

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 **CRIXIVAN[®]**

gélules de sulfate d'indinavir

200 et 400 mg

(sous forme d'indinavir)

Inhibiteur de la protéase du VIH

MERCK FROSST CANADA LTÉE
16711, autoroute Transcanadienne
Kirkland QC H9H 3L1
Canada

www.merckfrosst.com

Numéro de la demande : 110356

1077-a,2,07

Date de révision :
le 13 février 2007

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	1
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	1
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	1
CONTRE-INDICATIONS.....	1
EFFETS INDÉSIRABLES.....	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	12
SURDOSAGE.....	13
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	14
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE.....	16
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	16
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	17
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	17
ÉTUDES CLINIQUES.....	17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	22
MICROBIOLOGIE.....	24
TOXICOLOGIE.....	25
BIBLIOGRAPHIE.....	26
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	27

CRIXIVAN®

gélules de sulfate d'indinavir

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ Teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Gélules à 200 mg et à 400 mg sous forme d'indinavir	<i>Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

CRIXIVAN® (sulfate d'indinavir) administré en association avec d'autres médicaments antirétroviraux est indiqué pour le traitement de l'infection par le VIH.

Les études cliniques menées chez des adultes ont montré qu'un traitement au moyen du sulfate d'indinavir :

- réduisait le risque d'évolution vers les maladies liées au SIDA ou la mort;
- entraînait une réduction durable du taux sérique d'ARN viral;
- entraînait une augmentation durable du nombre de cellules CD4+.

CONTRE-INDICATIONS

- CRIXIVAN® (sulfate d'indinavir) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité importante du point de vue clinique à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- L'administration concomitante de sulfate d'indinavir et de médicaments dont la clairance dépend fortement de l'isoenzyme CYP3A et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des réactions graves ou mettant la vie en danger, ou les deux, (p. ex. arythmies cardiaques, sédation prolongée) est contre-indiquée. Le tableau 1 présente une liste de ces médicaments.

Tableau 1
Médicaments contre-indiqués avec le sulfate d'indinavir

Classe thérapeutique	Médicaments de cette classe contre-indiqués avec le sulfate d'indinavir
Antiarythmiques	amiodarone
Dérivés de l'ergot	dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine
Régulateurs de la motilité gastro-intestinale	cisapride (n'est plus commercialisé au Canada)
Neuroleptiques	pimozide
Sédatifs/hypnotiques	alprazolam, midazolam, triazolam

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

L'administration concomitante de CRIXIVAN®, un inhibiteur du CYP3A4, avec des bloqueurs des canaux calciques, la trazodone et d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4 peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, ce qui pourrait accroître ou prolonger leur action thérapeutique et leurs effets indésirables.

Il existe un risque d'interactions entre le sulfate d'indinavir et d'autres substrats du cytochrome P₄₅₀ (CYP3A4) qui n'ont pas été évaluées dans les études (voir CONTRE-INDICATIONS – Tableau 1, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique).

Système endocrinien et métabolisme

Hyperglycémie

On a rapporté l'apparition d'un diabète sucré ou d'une hyperglycémie, ou l'exacerbation d'un diabète sucré préexistant, chez des personnes infectées par le VIH et traitées au moyen d'inhibiteurs de la protéase. Un grand nombre de ces cas ont été observés chez des patients présentant des affections ayant des symptômes confondants dont certaines nécessitaient un traitement avec des médicaments qui ont été reliés à l'apparition d'un diabète sucré ou d'une hyperglycémie. Pour certains patients, il a fallu instaurer ou modifier le traitement au moyen de l'insuline ou d'hypoglycémifiants oraux pour corriger ces épisodes. On a observé, dans certains cas, une acidocétose diabétique.

Dans la majorité des cas cependant, on n'a pas dû interrompre le traitement avec l'inhibiteur de la protéase alors que, dans certains cas, on a dû soit cesser définitivement le traitement soit l'interrompre temporairement. Chez certains patients, l'hyperglycémie a persisté après le retrait de l'inhibiteur de la protéase, que le diabète ait été ou non présent au départ. Un lien de causalité entre le traitement au moyen de l'inhibiteur de la protéase et ces épisodes n'a pas été établi.

