,8) ms pour Kaletra administré à raison d'une dose de 400/100 mg deux fois par jour et d'une dose supratherapeutique de 800/200 mg deux fois par jour, respectivement. Aucun sujet n'a présenté une augmentation de l'intervalle QTcF supérieure à 60 ms, par rapport aux valeurs de départ, ni un intervalle QTcF dépassant le seuil potentiellement important sur le plan clinique de 500 ms.



Effets Indésirables

Selon la monographie du Kaletra, après une analyse exposition-réponse, il est peu probable que l'association lopinavir/ritonavir administrée aux doses approuvées entraîne un allongement cliniquement significatif de l'intervalle QTcF.

Post commercialisation : des rapports de cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointe ont été signalés. Cependant, aucun lien de causalité avec Kaletra n'a pu être établi.

Recommandations : le Kaletra doit être évité chez les patients atteints du syndrome de l'augmentation de l'onde QT congénital, présentant une hypokaliémie ou prenant d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT.

Onde PR

On a aussi observé le 3e jour une variation moyenne de l'intervalle PR de 11,6 à 31,2 ms, par rapport aux valeurs de départ, chez les sujets ayant reçu Kaletra en comprimés dans le cadre de la même étude. L'intervalle PR le plus élevé était de 286 ms et aucun bloc cardiaque du 2e ou du 3e degré n'a été observé. Une analyse exposition-réponse a permis de prédire que l'effet du Lopinavir/Ritonavir sur l'intervalle PR atteint un plateau autour de 20 ms; par conséquent, il est peu probable que l'association lopinavir/ritonavir à 400/100 mg deux fois par jour entraîne un allongement cliniquement significatif de l'intervalle PR.

Post commercialisation, des rapports de cas d'allongement asymptomatique de l'intervalle PR chez des patients recevant le Lopinavir/Ritonavir ont été signalés. Des cas de bloc auriculoventriculaire du 2^e ou du 3^e degré ont également été signalés chez des patients qui présentaient une cardiopathie structurale sous-jacente et des anomalies du système de conduction cardiaque ou qui recevaient des médicaments reconnus pour allonger l'intervalle PR (comme les bloqueurs des canaux calciques, les bêtabloquants, la digoxine et l'atazanavir).

Recommandation : le Kaletra doit être utilisé avec prudence chez ces patients, surtout lorsqu'ils prennent des médicaments métabolisés par la CYP3A et avec une effet sur l'électrocardiogramme.

EFFETS DERMATOLOGIQUES : éruptions cutanées avec ou sans prurit. (0-2 %). En présence d'une éruption cutanée avec fièvre ($\geq 37,7^{\circ}\text{C}$ ou 102°F), lésions au niveau des muqueuses (conjonctivites, ulcères buccaux ou vaginaux ou de symptômes graves tels que cloques ou ampoules, enflure ou douleurs musculaires/articulaires, le patient doit cesser le Lopinavir/Ritonavir et consulter rapidement un médecin.

Étude CASTLE : Kaletra^{MD} vs Atazanavir/r

Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux
Effets dermatologiques (Grades 2-4)

	Kaletra ^{MD} BID	Atazanavir/r
Éruption cutanée	2 %	3 %

Étude ARTEMIS (48 et 96 semaines) : Kaletra^{MD} vs Darunavir/r DIE

Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux
Effets dermatologiques (Grades 2-4)

	Kaletra ^{MD}	Darunavir/r
Éruption cutanée	1 %	3 %

EFFETS HÉMATOLOGIQUES : l'utilisation des inhibiteurs de la protéase virale a été associée à un risque augmenté de saignements chez les patients hémophiles.

Signalement des effets indésirables à Santé Canada

Téléphone : 1 866 234-2345 | Télécopieur : 1 866 678-6789

Courrier électronique : cadrmc@hc-sc.gc.ca



Pharmacocinétique

Grossesse et allaitement

BIODISPONIBILITÉ ORALE

Pas encore déterminée chez l'humain. Les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture.

La solution orale doit être prise avec nourriture. La nourriture augmente la SSC et C_{max} du Lopinavir en solution orale de 80 % et 54 % respectivement.

DEMI-VIE D'ÉLIMINATION (T_{1/2})

5-6 heures

T_{MAX}

4 heures

LIAISON AUX PROTÉINES

98-99 %

MÉTABOLISME

Substrat : 3A4 (majeur)

Inhibiteur : 3A4 et 2D6 (puissants)

Inducteur : 1A2, 2C9, 2C19, UGT

TRANSPORTEURS

MRP1, MRP2, P-gp, OATP1A2, OATP1A3 et OATP1B1

Inhibiteurs des transporteurs : P-gp, MRP2, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1

ÉLIMINATION

Urine : 10 %; moins de 3 % sous forme inchangée

Fèces : 83 % dont 20 % sous forme inchangée

PÉNÉTRATION DANS LE LCR*

Score de pénétration (selon Letendre 2010) = 3

*LCR : liquide céphalorachidien

- Catégorie selon la FDA : C
- Le Lopinavir/Ritonavir est sécrété au niveau du lait maternel chez les rats.
- Le Lopinavir/Ritonavir est un des antirétroviraux de la classe de IP recommandé chez la femme enceinte. On recommande un dosage plasmatique du Lopinavir car des concentrations plasmatiques plus faibles ont été observées au 3^e trimestre.
- On recommande d'éviter la posologie unique quotidienne chez la femme enceinte.
- L'allaitement n'est pas recommandé chez la femme infectée par le VIH.
- Demander aux patientes enceintes ou qui désirent le devenir de consulter un médecin si elles prennent du Lopinavir/Ritonavir.
- Registre d'exposition aux antirétroviraux pendant la grossesse : 1 800 258-4263 ou www.APRegistry.com.



Notes

ADMINISTRATION : les comprimés de Lopinavir/Ritonavir peuvent être pris avec ou sans nourriture. Ils doivent être avalés en entier. Ne pas croquer, couper ou écraser.

La solution orale doivent être prises avec de la nourriture.

PROPRIÉTÉ : la solution orale de Lopinavir/Ritonavir contient 42,4 % (v/v) d'alcool.

PRÉCAUTIONS : il est recommandé d'éviter toute consommation excessive ou chronique d'alcool. L'alcool peut augmenter le risque de pancréatite et d'hépatite. La posologie une fois par jour n'est pas recommandée chez les patients avec un virus avec 3 mutations ou plus conférant une résistance au Lopinavir, chez la femme enceinte ou lorsque le Kaletra est associé à un inducteur du CYP 3A4 tels que l'Éfavirenz, la Névirapine, la carbamazépine, la phénytoïne ou le phénobarbital. Dans ces situations, il est préférables d'utiliser la posologie biquotidienne. Par contre, l'utilisation de la posologie unquotidienne avec un dosage plasmatique du Lopinavir serait une option convenable.

TOLÉRANCE : enseigner aux patients à reconnaître les symptômes de pancréatite et d'hépatite.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : l'utilisation concomitante du Lopinavir et des inhibiteurs de la phosphodiesterase peut présenter un certain danger. Utiliser avec précaution : doses maximales de 25 mg de Sildénafil en 48 heures, 10 mg de Tadalafil en 72 heures, 2,5 mg de Vardénafil aux 72 heures.

Il peut-être nécessaire d'administrer le Kaletra 2 fois par jour ou d'augmenter la dose lorsque ce dernier est associé avec des inducteurs du CYP 3A4 (ex. : carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital).

Le Lopinavir/Ritonavir peut interagir avec plusieurs médicaments. Consulter des guides d'interaction actualisés.

ENTREPOSAGE : les comprimés de Lopinavir/Ritonavir 200 mg/50 mg doivent être conservés à la température de la pièce entre 15-30 °C (59-86 °F) dans un endroit sec, à l'abri de la lumière et hors de la portée des enfants.

La solution orale de Lopinavir/Ritonavir doit être conservée au réfrigérateur à 2-8 °C (36-46 °F). Elle est stable 2 mois à la température de la pièce (< 25 °C).

Tenir hors de la portée des enfants.

Sites Web d'information supplémentaire sur la résistance et les interactions médicamenteuses : consultez la section référence de ce guide, page 134.

Nelfinavir (NFV) Viracept^{MD}

VIIV HEALTHCARE

Comprimés : 250 mg et 625 mg



Coût excluant les honoraires professionnels :

Comprimés de 250 mg : 546,00 \$/mois (1,82 \$/co)

Comprimés de 625 mg : 546,00 \$/mois (4,55 \$/co)

Posologie

POSOLOGIE ADULTE

2 co à 625 mg BID avec nourriture contenant au moins 125 calories et idéalement 500 calories

Total/jour : 4 co

POSOLOGIE PÉDIATRIQUE

2 à 13 ans

45 à 55 mg/kg BID (max : 1250 mg BID) avec nourriture.

Les comprimés peuvent être dissous dans un peu d'eau. Lorsque dissous, boire immédiatement. Les comprimés peuvent être écrasés et administrés avec du pouding.

POSOLOGIE AJUSTÉE

A. INSUFFISANCE RÉNALE

Aucun ajustement de la dose n'est recommandé en présence d'une insuffisance rénale.

B. INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Aucun ajustement en présence d'une insuffisance hépatique légère. À éviter en présence d'une insuffisance hépatique de modérée à grave.