Redistribution/Accumulation du tissu adipeux

On a observé une redistribution et une accumulation du tissu adipeux, par exemple une obésité facio-tronculaire, un empâtement de la nuque et de la région supérieure du dos (bosse de bison), une perte de tissu adipeux dans les membres, une augmentation mammaire, une émaciation faciale et une « apparence cushingoïde », chez les patients recevant un traitement antirétroviral. On ne connaît pas à l'heure actuelle le mécanisme et les conséquences à long terme de ces modifications. Un lien de causalité n'a pas été établi.

Appareil génito-urinaire

Lithiase rénale/Lithiase urinaire et néphrite tubulo-interstitielle

On a observé des cas de lithiase rénale/lithiase urinaire au cours du traitement avec CRIVAN® (sulfate d'indinavir) chez des adultes et des enfants. La fréquence cumulative de lithiase rénale est beaucoup plus élevée chez les enfants (29 %) que chez les adultes (9,8 %). La fréquence cumulative de lithiase rénale augmente parallèlement à l'exposition à CRIVAN®; cependant, le risque demeure relativement constant avec le temps. Chez certains patients, la lithiase rénale a été accompagnée d'un dysfonctionnement rénal ou d'une insuffisance rénale aiguë. Dans la majorité des cas, le dysfonctionnement rénal ou l'insuffisance rénale aiguë ont été réversibles. À l'apparition de signes et de symptômes d'une lithiase rénale, y compris une douleur au flanc en présence ou non d'hématurie (incluant une hématurie microscopique), on peut envisager d'interrompre temporairement le traitement (p. ex. 1 à 3 jours) pendant l'épisode aigu ou de cesser définitivement le traitement. **On recommande à tous les patients qui prennent du sulfate d'indinavir de s'hydrater adéquatement (au moins 1,5 litre par jour) (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Lithiase rénale/Lithiase urinaire et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).**

Au cours du suivi de postcommercialisation auprès de sujets traités au moyen d'indinavir, on a rapporté de rares cas de néphrite interstitielle accompagnée d'une calcification médullaire et d'une atrophie corticale chez des patients présentant une leucocyturie grave asymptomatique (> 100 cellules par champ à fort grossissement). Une leucocyturie grave asymptomatique pourrait être révélatrice de la présence d'une lésion rénale (p. ex. une néphrite tubulo-interstitielle) et nécessiter une évaluation plus poussée. Il peut être nécessaire de modifier la prise en charge de ces patients afin d'éviter l'aggravation de la lésion rénale. Le recours régulier à des analyses microscopiques de l'urine chez les patients recevant de l'indinavir pourrait contribuer à augmenter significativement l'innocuité du traitement.

Fonction hématologique

Hyperbilirubinémie

On a observé fréquemment une hyperbilirubinémie indirecte au cours du traitement au moyen de CRIVAN® (sulfate d'indinavir); par contre, cette réaction a été rarement reliée à une hausse des taux de transaminases sériques (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Cependant, en raison de la possibilité théorique chez l'humain d'une exacerbation de l'hyperbilirubinémie physiologique observée chez le nouveau-né, on doit user de prudence si l'on administre le sulfate d'indinavir à des femmes enceintes dans la période de l'accouchement (voir Femmes enceintes).

Anémie hémolytique

Une anémie hémolytique aiguë, mortelle dans certains cas, a été rapportée chez des patients traités au moyen de CRIVAN®. Lorsque le diagnostic est établi, il faut prendre les mesures thérapeutiques appropriées, y compris l'arrêt du traitement avec le sulfate d'indinavir.

Saignements chez les hémophiles

Une augmentation des saignements, y compris des hématomes cutanés spontanés et une hémarthrose, a été rapportée chez les patients atteints d'hémophilie de type A et de type B traités avec des inhibiteurs de la protéase. Chez certains patients, on a augmenté la dose du facteur VIII. Dans de nombreux cas rapportés, le traitement avec les inhibiteurs de la protéase a été poursuivi ou réinstauré. Il n'existe pas de lien avéré entre les inhibiteurs de la protéase et la survenue de ces saignements. Cependant, la fréquence des épisodes de saignements doit être surveillée étroitement chez les patients qui reçoivent du sulfate d'indinavir.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Hépatite

Une hépatite, évoluant dans certains cas vers une insuffisance hépatique et la mort, a été rapportée chez les patients traités au moyen de CRIXIVAN®. Comme la majorité de ces patients présentent des maladies ayant des symptômes confondants ou suivent d'autres traitements conjoints, un lien de causalité entre CRIXIVAN® et l'hépatite n'a pu être établi.

Insuffisance hépatique attribuable à une cirrhose

Il faut diminuer la posologie du sulfate d'indinavir en raison d'une baisse du métabolisme du médicament chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique attribuable à une cirrhose (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE – Pharmacocinétique, Insuffisance hépatique attribuable à une cirrhose).

Système immunitaire

Reconstitution immunitaire

Au cours de la phase initiale du traitement antirétroviral, un patient dont le système immunitaire répond au traitement antirétroviral peut présenter une réaction inflammatoire aux infections opportunistes peu évolutives ou résiduelles (telles les infections par *Mycobacterium avium*, les infections par le cytomégalovirus, la pneumonie à *Pneumocystis carinii* et la tuberculose), pouvant nécessiter une évaluation plus poussée et un traitement additionnel.

Système nerveux

On n'a pas encore établi si le sulfate d'indinavir pénètre dans le système nerveux central.

Fonction rénale

Le médicament n'a pas été évalué chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Interactions médicamenteuses (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES)

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines)

Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase peuvent interagir avec les inhibiteurs de la protéase et augmenter le risque de myopathie, y compris la rhabdomyolyse. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la protéase, y compris CRIXIVAN®, et de lovastatine ou de simvastatine n'est pas recommandée. D'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase peuvent aussi interagir avec les inhibiteurs de la protéase. Cette mise en garde est fondée sur des rapports cliniques et des données indirectes provenant d'études sur la voie métabolique du cytochrome P₄₅₀ (CYP3A4).

Autres médicaments métabolisés par le CYP3A4

L'administration concomitante de CRIXIVAN®, un inhibiteur du CYP3A4, avec des bloqueurs des canaux calciques, la trazodone et d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4 peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, ce qui pourrait accroître ou prolonger leur action thérapeutique et leurs effets indésirables.

Rifampine

La rifampine est un puissant activateur du cytochrome P₄₅₀ (CYP3A4) qui entraîne une réduction marquée des concentrations plasmatiques d'indinavir. Par conséquent, on ne doit pas administrer CRIXIVAN® et la rifampine de façon concomitante (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Interactions médicamenteuses, Rifampine).

On doit user de prudence lorsqu'on administre de façon concomitante avec le sulfate d'indinavir d'autres médicaments activateurs du CYP3A4 moins puissants que la rifampine, tels le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine et la dexaméthasone, car ces derniers pourraient aussi entraîner une diminution des concentrations plasmatiques d'indinavir.

Millepertuis (*Hypericum perforatum*)

Il a été démontré que l'administration conjointe de CRIXIVAN® et de millepertuis entraîne une réduction substantielle des concentrations d'indinavir, peut causer une perte de la réponse virologique et comporte un risque d'émergence d'une résistance virale à l'égard de CRIXIVAN® et des autres médicaments de la classe des inhibiteurs de la protéase (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Interactions médicamenteuses, Millepertuis).

Sildénafil

On doit être particulièrement prudent lorsqu'on prescrit du sildénafil à des patients traités au moyen d'inhibiteurs de la protéase, y compris l'indinavir. On s'attend à ce que l'administration conjointe d'inhibiteurs de la protéase et de sildénafil entraîne une augmentation substantielle des concentrations de sildénafil, pouvant accroître le risque de réactions défavorables reliées à ce médicament, y compris l'hypotension, les troubles visuels et le priapisme (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Interactions médicamenteuses, Sildénafil et RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR ainsi que les renseignements d'ordonnance complets du sildénafil).