Notes

Pfizer et Santé Canada nous ont informé de la présence d'une faible quantité de méthanesulfonate d'éthyle, une impureté issue de la fabrication du médicament, dans les comprimés VIRACEPT (mésylate de nelfinavir).

Le méthanesulfonate d'éthyle pourrait être cancérigène chez l'humain. Des études menées chez l'animal révèlent que le méthanesulfonate d'éthyle est tératogène, mutagène et cancérigène. Cependant, aucune étude n'a été menée chez l'humain à ce sujet. Les essais réalisés chez les animaux ne prédisent pas nécessairement le risque chez les humains.

- * Pour le moment, les médecins doivent évaluer les risques et les bienfaits d'un traitement par VIRACEPT chez leurs patients adultes infectés par le VIH en fonction des renseignements fournis ci-dessous. De façon générale, Santé Canada recommande de remplacer VIRACEPT par une autre solution thérapeutique chez les patients infectés par le VIH, si ce changement peut se faire en toute sécurité. On demande aux professionnels de la santé de faciliter l'accès aux soins pour ces patients.
- * Les patients ne doivent PAS cesser de prendre VIRACEPT sans d'abord consulter leur médecin.
- * Les groupes de patients suivants pourraient être plus vulnérables aux effets néfastes du méthanesulfonate d'éthyle; leur traitement devrait donc être modifié le plus rapidement possible :
 - * les femmes enceintes;
 - * les enfants.
- * VIRACEPT ne doit PAS être administré à titre préventif à la suite d'une exposition au virus, que ce soit en contexte professionnel ou non. (Cet emploi n'est pas approuvé au Canada.)
- * VIRACEPT ne doit PAS non plus être prescrit comme traitement initial à des adultes et à des enfants.

- * Nous demandons aux pharmaciens d'informer le médecin traitant lorsqu'un patient se présente pour le renouvellement d'une ordonnance de VIRACEPT.

Les patients traités par VIRACEPT doivent communiquer avec leur médecin pour discuter de la possibilité de poursuivre leur traitement ou de le substituer à un autre. Dans le cas des patients pour qui aucune autre option ne semble envisageable, Santé Canada et Pfizer croient que le rapport bienfaits/ risques de la poursuite du traitement par VIRACEPT demeure positif.

ADMINISTRATION : prendre avec de la nourriture afin d'améliorer l'absorption. La biodisponibilité est augmentée de 2 à 3 fois lorsque le Nelfinavir est pris avec de la nourriture. Prendre le Nelfinavir avec un minimum de 125 calories, idéalement avec 500 calories. Le Nelfinavir 250 mg peut également être dissous dans l'eau (environ 5 mL) et ensuite être mélangé avec du lait, du lait au chocolat ou encore mélangé à un pouding ou une crème glacée. Le Nelfinavir ainsi dissous et mélangé est stable 6 h au réfrigérateur. Le Nelfinavir 250 mg ou 625 mg peut être écrasé ou coupé et mélangé à de la nourriture.

Le Nelfinavir ne doit être ni dissous, ni pris avec ou dans du jus d'orange, du jus de pomme, de la compote de pommes ou d'autres aliments acides qui lui donnent un goût amer.

Lorsque le Nelfinavir est prescrit 2 fois par jour, il est suggéré de ne pas espacer les doses de plus de 14 heures ou de moins de 9 heures.

EFFICACITÉ : le Nelfinavir n'est plus recommandé pour le traitement du VIH en raison de son efficacité inférieure aux autres inhibiteurs de la protéase virale. Il est en outre responsable de diarrhées chez un grand nombre de patients.



Notes

PRÉCAUTIONS : il est recommandé d'éviter toute consommation excessive ou chronique d'alcool. L'alcool peut augmenter le risque d'hépatotoxicité.

INTERACTION : l'utilisation concomitante du Nelfinavir et des inhibiteurs de la phosphodiesterase peut présenter un certain danger. Utiliser avec précaution : doses maximales de 25 mg de Sildénafil en 48 heures, 10 mg de Tadalafil en 72 heures, 2,5 mg de Vardénafil aux 72 heures.

Le Nelfinavir peut interagir avec plusieurs médicaments. Consulter des guides d'interaction actualisés.

Le Nelfinavir est le seul inhibiteur de la protéase virale à ne pas augmenter sa concentration sérique lorsque combiné au Ritonavir.

ENTREPOSAGE : conserver le Nelfinavir entre 15-30 °C (59-86 °F) dans un endroit sec, à l'abri de la lumière et hors de la portée des enfants.

Sites Web d'information supplémentaire sur la résistance et les interactions médicamenteuses : consultez la section référence de ce guide, page 134.





Pharmacocinétique

BIODISPONIBILITÉ ORALE

20 % : singes

52-80 % : rats

La nourriture augmente la biodisponibilité de 2 à 3 fois.

DEMI-VIE D'ÉLIMINATION (T_{1/2})

3,5 - 5 heures

MÉTABOLISME

Substrat : 3A4 (majeur), 2C19

(majeur : métabolite actif M8) et

2C9 (mineur)

Inhibiteur : A4 (puissant)

Inducteur : 2C8, 2C9, 2B6, 2C19, 1A2 (potentiels)

TRANSPORTEURS

Substrat : P-gp, MRP1, MRP2

Inhibiteur des transporteurs : BCRP, MRP2, OATP1A2, OATP1B1, OATP2B1, OCT1, OCT2, P-gp

ÉLIMINATION

Urine : 1 % à 2 %

Fèces : 98 % à 99 % dont 78 % sous forme de métabolites et 22 % sous forme inchangée

LIAISON AUX PROTÉINES

98 %

PÉNÉTRATION DANS LE LCR*

Score de pénétration (selon Letendre 2010) = 1

* Liquide céphalorachidien

Effets indésirables

EFFETS GASTRO-INTESTINAUX : diarrhée (10-30 %), nausées (3-7 %), flatulences (5 %), dysgueusie (altération du goût).

EFFETS DERMATOLOGIQUES : éruptions cutanées (3 %).

EFFETS HÉPATIQUES : augmentation des enzymes hépatiques (3 %).

EFFETS MÉTABOLIQUES (POSSIBLES) : augmentation du cholestérol et des triglycérides. Hyperglycémie et cas de diabète rapportés. Lipodystrophie, ostéonécrose, ostéoporose.

EFFETS HÉMATOLOGIQUES : l'utilisation des inhibiteurs de la protéase virale a été associée à un risque augmenté de saignement chez les patients hémophiles.

Signalement des effets indésirables à Santé Canada

Téléphone : 1 866 234-2345 | Télécopieur : 1 866 678-6789

Courrier électronique : cadrmc@hc-sc.gc.ca

Grossesse et allaitement

- Catégorie selon la FDA : B
- Le passage au niveau placentaire est minimal chez l'humain (ratio de Nelfinavir nouveau-né : mère).
- L'allaitement n'est pas recommandé chez la femme infectée par le VIH.
- Demander aux patientes enceintes ou qui désirent le devenir de consulter un médecin si elles prennent du Nelfinavir.
- Un dosage plasmatique du Nelfinavir est recommandé. Une augmentation de la dose du Nelfinavir peut être nécessaire.
- Les femmes enceintes pourraient être plus vulnérable aux effets néfastes du méthanesulfonate d'éthyle; leur traitement devrait donc être modifié le plus rapidement possible.
- Registre d'exposition aux antirétroviraux pendant la grossesse : 1 800 258-4263 ou www.APRRegistry.com.

Ritonavir (RTV) Norvir^{MD}

LABORATOIRES ABBOTT



Comprimé : 100 mg
Capsule : 100 mg
Solution orale : 80 mg/ml

Coût excluant les honoraires professionnels :

Comprimés : 43,68 \$/mois pour 30 comprimés (1,42 \$/co)
Capsules : 174,64 \$/mois pour 120 capsules
Solution orale : 279,51 \$/bouteille de 240 mL

Posologie

Le Ritonavir est utilisé en association avec les autres inhibiteurs de la protéase afin de potentialiser leur effet.

CONSULTER L'INHIBITEUR DE LA PROTÉASE VIRALE AVEC LEQUEL IL EST ASSOCIÉ.

Le Ritonavir doit être pris en même temps et à la même fréquence que l'inhibiteur de la protéase auquel il est associé.





Pharmacocinétique

Grossesse et allaitement

BIODISPONIBILITÉ ORALE

Pas encore déterminée chez l'humain.
Bien que la concentration maximale soit supérieure de 25% avec les comprimés par rapport aux capsules, l'aire sous la courbe totale est la même.