Populations particulières

Femmes enceintes

Aucune étude rigoureuse et bien contrôlée n'a été effectuée avec le sulfate d'indinavir chez les patientes enceintes. Par conséquent, ce médicament ne peut être utilisé au cours de la grossesse que si les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus. Comme l'exposition est beaucoup plus faible avant l'accouchement, selon les résultats d'une petite étude regroupant des patientes enceintes infectées par le VIH, et comme les données concernant cette population de patientes sont limitées, l'utilisation de l'indinavir chez les patientes enceintes infectées par le VIH n'est pas recommandée (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et situations particulières, Femmes enceintes).

Chez les singes rhésus, l'administration de sulfate d'indinavir à des nouveau-nés a entraîné une légère exacerbation de l'hyperbilirubinémie physiologique transitoire observée chez cette espèce animale après la naissance. L'administration de sulfate d'indinavir au cours du troisième trimestre de la gestation à des guenons rhésus n'a pas entraîné une telle exacerbation chez les nouveau-nés. Le transfert placentaire du sulfate d'indinavir a été cependant limité.

Programme sur la grossesse et les médicaments antirétroviraux

Afin de surveiller l'issue materno-fœtale chez les patientes enceintes exposées à CRIVAN®, on a établi un registre d'exposition aux antirétroviraux pendant la grossesse. On invite les médecins à y inscrire leurs patientes en téléphonant au 910-256-0238 (ou au 1-800-258-4263 aux États-Unis et au Canada).

Femmes qui allaitent

On ne sait pas si le sulfate d'indinavir est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain et en raison du risque de réactions défavorables reliées au sulfate d'indinavir pour les enfants nourris au sein, il faut avertir les mères de cesser d'allaiter leur enfant si elles sont traitées au moyen du sulfate d'indinavir. En outre, on devrait conseiller aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant afin d'éviter la transmission postnatale du VIH à un enfant qui n'aurait pas été infecté pendant la grossesse ou l'accouchement.

Enfants

On a évalué l'indinavir à la posologie de 500 mg/m² toutes les 8 heures dans des études non contrôlées regroupant 70 enfants de 3 à 18 ans. Le profil pharmacocinétique de l'indinavir à cette posologie n'était pas comparable à celui observé antérieurement chez des adultes recevant ce médicament à la posologie recommandée de 800 mg toutes les 8 heures (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique). On a observé une suppression virale chez certains des 21 patients qui ont reçu l'indinavir à raison de 500 mg/m² en association avec le d4T et le 3TC pendant 24 semaines. Cependant, on a observé une fréquence de lithiase rénale/lithiase urinaire beaucoup plus élevée que celle rapportée dans les données historiques concernant les adultes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Lithiase rénale/Lithiase urinaire et néphrite tubulo-interstitielle). Les médecins qui envisagent d'utiliser l'indinavir chez des enfants, lorsqu'il n'existe pas d'options concernant d'autres inhibiteurs de la protéase, doivent tenir compte du nombre restreint de données dans cette population de patients et du risque accru de lithiase rénale.

Personnes âgées

L'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les personnes âgées.

EFFETS INDÉSIRABLES

Lithiase rénale/Lithiase urinaire

Dans les études cliniques portant sur CRIXIVAN® (sulfate d'indinavir), une lithiase rénale, y compris une douleur au flanc en présence ou non d'hématurie (incluant une hématurie microscopique), a été rapportée chez environ 9,8 % (252/2 577) des patients traités avec CRIXIVAN® à la dose recommandée par rapport à 2,2 % chez les sujets témoins. En règle générale, les épisodes de lithiase rénale n'ont pas été liés à un dysfonctionnement rénal et ont disparu moyennant une hydratation appropriée et l'interruption temporaire du traitement (p. ex. 1 à 3 jours) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

La fréquence cumulative de lithiase rénale a été beaucoup plus élevée chez les enfants (29 %) qui ont reçu CRIXIVAN® à la posologie recommandée de 500 mg/m² toutes les 8 heures que chez les adultes (9,8 %). La fréquence cumulative de lithiase rénale augmente parallèlement à l'exposition à CRIXIVAN®; cependant, le risque demeure relativement constant avec le temps.