DEMI-VIE D'ÉLIMINATION (T_{1/2})

3-5 heures

LIAISON AUX PROTÉINES

98 - 99 %

T_{MAX}

2 heures (à jeun)
4 heures (avec nourriture)

MÉTABOLISME

Substrat : CYP3A4, 2D6 (majeurs) et 2B6, 1A2 (mineurs)

Inhibiteur : CYP3A4 et 2D6 (puissants)

Inducteur : CYP2C9, 2C8, 1A2, 2C19, 2B6 (modérés) et l'UGT

TRANSPORTEURS

Substrat : P-gp, MRP1, MRP2
Inhibiteurs : BCRP, OATP1A2, OATP1B, OATP1B3, OATP2B1, MRP1, MRP2, OCT1, OCT2 et P-gp

Augmente l'expression : MRP1

ÉLIMINATION

Urine : 11 % dont 4 % sous forme inchangée

Fèces : 86 % dont 34 % sous forme inchangée

PÉNÉTRATION DANS LE LCR *

Score de pénétration (selon Letendre 2010) = 1

* Liquide céphalorachidien

- Catégorie selon la FDA : B
- Le passage au niveau placentaire est minimal chez l'humain (ratio de Ritonavir nouveau-né : mère).
- L'allaitement n'est pas recommandé chez la femme infectée par le VIH.
- Demander aux patientes enceintes ou qui désirent le devenir de consulter un médecin si elles prennent du Ritonavir.
- Registre d'exposition aux antirétroviraux pendant la grossesse : 1 800 258-4263 ou www.APRegistry.com.



Effets indésirables

EFFETS GASTRO-INTESTINAUX : nausées/vomissements, diarrhée, dysgueusie, anorexie, douleurs abdominales, irritation locale de la gorge, flatulences.

EFFETS NEUROLOGIQUES : paresthésie péri-buccale, neuropathie périphérique.

EFFETS GÉNÉRAUX : asthénie, céphalées.

EFFETS MÉTABOLIQUES : augmentation du cholestérol et des triglycérides. Ostéonécrose/ostéoporose, hyperglycémie et diabète.

EFFETS HÉPATIQUES : augmentation des enzymes hépatiques, cas d'hépatite rapportés. L'association Tipranavir et Ritonavir ainsi que l'association Darunavir et Ritonavir ont été liées à des cas d'hépatite clinique, dont certains ont été mortels. Il faut être particulièrement prudent chez les patients porteurs d'hépatite B ou C.

EFFETS PANCRÉATIQUES : on a observé des cas de pancréatite² associés ou non à de l'hypertriglycéride. Dans certains cas, des décès sont survenus. En présence d'une pancréatite associée au Ritonavir, on doit cesser ce dernier.

EFFETS DERMATOLOGIQUES : on a signalé des réactions allergiques, y compris urticaire, éruptions cutanées bénignes, bronchospasme et œdème de Quincke (ongio-œdème). On a également signalé de rares cas d'anaphylaxie et de syndrome de Stevens-Johnson.

EFFETS HÉMATOLOGIQUE : l'utilisation des inhibiteurs de la protéase virale a été associée à un risque augmenté de saignement chez les patients hémophiles.

EFFETS CARDIAQUES : allongement de l'intervalle PR. Des cas de bloc auriculoventriculaire du 2^e et 3^e degrés ont été signalés chez des patients présentant une cardiomyopathie structurale de conduction cardiaque ou qui recevaient des médicaments reconnus pour allonger l'intervalle PR (ex. : Vérapamil et Atazanavir). La prudence est de mise chez ces patients.

L'association du Ritonavir avec le Fosamprénavir ou le Lopinavir a été liée à des infarctus du myocarde (voir Fosamprénavir et Lopinavir/Ritonavir).

Signalement des effets indésirables à Santé Canada

Téléphone : 1 866 234-2345 | Télécopieur : 1 866 678-6789

Courrier électronique : cadmp@hc-sc.gc.ca



Notes

PROPRIÉTÉ : le Ritonavir a pour effet d'augmenter la concentration plasmatique des autres inhibiteurs de la protéase (permettant ainsi une diminution de la dose de ces derniers). La solution orale de Ritonavir contient 43% v/v d'alcool.

ADMINISTRATION : à prendre de préférence avec de la nourriture afin de favoriser son absorption et son efficacité. La nourriture permet de diminuer les effets gastro-intestinaux et d'augmenter le niveau plasmatique du Ritonavir de 15 %.

Le Ritonavir doit être pris en même temps et à la même fréquence que l'inhibiteur de la protéase virale avec lequel il est associé. La solution orale doit être bien agitée avant l'administration.

Les comprimés et les capsules doivent être avalés en entier, sans les croquer, les couper ou les broyer.

Pour les enfants, le goût de la solution orale peut être amélioré en la mélangeant à un lait au chocolat, à un pouding ou à une crème glacée. On peut également geler la langue avec une sucette glacée ("PopSicle") ou un jus concentré congelé.

PRÉCAUTIONS : il est recommandé d'éviter toute consommation excessive ou chronique d'alcool. L'alcool peut augmenter le risque d'hépatotoxicité.

TOLÉRANCE : enseigner aux patients à reconnaître les symptômes d'hépatite.

INTERACTIONS : le Ritonavir peut interagir avec plusieurs médicaments. Consulter des guides d'interaction actualisés.

L'utilisation concomitante du Ritonavir et des inhibiteurs de la phosphodiesterase peut présenter un certain danger. Utiliser avec précaution : doses maximales de 25 mg de Sildénafil en 48 heures, 10 mg de Tadalafil en 72 heures, 2,5 mg de Vardénafil aux 72 heures.

ENTREPOSAGE : les comprimés se conservent à la température de la pièce, entre 15 et 25 °C (59-77 °F).

Les capsules de Ritonavir doivent être conservées au réfrigérateur, à 2-8 °C (36-46 °F). Elles peuvent également être conservées hors du frigo si la température est inférieure à 25° C (77 °F) et que le patient ne les conserve pas plus de 30 jours à cette température.

La solution orale doit être conservée à la température de la pièce, entre 20-25 °C, (68-77 °F) et ne doit pas être réfrigérée. Garder hors de la portée des enfants. Craint la chaleur excessive. Garder le capuchon hermétiquement fermé.

Sites Web d'information supplémentaire sur la résistance et les interactions médicamenteuses : consultez la section référence de ce guide, page 134.

SAQUINAVIR (SQV) Invirase™



Comprimés enrobés : 500 mg

HOFFMAN LAROCHE

Coût excluant les honoraires professionnels :

Comprimés de 500 mg : 514,08 \$/mois (4,28 \$/co)

Capsules de 200 mg : 501,23 \$/mois (1,85/capsule)

Posologie

POSOLOGIE ADULTE ET ADOLESCENT DE PLUS DE 16 ANS**RITONAVIR (NORVIR^{MD})**

1. SQV 1000 + RTV 100
2 co à 500 mg SQV BID + 1 co à 100 mg RTV BID avec nourriture

Total/jour : 6 co

2. SQV 2000 + RTV 100
4 co à 500 mg SQV DIE + 1 co à 100 mg RTV DIE avec nourriture

Total/jour : 5 co

Cette posologie n'est pas recommandée aux patients avec échec antérieur à la thérapie antirétrovirale.

EN ASSOCIATION AVEC**ÉFAVIRENZ (SUSTIVA^{MD}) ET RITONAVIR (NORVIR^{MD})**

SQV 1000 + RTV 100 + EFV 600

2 co à 500 mg SQV BID + 1 co à 100 mg RTV BID avec nourriture + 1 co à 600 mg EFV DIE

Total/jour : 7 co

Un dosage plasmatique du Saquinavir est recommandé.

ÉTRAVIRINE (INTELENCE) ET RITONAVIR (NORVIR^{MD})

SQV 1000 + RTV 100 + ETV 200

2 co à 500 mg SQV BID + 2 co à 100 mg ETV BID + 1 co à 100 mg RTV BID avec nourriture.

Total/jour : 10 co**NÉVIRAPINE (VIRAMUNE) ET RITONAVIR (NORVIR^{MD})**

SQV 1000 + RTV 100 + NVP 200

2 co à 500 mg SQV BID + 1 co à 100 mg RTV BID + 1 co à 200 mg NVP BID avec nourriture

Total/jour : 8 co**POSOLOGIE AJUSTÉE****A. INSUFFISANCE RÉNALE**

Aucun ajustement de la dose n'est recommandé en présence d'une d'insuffisance rénale.

B. INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Utiliser avec prudence chez les patients avec une insuffisance hépatique de légère à modérée. À éviter chez les patients avec une insuffisance hépatique grave.

POSOLOGIE PÉDIATRIQUE

Aucune donnée suffisante.





Effets indésirables

EFFETS GASTRO-INTESTINAUX :

Étude GEMINI : Saquinavir/r vs Kaletra ^{MD} BID Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux Effets gastro-intestinaux (Grades 2-4)	
Saquinavir/r	Kaletra ^{MD}
Diarrhée : 7 % Nausées : 6 %	Diarrhée : 14 % Nausées : 9 %

D'autres effets gastro-intestinaux tels que douleurs abdominales (3 %), flatulences (3 %) et vomissements (4 %) peuvent survenir.

EFFETS GÉNÉRAUX (> 2 %) : céphalées, fatigue.

EFFETS HÉPATIQUES : augmentation des enzymes hépatiques.

EFFETS MÉTABOLIQUES : les complications métaboliques suivantes : lipodystrophie, ostéoporose/ostéonécrose, augmentation des triglycérides et du cholestérol, hyperglycémie, diabète ou exacerbation d'un diabète préexistant ont été rapportés avec l'utilisation des inhibiteurs de la protéase virale.

Dans l'étude Gemini, on a observé une augmentation légèrement plus importante des triglycérides chez les patients prenant le Kaletra^{MD}.

Étude GEMINI : Saquinavir/r vs Kaletra ^{MD} BID Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux Effets métaboliques (Grades 2-4)	
Saquinavir/r	Kaletra ^{MD}
Cholestérol : 17 % Triglycéride : 39 % LDL : 20 %	Cholestérol : 20 % Triglycéride : 47 % LDL : 18 %

EFFETS HÉMATOLOGIQUES : l'utilisation des inhibiteurs de la protéase virale a été associée à un risque augmenté de saignement chez les patients hémophiles.

EFFETS CARDIAQUES : un allongement proportionnel à la dose des intervalles QT et PR a été observé chez les volontaires sains qui recevaient l'association Saquinavir et Ritonavir.

Cette association ne doit pas être administrée aux patients qui prennent déjà des médicaments connus pour causer un allongement significatif des intervalles QT ou PR. De plus, il faut être prudent lorsque l'on administre le Saquinavir à des patients ayant des antécédents connus d'allongement de l'intervalle QT ou de troubles de santé les prédisposant à un allongement de l'intervalle QT (ex.: perturbation de l'équilibre électrolytique) et/ou des patients atteints de maladies existantes du système de conduction (bloc AV du premier, deuxième et troisième degré). Ne pas utiliser avec des antiarythmiques de la classe IA (ex. : quinine) ou de classe III (amiodarone).

Signalement des effets indésirables à Santé Canada

Téléphone : 1 866 234-2345 | Télécopieur : 1 866 678-6789

Courrier électronique : cadrmr@hc-sc.qc.ca



Pharmacocinétique

Notes

BIODISPONIBILITÉ ORALE

4 % erratique (lorsqu'administré comme seul IP)

Lorsqu'administré avec le Ritonavir et de la nourriture, la SSC du Saquinavir est augmentée de 700 %.

DEMI-VIE D'ÉLIMINATION (T_{1/2})

7-12 heures avec Ritonavir

T_{MAX}

3,8 heures (avec nourriture)

MÉTABOLISME

Substrat : 3A4 (majeur)

Inhibiteur : 3A4 (modéré)

TRANSPORTEURS

Substrat : P-gp, MRP1, MRP2, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, MRP1, MRP2, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, P-gp

Inhibiteurs : BCRP, MRP1, MRP2, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, OCT2, P-gp

ÉLIMINATION

Urine : 1 % à 3 %

Fèces : 81 % à 88 %

LIAISON AUX PROTÉINES

97 %

PÉNÉTRATION DANS LE LCR*

Score de pénétration (selon Letendre 2010) = 1

*LCR : liquide céphalorachidien

ADMINISTRATION : le Saquinavir doit habituellement être associé au Ritonavir. Afin d'obtenir l'effet maximal de la synergie de cette association, ces derniers doivent être pris ensemble à la même heure avec un repas ou une collation substantielle.

Les capsules de 200 mg de Saquinavir peuvent être ouvertes et mélangées avec de l'eau ou de la nourriture, toutefois le goût peut être désagréable. Les comprimés de Saquinavir de 500 mg ne peuvent pas être coupés ni écrasés.

PRÉCAUTION : il est recommandé d'éviter toute consommation excessive ou chronique d'alcool. L'alcool peut augmenter le risque d'hépatotoxicité. Les comprimés de 500 mg de Saquinavir contiennent du lactose comme ingrédient non médicinal.

INTERACTION : le Saquinavir peut interagir avec plusieurs médicaments. Consulter des guides d'interaction actualisés.

L'utilisation concomitante du Saquinavir et des inhibiteurs de la phosphodiesterase peut présenter un certain danger. Utiliser avec précaution : doses maximales de 25 mg de Sildénafil en 48 heures, 10 mg de Tadalafil en 72 heures, 2,5 mg de Vardénafil aux 72 heures.

ENTREPOSAGE : conserver le Saquinavir entre 15-30 °C (59-86 °F) dans un endroit sec, à l'abri de la lumière et hors de la portée des enfants. Lorsque la Rifampicine est associée au Saquinavir/Ritonavir, on a observé un risque important d'augmentation des enzymes hépatiques de grade 4. Cette association est à éviter.

Sites Web d'information supplémentaire sur la résistance et les interactions médicamenteuses : consultez la section référence de ce guide, page 134.

Grossesse et allaitement

- Catégorie selon la FDA : B
- Le passage au niveau placentaire est minimal chez l'humain (ratio de Saquinavir nouveau-né : mère).
- Le Saquinavir, associé au Ritonavir, est un antirétroviral de la classe des inhibiteurs de la protéase virale recommandable chez la femme enceinte.
- On ne sait pas si le Saquinavir est excrété dans le lait maternel. L'allaitement n'est pas recommandé chez la femme infectée par le VIH.
- Demander aux patientes enceintes ou qui désirent le devenir de consulter un médecin si elles prennent du Saquinavir.
- Registre d'exposition aux antirétroviraux pendant la grossesse : 1 800 258-4263 ou www.APRRegistry.com.

Tipranavir (TPV) Aptivus^{MD}



Capsule : 250 mg
Solution orale : 100 mg/mL

BOEHRINGER INGELHEIM

Coût excluant les honoraires professionnels :
environ 100 \$/mois (8,25 \$/capsule)

Posologie

POSOLOGIE ADULTE

TPV 500 + RTV 200

2 capsules à 250 mg TPV BID + 2 co à 100 mg RTV BID
avec nourriture.

Total / jour : 8 capsules et co

EN ASSOCIATION AVEC

ÉFAVIRENZ (SUSTIVA^{MD}) ET RITONAVIR (NORVIR^{MD})

TPV 500 + RTV 200 + EFV 600

2 capsules à 250 mg TPV BID + 2 co à 100 mg RTV BID avec nourriture +
1 co à 600 mg EFV DIE

Total/jour : 9 capsules et co

NÉVIRAPINE (VIRAMUNE^{MD}) + RITONAVIR (NORVIR^{MD})

TPV 500 + RTV 200 + NVP 200

2 capsules à 250 mg TPV BID + 2 co à 100 mg RTV BID +
1 co à 200 mg NVP BID avec nourriture.

Total/jour : 10 capsules et co



Posologie

POSOLOGIE PÉDIATRIQUE

2 à 18 ANS

TPV 14 mg/Kg + RTV 6 mg/Kg ou TPV 375 mg/m² + RTV 150 mg/m² BID
(max : TPV 500 mg + RTV 200 mg)

Pour les enfants qui développent une intolérance ou de la toxicité

TPV 12 mg /Kg + RTV 5 mg/Kg ou TPV 290 mg/m² + RTV 115 mg/m² BID.

La diminution de la dose n'est pas recommandée chez un patient résistant à plusieurs inhibiteurs de protéase. Pour une dose de 14 mg/kg, la solution orale contient 16 u.i/kg en vitamine E.

POSOLOGIE AJUSTÉE

A. INSUFFISANCE RÉNALE

Aucun ajustement posologique n'est recommandé en présence d'insuffisance rénale.

B. INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients avec une insuffisance hépatique légère (Child Pugh grade A). Utiliser avec précaution.

Le Tipranavir est contre-indiqué chez les patients avec une insuffisance hépatique de sévère à modérée (Child Pugh grades B et C).



Effets indésirables

EFFETS GASTRO-INTESTINAUX : diarrhée (11 %), nausées (7 %) / vomissements (3 %), douleurs abdominales (3 %), flatulences, diminution de l'appétit.

EFFETS MÉTABOLIQUES : augmentation des triglycérides (grades 3-4) et du cholestérol (3,3 %), augmentation triglycérides de grade (3-4) \approx 30 %. Hyperglycémie et lipodystrophie possibles.

EFFETS HÉPATIQUES : augmentation des enzymes hépatiques (18-24 %) et cas d'hépatite et de décompensation hépatique parfois létales ont été rapportés. Les enzymes hépatiques doivent être surveillées au début et régulièrement par la suite. Il s'agissait généralement de patients au stade avancé d'infection par le VIH recevant de nombreux médicaments en association. Un lien causal avec le Tipranavir/Ritonavir n'a pas pu être établi. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre le Tipranavir/Ritonavir à des patients présentant des anomalies des enzymes hépatiques ou des antécédents d'hépatite. Ces patients, en particulier ceux présentant une hépatite B ou C concomitante ou une autre forme d'insuffisance hépatique légère, devraient subir des épreuves de la fonction hépatique avant que le traitement soit instauré, et à des intervalles réguliers et fréquents durant le traitement. Il est recommandé d'éviter toute consommation excessive ou chronique d'alcool. L'alcool augmente le risque d'hépatotoxicité. Les patients présentant des signes ou des symptômes d'hépatite devraient cesser de prendre le Tipranavir/Ritonavir et consulter un médecin. Le Tipranavir est contre-indiqué chez les patients avec une insuffisance hépatique de modérée à grave (Child-Pugh B et C).

EFFETS DERMATOLOGIQUES : éruptions cutanées (8-14 % et grades 2-4 : 2 %). Chez les sujets sains l'incidence d'éruptions cutanées a augmenté à 33 % notamment chez les femmes qui prenaient des contraceptifs oraux avec œstrogènes. Le Tipranavir a une moitié sulfamidée. Contrairement au Darunavir et au Fosamprénavir, le Tipranavir est un antirétroviral sans groupe arylamine sulfonamide. Le risque de réaction croisée avec les médicaments avec un groupe arylamine sulfonamide est théorique. La monographie mentionne toutefois d'être prudent chez les patients connus allergiques aux sulfamidés.