Hyperbilirubinémie

Une hyperbilirubinémie asymptomatique (taux de bilirubine totale $\geq 42,75$ $\mu\text{mol/L}$ [$\geq 2,5$ mg/dL]), sous forme principalement d'élévation du taux de bilirubine indirecte, a été signalée chez environ 14 % des patients traités avec le sulfate d'indinavir. Dans moins de 1 % de ces cas, l'hyperbilirubinémie a été reliée à des élévations des taux d'ALAT ou d'ASAT.

La fréquence d'hyperbilirubinémie et de lithiase rénale a été plus élevée lorsque les posologies du sulfate d'indinavir étaient supérieures à 2,4 g/jour.

Effets indésirables rapportés dans les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.

Dans des études cliniques contrôlées menées dans le monde entier, le sulfate d'indinavir administré seul ou en association avec d'autres médicaments antirétroviraux (zidovudine, didanosine ou lamivudine) a été généralement bien toléré. Le sulfate d'indinavir n'a pas altéré le type, la fréquence ou la gravité des principales réactions toxiques reliées à l'utilisation de la zidovudine, de la didanosine ou de la lamivudine.

Une étude multicentrique à double insu et avec répartition au hasard (étude 028) a été menée en vue de comparer les effets d'un traitement associant le sulfate d'indinavir et la zidovudine à ceux d'une monothérapie au moyen soit du sulfate d'indinavir, soit de la zidovudine, sur l'évolution de l'infection vers une maladie liée au SIDA ou la mort et la variation des marqueurs indirects de la réponse au traitement. La durée médiane du suivi a été de 56 semaines et la durée maximale, de 97 semaines (voir ÉTUDES CLINIQUES).

Une étude multicentrique à double insu et avec répartition au hasard (étude ACTG 320) a été menée en vue de comparer les effets d'un traitement au moyen du sulfate d'indinavir administré en association avec de la zidovudine (ou de la stavudine) et de la lamivudine à celui d'un traitement au moyen de zidovudine (ou de stavudine) et de lamivudine sur l'évolution de l'infection par le VIH vers une maladie liée au SIDA ou la mort. La durée médiane du suivi a été de 38 semaines et la durée maximale a été de 52 semaines (voir ÉTUDES CLINIQUES).

Le tableau 2 présente les effets indésirables cliniques d'intensité modérée ou grave reliés au traitement et rapportés chez ≥ 2 % des patients traités avec le sulfate d'indinavir seul, le sulfate d'indinavir en association avec la zidovudine ou la zidovudine seule.

Tableau 2
Effets indésirables cliniques rapportés chez ≥ 2 % des patients

Effet indésirable	Étude 028 Effets indésirables modérés ou graves considérés comme reliés au médicament			Étude ACTG 320 Effets indésirables graves ou mettant la vie en danger – relation de cause à effet inconnue	
	CRIXIVAN®	CRIXIVAN® plus zidovudine	Zidovudine	CRIXIVAN® plus zidovudine plus lamivudine	Zidovudine plus lamivudine
	% (n = 332)	% (n = 332)	% (n = 332)	% (n = 571)	% (n = 575)
Organisme entier					
Douleur abdominale	16,6	16,0	12,0	1,9	0,7
Asthénie/Fatigue	2,1	4,2	3,6	2,4	4,5
Fièvre	1,5	1,5	2,1	3,8	3,0
Malaise	2,1	2,7	1,8	0	0
Appareil digestif					
Nausées	11,7	31,9	19,6	2,8	1,4
Diarrhée	3,3	3,0	2,4	0,9	1,2
Vomissements	8,4	17,8	9,0	1,4	1,4
Régurgitation acide	2,7	5,4	1,8	0,4	0
Anorexie	2,7	5,4	3,0	0,5	0,2
Augmentation de l'appétit	2,1	1,5	1,2	0	0
Dyspepsie	1,5	2,7	0,9	0	0
Ictère	1,5	2,1	0,3	0	0
Systèmes sanguin et lymphatique					
Anémie	0,6	1,2	2,1	2,4	3,5
Appareil locomoteur					
Douleur dorsale	8,4	4,5	1,5	0,9	0,7
Système nerveux/ Troubles psychiatriques					
Céphalées	5,4	9,6	6,0	2,4	2,8
Étourdissements	3,0	3,9	0,9	0,5	0,7
Somnolence	2,4	3,3	3,3	0	0
Peau et structures cutanées					
Prurit	4,2	2,4	1,8	0,5	0
Éruption cutanée	1,2	0,6	2,4	1,1	0,5
Appareil respiratoire					
Toux	1,5	0,3	0,6	1,6	1,0
Difficulté à respirer/ Dyspnée/Essoufflement	0	0,6	0,3	1,8	1,0
Appareil génito-urinaire					
Lithiase rénale/ Lithiase urinaire*	8,7	7,8	2,1	2,6	0,3
Dysurie	1,5	2,4	0,3	0,4	0,2
Sens					
Altération du goût	2,7	8,4	1,2	0,2	0