EFFETS GÉNÉRAUX : fatigue (4 %), céphalée (3 %), fièvre (5 %).

EFFETS HÉMATOLOGIQUES : l'utilisation des inhibiteurs de la protéase virale a été associée à un risque augmenté de saignement chez les patients hémophiles. Tipranavir a été associé à des cas d'hémorragie intracrânienne. Dans une étude clinique chez des patients recevant du Tipranavir, 14 cas d'hémorragie intracrânienne ont été rapportés, incluant 8 mortalités. Les hémorragies sont survenues en moyenne 525 jours après le début de la prise du Tipranavir. Plusieurs de ces patients avaient d'autres conditions médicales (lésions au niveau du SNC, traumatisme crânien, neurochirurgie, coagulopathie, hypertension ou abus d'alcool) ou recevaient d'autres médicaments en concomitance, y compris des agents anticoagulants ou antiplaquettaires incluant la vitamine E qui ont pu causer ou contribuer à ces événements. Le Tipranavir/Ritonavir doit donc être utilisé avec précaution chez les patients à risque élevé de saignements à la suite d'un traumatisme, d'une chirurgie ou d'autres conditions médicales, ou recevant des médicaments pouvant augmenter les risques de saignements, y compris les agents anti-plaquettaires ou les anticoagulants. En présence d'une hémorragie intracrânienne, cesser rapidement le Tipranavir et commencer les soins de soutien.

Signalement des effets indésirables à Santé Canada

Téléphone : 1 866 234-2345 | Télécopieur : 1 866 678-6789

Courrier électronique : cadrm@hc-sc.gc.ca



Pharmacocinétique

Notes

BIODISPONIBILITÉ ORALE

Non disponible

DEMI-VIE D'ÉLIMINATION (T_{1/2})

6 heures avec Ritonavir

T_{1/2} VIE INTRACELLULAIRE

6 heures (dose unique)

MÉTABOLISME

3A4 (majeurs)

Inhibiteur : 3A4 et 2D6 (puissant)

P-gp

Inducteur : 3A4 (puissant)

2C19, 2C9 et 1A2 (faibles) UGT

Avec l'association Tipranavir et Ritonavir, on peut avoir un effet d'inhibition et d'induction. L'effet net est

souvent une inhibition mais cela dépend du substrat.

TRANSPORTEURS

Substrat : P-gp

Inhibiteur : OATP2B1

ÉLIMINATION

Urines : 4 %, principalement sous forme inchangée

Fèces : 82 %

LIAISON PROTÉINES

99,9 %

PÉNÉTRATION DANS LE LCR*

Score de pénétration (selon

Letendre 2010) = 1

*LCR : liquide céphalorachidien

ADMINISTRATION : le Tipranavir, administré avec le Ritonavir, doit être pris de préférence avec de la nourriture afin de diminuer les effets gastro-intestinaux. La nourriture riche en lipides (868 Kcal, 53 % provenant des gras, 31 % provenant des glucides) permet d'augmenter sa biodisponibilité.

La capsule de Tipranavir doit être avalée en entier : ne pas la croquer, ni l'écraser ni la mastiquer.

Le Tipranavir doit être pris en même temps que le Ritonavir afin d'obtenir l'effet maximal de cette association.

PRÉCAUTION : pour une dose de 14 mg/kg, la solution orale contient 16 u.i/kg de vitamine E.

INTERACTIONS : on observe une diminution de 25 % de la SSC du Tipranavir lorsqu'il est associé avec 20 mL d'antiacide liquide à base d'aluminium et de magnésium. Séparer l'administration du Tipranavir et des antiacides d'au moins 2 heures. Les capsules de Tipranavir contiennent de l'alcool.

L'utilisation concomitante du Tipranavir et des inhibiteurs de la phosphodiesterase peut présenter un certain danger. Utiliser avec précaution : doses maximales de 25 mg de Sildénafil en 48 heures, 10 mg de Tadalafil en 72 heures, 2,5 mg de Vardénafil aux 72 heures.

Le Tipranavir peut interagir avec plusieurs médicaments. Consulter des guides d'interaction actualisés.

ENTREPOSAGE : les capsules de Tipranavir doivent être conservées au réfrigérateur, à 2-8 °C (36-46 °F). Elles peuvent également être conservées hors du frigo si la température est inférieure à 25 °C (77 °F) et que le patient ne les conserve pas plus de 60 jours à cette température. Garder hors de la portée des enfants. La solution orale doit être conservée à la température de la pièce. Elle ne doit pas être réfrigérée.

Sites Web d'information supplémentaire sur la résistance et les interactions médicamenteuses : consultez la section référence de ce guide, page 134.

Grossesse et allaitement

- Catégorie selon la FDA : C
- L'effet du Tipranavir chez la femme enceinte n'est pas encore connu.
- Le Tipranavir ne devrait être utilisé durant la grossesse que si les bienfaits prévus surpassent les risques possibles pour le fœtus.
- L'allaitement n'est pas recommandé chez la femme infectée par le VIH.
- Demander aux patientes enceintes ou qui désirent l'être de consulter un médecin si elles prennent du Tipranavir.
- Registre d'exposition aux antirétroviraux pendant la grossesse : 1 800 258-4263 ou www.APRegistry.com.

Enfuvirtide (EFV, T20) Fuzeon^{MC}



108 mg/vial unidose

HOFFMANN-LA ROCHE

Coût excluant les honoraires professionnels :
2385,60 \$/mois (39,76 \$/vial)

Posologie

POSOLOGIE ADULTE

90 mg (1 ml) BID sous-cutanée à un angle de 45° sur le côté ou l'arrière du bras, l'abdomen ou la partie externe des cuisses. L'injection doit être donnée à un site différent du précédent et exempt de réaction visible. L'injection ne doit pas être donnée aux endroits où un frottement risque de provoquer une irritation, comme la taille ou la partie interne des cuisses. Éviter aussi les 2 à 3 cm autour du nombril.

POSOLOGIE AJUSTÉE

A. INSUFFISANCE RÉNALE

Aucun ajustement de dose n'est recommandé.

B. INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Aucun ajustement posologique en présence d'insuffisance hépatique. Utiliser avec précaution.

POSOLOGIE PÉDIATRIQUE

≥ 6 ans à 16 ans

2 mg/kg BID jusqu'à concurrence de 90 mg BID



Pharmacocinétique

DEMI-VIE D'ÉLIMINATION (T_{1/2})

3,8 heures

T_{1/2} VIE INTRACELLULAIRE

12-26 heures

MÉTABOLISME

Scission de la molécule en ses acides aminés consécutifs qui sont recyclés dans le réservoir corporel

PÉNÉTRATION DANS LE LCR*

Score de pénétration (selon Letendre 2010) = 1

*LCR : liquide céphalorachidien

Effets indésirables

RÉACTIONS AUX SITES D'INJECTION (98 % DES PATIENTS) : douleur ou malaise (96 %), induration (90 %), érythème (91%), nodules et kystes (80 %), prurit (65 %), ecchymoses (52 %). Ces réactions peuvent apparaître la première semaine de traitement. La durée de la réaction à un site donné est habituellement moins de 7 jours mais elle peut persister 14 jours ou plus. Recommander de changer de site d'injection à chaque dose et de suivre le guide d'injection fourni par la compagnie pour éviter le risque d'infection au site d'injection. Aviser le patient d'appeler le médecin s'il y a des signes d'infection, comme un écoulement, une sensation de chaleur, une enflure, une rougeur ou une douleur intense au point d'injection qui limitent ses activités ou nécessitent des analgésiques et si les réactions aux points d'injection ne disparaissent pas après 7 à 10 jours.

EFFETS GÉNÉRAUX : douleurs et engourdissements au niveau des pieds ou des jambes (9 %), insomnie (11 %), diminution de l'appétit (6 %), faiblesse (6 %), douleurs musculaires (5 %), constipation (4 %).

RÉACTION ALLERGIQUES (RARE < 1 %) : difficulté à respirer, fièvre accompagnée de nausées et de vomissements, éruption cutanée, sang dans l'urine, enflure des pieds, hypotension ou élévation des transaminases sériques. Enseigner aux patients à consulter immédiatement un médecin si ces symptômes se présentent. Le « Rechallenge » n'est pas recommandé.

Grossesse et allaitement

- Catégorie selon la FDA : B
- L'effet de l'Enfuvirtide chez la femme enceinte n'est pas encore connu.
- L'allaitement n'est pas recommandé chez la femme infectée par le VIH.
- Demander aux patientes enceintes ou qui désirent le devenir de consulter un médecin si elles prennent de l'Enfuvirtide.
- Registre d'exposition aux antirétroviraux pendant la grossesse : 1 800 258-4263 ou www.APRegistry.com



Notes

La fiole d'Enfuvirtide doit être reconstituée avec 1,1 ml d'eau stérile pour injection. Une fois l'eau ajoutée, la fiole doit être tapotée doucement pendant 10 secondes et ensuite déposée jusqu'à la dissolution complète de la poudre, ce qui peut prendre jusqu'à 45 minutes (moyenne de 20 minutes). Avant de prélever la solution, il faut inspecter visuellement la fiole pour s'assurer que le contenu est entièrement dissous et que la solution est limpide, incolore et exempte de bulles ou de particule.

Voici quelques conseils à donner aux patients qui utilisent l'Enfuvirtide afin de diminuer les effets indésirables :

Avant l'injection :

- Prendre un analgésique oral pour diminuer l'inconfort.
- Appliquer un sac de glace au site d'injection afin d'anesthésier la région s'il y a des douleurs lors de l'administration.
- Trouver un endroit calme, se détendre et prendre son temps pour l'injection.

L'injection :

- Injecter lentement (20-30 secondes).
- L'angle d'injection, qui est habituellement de 45°, peut être un peu plus grand pour les patients qui n'ont pas assez de tissus adipeux.
- Utiliser la méthode de l'horloge (alternance des sites dans le sens horaire) ou tenir un journal afin de ne pas s'injecter deux fois de suite au même site.

Après l'injection :

- Masser doucement quelques minutes.
- La calamine ou l'aloès peuvent être utilisés afin de diminuer la rougeur et le prurit.
- Appliquer une compresse d'eau chaude au site d'injection peut aider à diminuer la réaction.
- Porter des vêtements amples afin d'éviter la friction aux sites d'injection.

Enseigner aux patients les symptômes des réactions au point d'injection et quand communiquer avec leur professionnel de la santé.

La fiole non reconstituée d'Enfuvirtide doit être conservée entre 15 et 30° C ou 59 et 86° F. La fiole d'Enfuvirtide ne contient aucun agent de conservation. Le produit reconstitué et gardé dans la fiole originale est stable 24 heures au réfrigérateur (2-8° C ou 36-46° F). La solution reconstituée réfrigérée doit être amenée à la température ambiante avant d'être injectée, et il faut inspecter de nouveau la fiole pour s'assurer que le contenu est entièrement dissous. La solution restante dans la fiole doit être jetée. Aucune interaction significative n'est observée avec l'Enfuvirtide.

Sites Web d'information supplémentaire sur la résistance et les interactions médicamenteuses : consultez la section référence de ce guide, page 134.

Maraviroc (Celsentri^{MC})



Comprimés : 150 mg et 300 mg

ViiV HEALTHCARE

Coût excluant les honoraires professionnels :
990.00 \$/mois (16,50 \$/co de 300 mg)

Posologie

POSOLOGIE ADULTE ET ADOLESCENT DE PLUS DE 16 ANS

La dose sera ajustée en présence d'inhibiteurs ou d'inducteurs du CYP 3A4.

DOSE	MÉDICATION CONCOMITANTE
150 mg BID avec ou sans nourriture	En présences d'inhibiteurs puissants du CYP 3A4 : <ul style="list-style-type: none"> · Inhibiteurs de la protéase virale sauf Tipranavir (Aptivus^{MD})/r · Clarithromycine (Biaxin^{MD}), Télithromycine (Ketek^{MD}) · Kétoconazole (Nizoral), Itraconazole (Sporanox^{MD})
600 mg BID avec ou sans nourriture	En présence d'inducteurs du CYP 3A4* : <ul style="list-style-type: none"> · Éfavirenz (Sustiva^{MD}), Étravirine (Intelence^{MC}) · Rifampicine · Carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital <p>* Si ces inducteurs sont accompagnés d'un inhibiteur, la dose de Maraviroc sera de 150 mg BID.</p>
300 mg BID avec ou sans nourriture	Dose standard en l'absence d'inhibiteurs puissants et d'inducteurs du CYP 3A4 ou en présence de : <ul style="list-style-type: none"> · Tipranavir (Aptivus^{MD})/r · Névirapine (Viramune^{MD}) · Rifabutine (Mycobutin^{MD})

POSOLOGIE HORS MONOGRAPHIE

Le Maraviroc peut être pris avec ou sans nourriture.

NB. : Il faut confirmer le tropisme CCR5 avant d'entreprendre le traitement avec le Maraviroc. Le Maraviroc n'est pas recommandé chez les patients infectés par le VIH-1 à tropisme double/mixte ou à tropisme CXCR4, car le Maraviroc ne s'est pas révélé efficace dans ces cas-là.

NB.: Le tropisme CCR5 doit être effectué moins de 6 semaines avant d'initier le Maraviroc ou lorsque l'on suspecte un échec à la thérapie antirétrovirale chez un patient qui prend le Maraviroc.

POSOLOGIE PÉDIATRIQUE

La pharmacocinétique, l'innocuité et l'efficacité du Maraviroc n'ont pas été établies chez les enfants de < 16 ans.

POSOLOGIE AJUSTÉE

A. INSUFFISANCE RÉNALE

Les patients avec insuffisance rénale sont à risque d'évènements cardiovasculaires indésirables reliés au risque d'hypotension orthostatique fréquente avec une forte dose de Maraviroc.



Posologie

En l'absence d'inhibiteurs métaboliques, la clairance rénale du Maraviroc représente moins de 25% de sa clairance totale. En présence d'inhibiteurs du CYP 3A4, la clairance rénale peut représenter 70% de sa clairance totale, de sorte qu'une altération de la fonction rénale pourrait entraîner une exposition accrue au Maraviroc.

	Clairance de la créatinine		
	50-80 mL/min	30-50 mL/min	< 30 mL/min
Présence d'inhibiteur puissant du CYP 3A4	150 mg aux 12 heures		Contre-indiqué
Présence d'inducteur puissant du CYP 3A4	600 mg aux 12 heures		Non recommandé
Absence d'inhibiteur ou d'inducteur du CYP3A4	300 mg aux 12 heures *		

* Diminuer la dose de Maraviroc à 150 mg BID chez les patients connus insuffisants rénaux et qui présentent de l'hypotension orthostatique avec le Maraviroc 300 mg BID.

Les patients avec une clairance rénale < 30 mL/min devraient recevoir le Maraviroc et un inhibiteur du CYP 3A4 seulement si les bénéfices surpassent les risques.

B. INSUFFISANCE HÉPATIQUE

La concentration de Maraviroc peut probablement augmenter en présence d'une insuffisance hépatique. Aucun ajustement de dose n'est recommandé à ce jour.



Pharmacocinétique

Grossesse et allaitement

BIODISPONIBILITÉ

33 % pour la dose de 300 mg.
L'administration du Maraviroc avec de la nourriture riche en lipides diminue la biodisponibilité de 33 %.

MÉTABOLISME

Substrat : 3A4 (majeur), OATP1B1
Inducteur du transporteur
P-gp

TRANSPORTEURS

Substrat : P-gp

T_{MAX}

0,5 - 4 heures

LIAISON AUX PROTÉINES

76 %

DEMI-VIE D'ÉLIMINATION (T_{1/2})

14-18 heures

ÉLIMINATION

Urine : 20 % dont 8 % sous forme inchangée
En présence d'un inhibiteur du CYP 3A4, la clairance rénale du maraviroc augmenterait à 70 %.

Fèces : 76 % dont 25 % sous forme inchangée

PÉNÉTRATION DANS LE LCR*

Score de pénétration (Selon Letendre 2010) = 3

*LCR : liquide céphalorachidien

- L'administration de doses significativement supérieures aux doses cliniques maximales recommandées ne présente pas de toxicité apparente pour la reproduction chez les rats et les lapins.
- Par contre, à la suite de l'ingestion orale chez des rates en lactation, le Maraviroc est sécrété dans le lait, d'où la possibilité qu'il soit aussi sécrété dans le lait maternel. De plus, afin de diminuer la transmission du VIH, l'allaitement n'est pas recommandé chez la femme infectée par le VIH.
- Selon les données existantes et à cause de l'absence d'études portant sur les effets de ce médicament chez les femmes enceintes ou qui allaitent, il est impossible de se prononcer sur l'innocuité du Maraviroc pendant la grossesse et l'allaitement. Le Maraviroc devrait être administré aux femmes enceintes seulement si les bienfaits l'emportent sur les risques pour le fœtus.
- Registre d'exposition aux antirétroviraux pendant la grossesse : 1 800 258-4263 ou www.APRegistry.com ou le service de l'Innocuité des médicaments de ViiV Soins de santé ULC (1-877-393-8448).



Effets indésirables

Généralement bien toléré.

EFFETS GASTRO-INTESTINAUX : nausées, diarrhée, flatulences

Étude MERIT 48 et 96 semaines				
Maraviroc comparé à l'Éfavirenz chez les patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux. Incidence de 5 % et plus.				
	48 semaines		96 semaines	
	Maraviroc	Éfavirenz	Maraviroc	Éfavirenz
Nausées	11 %	13 %	13 %	10 %
Diarrhée	7 %	11 %	5 %	7 %
Flatulences	6 %	0 %	3 %	2 %

AUTRES EFFETS : effets nasopharyngés, diarrhée, hypotension orthostatique, étourdissements, vision trouble et congestion nasale.

EFFETS SUR LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL :

Étude MERIT 48 semaines et 96 semaines				
Maraviroc comparé à l'Éfavirenz chez les patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux. Incidence de 5 % et plus.				
	48 semaines		96 semaines	
	Maraviroc	Éfavirenz	Maraviroc	Éfavirenz
Céphalées	9 %	13 %	8 %	9 %
Étourdissements	8 %	11 %	8,4 %	7 %
Insomnie	7 %	0 %	4 %	5 %
Rêves étranges	6 %	18 %	Non disponible	Non disponible

EFFETS HÉPATIQUES :

Étude MOTIVATE (48 semaines)		
Maraviroc ou Placebo régime optimisé chez les patients expérimentés à la thérapie antirétrovirale (Grades 3-4) > 5 x LSN		
	Maraviroc + régime optimisé	Placebo + régime optimisé
AST	4,8 %	2,9 %
ALT	2,6 %	3,4 %

Étude MOTIVATE 48 et 96 semaines				
Maraviroc ou placebo combinés à un régime optimisé chez des patients expérimentés aux antirétroviraux				
Effets sur la fonction hépatique sans regard aux valeurs de base.				
	48 semaines		96 semaines	
	Maraviroc	Placebo	Maraviroc	Placebo
AST > 3 x LSN	10 %	8 %	11 %	9 %
ALT > 3 x LSN	7 %	7 %	9 %	7 %
Bilirubine Total	16 %	16 %	17 %	15 %

EFFETS DERMATOLOGIQUES :

Étude MOTIVATE (48 semaines)		
Maraviroc ou Placebo régime optimisé chez les patients expérimentés à la thérapie antirétrovirale		
	Maraviroc + régime optimisé	Placebo + régime optimisé
Éruption cutanée	10,8 %	5,3 %
Prurit	3,8 %	1,9 %
Érythème	2,3 %	1,0 %



Effets indésirables

PATIENTS EXPÉRIMENTÉS À LA THÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE : dans les études chez les patients expérimentés à la thérapie antirétrovirale (Motivate 1 et 2), les patients sous Maraviroc associé à un régime optimisé n'ont pas eu beaucoup plus d'effets indésirables que les patients sous placebo avec régime optimisé.

Dans ces deux études environ 50% des patients traités par le Maraviroc ont signalé au moins une manifestation indésirable liée au traitement. Les effets les plus fréquents ont été la diarrhée, les nausées et les céphalées. Les plus fréquentes manifestations indésirables de grade 3 ou 4 chez les patients recevant du Maraviroc concernaient les résultats d'analyse de la fonction hépatique (5,16%) et les troubles fébriles (2,58%). Le taux d'arrêt dû aux effets indésirables a été de 4,5 % pour les sujets avec Maraviroc et de 5,3 % pour les sujets recevant le placebo.

PATIENTS N'AYANT JAMAIS REÇU D'ANTIRÉTROVIRAUX : le Maraviroc a été comparé à l'Éfavirenz (rf. étude MERIT). Dans cette étude, les patients sous Éfavirenz ont présenté plus d'effets indésirables de grades 3 et 4 et ils ont cessé plus fréquemment la thérapie en raison d'effets indésirables.

SYSTÈME IMMUNITAIRE : il a été soulevé que l'effet antagoniste du Maraviroc sur le corécepteur CCR5 peut altérer la fonction immunitaire et potentiellement augmenter le risque d'infections et/ou de cancers.

Par contre, les études actuelles de phase III n'ont pas permis d'observer une augmentation de la fréquence de cancer chez les patients traités par Maraviroc. Un suivi de longue durée est nécessaire afin de déterminer si le Maraviroc augmente le risque de cancer.

EFFETS HÉPATIQUES ET RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ : des cas de toxicité hépatique ont été rapportés. Une réaction allergique, y compris une éruption

cutanée prurigineuse, une éosinophilie ou une augmentation des IgE, peut survenir avant le développement de l'hépatotoxicité. Les patients avec signes et symptômes d'hépatite aiguë ou développant une réaction allergique doivent être évalués immédiatement et, si nécessaire, le Maraviroc doit être cessé. L'arrêt doit être envisagé en présence d'augmentation des transaminases hépatiques combinée à une éruption cutanée ou à des signes et symptômes systémiques d'hypersensibilité (éosinophilie/augmentation de IgE/éruption prurigineuse).

Des cas d'hépatite ont été rapportés chez les patients expérimentés aux antirétroviraux chez les patients qui prennent du Maraviroc comparé au placebo. Par contre, on n'observe pas d'augmentation des enzymes hépatiques de grades 3-4 chez les patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux. L'incidence d'effets hépatiques et l'augmentation des enzymes hépatiques de grades 3-4 étaient similaires chez les sujets prenant le Maraviroc comparé à ceux prenant l'Éfavirenz.

Le Maraviroc doit être utilisé avec prudence chez les patients co-infectés avec l'hépatite B et C. S'il y a évidence d'une altération de la fonction hépatique, une interruption ou l'arrêt du Maraviroc doit être envisagée.

EFFETS CARDIOVASCULAIRES : le Maraviroc doit être utilisé avec prudence chez les patients avec histoire de maladie cardiovasculaire ou ayant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire. Des cas d'ischémie cardiaque et d'infarctus du myocarde ont été rapportés chez 11 sujets (1,3 %) recevant le Maraviroc dans les études de phase 3 (patients expérimentés aux antirétroviraux). Ces événements sont survenus chez des sujets avec infarctus antérieurs ou facteurs de risque de maladies cardiaques préexistants. Ces facteurs sont confondants et rendent difficile le lien de causalité avec le Maraviroc. Chez les patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux (Étude Merit) ont observé 0,8 % (3 sujets) d'infarctus du myocarde par rapport à 1,4 % (5 sujets) dans le groupe de patients qui recevaient l'Éfavirenz.



Notes

ADMINISTRATION : le Maraviroc peut être donné avec ou sans nourriture. La dose doit être ajustée selon la présence d'inhibiteurs ou inducteurs du CYP 3A4.

PROPRIÉTÉ ET EFFICACITÉ : le Maraviroc est un antagoniste sélectif du corécepteur à chémokines CCR5 pour les souches de VIH-1 à tropisme R5 exclusivement. Lors du processus de pénétration virale dans les lymphocytes T à récepteur CD4, la glycoprotéine de l'enveloppe du virion, la gp120, se lie avec les récepteurs de surface CD4 de la cellule hôte, ainsi qu'avec deux corécepteurs possibles (CCR5 et/ou CXCR4). Cette liaison provoque un changement structurel facilitant la fusion des membranes virales et cellulaires. Par liaison allostérique, l'antagoniste du corécepteur CCR5 induit donc un changement de conformation dudit récepteur faisant en sorte que le virus ne peut désormais s'y lier, empêchant ainsi le processus de fusion.

La plupart des souches du VIH ont recours au corécepteur CCR5 pour entrer dans la cellule. Toutefois, certaines souches utilisent le corécepteur CXCR4, tandis que d'autres utilisent les deux à la fois. Les inhibiteurs du CCR5 ne fonctionnent que pour les patients dont le virus utilise le CCR5. Lors de la primo-infection par le VIH (première année de l'infection), le virus semble préférer majoritairement le corécepteur CCR5. Mais au fil du temps, les virus développent une autre affinité, cette fois-ci, pour le CXCR4. Ainsi, 50 % des personnes infectées par le VIH développent éventuellement des virus qui utilisent les deux corécepteurs, tandis que 50 % des personnes continuent de produire des virus qui utilisent exclusivement le CCR5. Afin de déterminer le tropisme du VIH vis-à-vis des corécepteurs et donc de mieux cibler les patients, un dosage biologique s'avère nécessaire. En conclusion, ces médicaments ne sont efficaces ni pour les patients porteurs de virus qui utilisent le corécepteur CXCR4 (virus à tropisme X4) ni pour les patients qui utilisent les deux corécepteurs à la fois (virus à tropisme double ou mixte).

PRÉCAUTION : les patients avec insuffisance rénale sont à risque d'évènements cardiovasculaires indésirables reliés au risque d'hypotension orthostatique fréquent avec une forte dose de Maraviroc. Diminuer la dose de Maraviroc à 150 mg BID chez les patients connus insuffisants rénaux et qui présentent de l'hypotension orthostatique avec le Maraviroc 300 mg BID.

ENTREPOSAGE : conserver les comprimés de Maraviroc entre 15-30° C (59-86° F) dans un endroit sec, à l'abri de la lumière et hors de la portée des enfants.

Sites Web d'information supplémentaire sur la résistance et les interactions médicamenteuses : consultez la section référence de ce guide, page 134.

Raltégravir (Isentress^{MD})



Comprimés : 400 mg

MERCK FROSST

Coût excluant les honoraires professionnels :
690,00 \$/mois (11,50 \$/co de 400 mg)

Posologie

Pharmacocinétique

POSOLOGIE PÉDIATRIQUE

Aucune donnée actuellement disponible pour les enfants et adolescents de moins de 16 ans.

POSOLOGIE ADULTE (> 16 ANS)

400 mg po BID avec ou sans nourriture

POSOLOGIE AJUSTÉE

A. INSUFFISANCE RÉNALE

Il n'y a pas de différence pharmacocinétique cliniquement significative entre les patients avec insuffisance rénale grave et les sujets sains. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire en présence d'insuffisance rénale.

Hémodialyse

La concentration du Raltégravir est peu influencée par l'hémodialyse. Aucun ajustement nécessaire chez les patients sous hémodialyse.

B. INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Il n'y a pas de différence pharmacocinétique entre les patients avec une insuffisance hépatique modérée et les sujets sains. Le Raltégravir n'a pas été étudié chez les sujets avec insuffisance hépatique grave. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée.

BIODISPONIBILITÉ ORALE

L'absorption du Raltégravir est rapide et la biodisponibilité approche 32 %. Différents types de repas peuvent affecter la cinétique du Raltégravir mais aucune de ces variations ne semble avoir une signification clinique.

Le Raltégravir peut être administré avec ou sans nourriture.

MÉTABOLISME

Substrat : uridine diphosphate glucuronosyl transférase UGT1A1

TRANSPORTEURS

Substrat : P-gp, OAT1

Inhibiteur : P-gp (faible)

T_{MAX}

3 heures, lorsqu'administré à jeun.

DEMI-VIE D'ÉLIMINATION (T_{1/2})

Biphasique.

Phase 1 : 1 heure

Phase 2 : 9 heures

LIAISON AUX PROTÉINES

83 %

EXCRÉTION RÉNALE

Urine : 32 % dont 9 % sous forme inchangée

Fèces : 51 % sous forme inchangée

PÉNÉTRATION DANS LE LCR*

Score de pénétration (selon Letendre 2010) = 3

*LCR : liquide céphalorachidien



Effets indésirables

Le Raltégravir est un médicament reconnu pour être habituellement très bien toléré.

Dans l'étude BENCHMRK (Raltégravir associé à un régime optimisé chez des patients expérimentés à la thérapie antirétrovirale), les effets indésirables qui sont survenus chez plus de 10 % des patients sont : nausées, céphalées, diarrhée et fièvre. Une augmentation de la créatinine kinase et de la rhabdomyolyse a également été rapportée.

Dans l'étude STARTMRK comparant le Raltégravir à l'Éfavirenz chez des patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux, on a observé à 96 semaines plus d'effets indésirables reliés au traitement avec l'Éfavirenz (47,0 %) comparé au Raltégravir (78,0 %) $p < 0.001$. Les effets survenus chez plus de 10 % des patients pour l'un ou l'autre des deux médicaments ont été la diarrhée, la nausée, la fatigue, la fièvre, les étourdissements, les céphalées, l'insomnie, les rêves anormaux, la toux et les éruptions cutanées. Sauf pour la toux, la fièvre et l'insomnie, les effets indésirables ont été plus fréquents avec l'Éfavirenz comparé au Raltégravir. Pour le système nerveux central, on a observé 28,8 % d'effet cumulatif avec le Raltégravir comparé à 60,6 % avec l'Éfavirenz ($p < 0.001$). Peu de nouveaux effets sur le système nerveux central sont apparus entre la 48 et 96 semaines de traitement.

ANOMALIES DE LABORATOIRE :

Étude STARTMRK (48 semaines) : Anomalies de laboratoire (Grades 3-4)	
Éfavirenz	Raltégravir
AST > 5x N : 2 %	AST > 5x N : 2 %
ALT > 5x N : 2 %	ALT > 5x N : 2 %
HB < 75 g/L : 1 %	HB < 75 g/L : 1 %
Neutrophiles < 750 cells/ μ L : 1 %	Neutrophiles < 750 cells/ μ L : 1 %

EFFETS MÉTABOLIQUES : dans l'étude STARTMRK, à 48 et 96 semaines, les effets sur le cholestérol total, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol et les TG étaient légèrement plus faibles avec le Raltégravir par rapport à l'Éfavirenz. Le changement des inhibiteurs de protéase virale pour le Raltégravir (étude SWITCHMRK) a contribué à diminuer les triglycérides, le cholestérol total et les LDL de 22,1 %, 11,2 % et 6,5 % respectivement sur une période de 48 semaines comparé aux sujets qui ont poursuivi leur inhibiteur de la protéase virale.

EFFETS HÉMATOLOGIQUES : des cas de thrombocytopénie ont été rapportés post-commercialisation du Raltégravir.

EFFETS MUSCULOSQUELETIQUES : dans les études cliniques, on a observé une possibilité d'augmentation de la créatinine kinase (CK) avec le Raltégravir. Des cas de rhabdomyolyse ont été observés post-commercialisation.

EFFETS SUR LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL : des cas de dépression, d'idées suicidaires et d'anxiété ont été rapportés post-commercialisation du Raltégravir.

EFFETS HÉPATIQUES : une analyse rétrospective de 218 patients expérimentés aux antirétroviraux chez qui le Raltégravir a été suivi pendant 12 mois a démontré qu'on observe une augmentation de tous les grades d'enzymes hépatiques de 7 % chez les mono-infectés et 20 % chez les patients co-infectés (VIH /virus hépatite B ou C). Ce nombre est inférieur aux nombres habituellement observés avec les IP (3 % vs 19 %) et les INNTI (18 % vs 29 %).

EFFETS DERMATOLOGIQUES : cas de réactions cutanées rares mais sévères et d'hypersensibilité systémique ont été rapportés.

Signalement des effets indésirables à Santé Canada
Téléphone : 1 866 234-2345 | Télécopieur : 1 866 678-6789
Courrier électronique : cadrmr@hc-sc.gc.ca





ADMINISTRATION : le Raltégravir peut être pris avec ou sans nourriture.

PROPRIÉTÉ : le Raltégravir est un inhibiteur de l'intégrase du VIH. L'intégrase catalyse l'étape dite d'intégration du cycle réplcatif des agents infectieux (suite d'étapes critiques), ce qui a comme résultat d'intégrer l'ADN du VIH-1 dans le génome de la cellule hôte.

PRÉCAUTION : le Raltégravir est un antirétroviral avec une faible barrière génétique, il doit être utilisé avec une association d'antirétroviraux efficace. Les études SWITCHMRK, SPIRAL et ODIS ont démontré que le changement du Kaletra^{MD} ou d'un IP potentialisé au Ritonavir vers le Raltegravir était efficace et permettait d'améliorer le profil lipidique. Les études SWITCHMRK et ODIS ont également démontré que cette stratégie est sécuritaire si le patient a une combinaison d'antirétroviraux avec 3 agents pleinement actifs. En présence d'une thérapie antirétrovirale faible, c'est-à-dire avec des agents antirétroviraux peu actifs, le Raltégravir peut rapidement perdre son efficacité et le virus deviendra résistant à ce dernier. Le Raltégravir est un antirétroviral efficace et durable s'il est associé avec deux autres antirétroviraux pleinement actifs.

ENTREPOSAGE : conserver les comprimés de Raltégravir entre 15-30 °C (59-86 °F) dans un endroit sec, à l'abri de la lumière et hors de la portée des enfants.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : le Raltégravir est l'un des antirétroviraux avec le moins d'interactions médicamenteuses.

TOLÉRANCE : le Raltégravir est généralement très bien toléré. De plus, il semble avoir un impact faible sur les taux de cholestérol et de triglycérides.

Sites Web d'information supplémentaire sur la résistance et les interactions médicamenteuses : consultez la section référence de ce guide, page 134.

- L'administration de doses significativement supérieures aux doses cliniques maximales recommandées ne présente pas de toxicité apparente pour la reproduction chez les rats et les lapins.
- Le transfert transplacentaire a été observé chez le rat et le lapin.
- Après l'ingestion orale chez des rates et les lapines en lactation, le Raltégravir est sécrété dans le lait, d'où la possibilité qu'il soit aussi sécrété dans le lait maternel humain.
- De plus, afin de diminuer la transmission du VIH, l'allaitement n'est pas recommandé chez la femme infectée par le VIH.
- Selon les données existantes et en raison de l'absence d'études portant sur les effets de ce médicament chez les femmes enceintes ou qui allaitent, il est impossible de se prononcer sur l'innocuité du Raltégravir pendant la grossesse et l'allaitement. On ne connaît pas l'innocuité du Raltégravir chez la femme enceinte car aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été effectuée. Pour cette raison le Raltégravir n'est pas recommandé chez les femmes enceintes. Le Raltégravir ne devrait être administré chez une femme enceinte que si les bienfaits l'emportent sur les risques pour le fœtus.
- Registre d'exposition aux antirétroviraux pendant la grossesse :
1 800 258-4263 ou www.APRegistry.com

POUR DE L'INFORMATION SUPPLÉMENTAIRE SUR LA RÉSISTANCE ET LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, CONSULTEZ LES SITES SUIVANTS :

Résistance

- www.hivdb.stanford.edu
- www.hivresistanceweb.com
- www.vircolab.com
- www.iasusa.org
- www.frenchresistance.org

Lignes directrices

- www.aidsinfo.nih.gov
- www.hc-sc.gc.ca
- www.bhiva.org
- www.msss.gouv.qc.ca
- www.iasusa.org/pub

Interactions médicamenteuses

- www.guidetherapeutiquevih.com
- www.hivclinic.ca
- www.hiv-druginteractions.org
- www.hopkins-hivguide.org
- www.hivinsite.com (Drug interaction database)
- www.medscape.com/druginfo/druginterchecker
- www.clinicaloptions.com (Drug-drug interactions tool)

Pour joindre des professionnels spécialisés dans le domaine du VIH-SIDA au Québec

Programme national de mentorat sur le VIH-SIDA :

Téléphone : 514 282-9606 - Télécopieur : 514 282-9607

www.pnmvs.org

Consultation SIDA : 1 800 363-4814

POUR COMMANDER :

Le document est disponible à UHRESS-CHUM (Hôtel-Dieu)

Tél : 514 890-8148

Télec : 514 412-7234

www.guidetherapeutiquevih.com