* Y compris une colique néphrétique et une douleur au flanc, accompagnées ou non d'hématurie

Dans les études contrôlées et à répartition au hasard de phase I et de phase II, on a rapporté certains effets indésirables dont la fréquence était significativement plus élevée chez les sujets qui avaient reçu le sulfate d'indinavir que chez les personnes traitées au moyen des analogues nucléosidiques. Ces effets étaient une éruption cutanée, une infection des voies respiratoires supérieures, une sécheresse de la peau, une pharyngite et une altération du goût.

Des effets indésirables, d'intensité au moins modérée, survenus chez moins de 2 % des patients traités avec le sulfate d'indinavir au cours des études de phase II et de phase III et considérés comme peut-être reliés au traitement ou sans relation de cause à effet reconnue, sont énumérés ci-dessous selon le foyer organique concerné.

Organisme entier/Foyer non précisé : Distension abdominale, douleur thoracique, frissons, fièvre, douleur au flanc, syndrome grippal, infection fongique, malaises, douleur, syncope, redistribution ou accumulation du tissu adipeux (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Redistribution/Accumulation du tissu adipeux).

Système cardiovasculaire : Troubles cardiovasculaires, palpitations.

Appareil digestif : Régurgitation acide, anorexie, stomatite aphteuse, chéilite, cholécystite, cholestase, constipation, sécheresse buccale, dyspepsie, éructation, flatulence, gastrite, gingivite, glossodynie, hémorragie gingivale, augmentation de l'appétit, gastro-entérite infectieuse, ictère, cirrhose hépatique.

Systèmes sanguin et lymphatique : Anémie, lymphadénopathie, troubles de la rate, saignements chez les hémophiles (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Fonctions métabolique/nutritionnelle/immunologique : Allergie alimentaire.

Appareil locomoteur : Arthralgie, douleur dorsale, douleur à la jambe, myalgie, crampes musculaires, faiblesse musculaire, douleur musculosquelettique, douleur à l'épaule, raideur.

Système nerveux/Troubles psychiatriques : Agitation, anxiété, troubles anxieux, bruxisme, diminution de l'acuité mentale, dépression, étourdissements, rêves anormaux, dysesthésie, excitation, fasciculation, hypesthésie, nervosité, névralgie, troubles névrotiques, paresthésie, neuropathie périphérique, troubles du sommeil, somnolence, tremblements, vertiges.

Appareil respiratoire : Toux, dyspnée, haleine fétide, hyperémie pharyngienne, pharyngite, pneumonie, râles/râles ronflants, insuffisance respiratoire, troubles des sinus, sinusite, infection des voies respiratoires supérieures.

Peau et structures cutanées : Odeur corporelle, dermatite de contact, dermatite, sécheresse de la peau, bouffées vasomotrices, folliculite, herpès, zona, sudation nocturne, prurit, séborrhée, troubles cutanés, infection cutanée, transpiration excessive, urticaire.

Sens : Troubles de l'accommodation, vision brouillée, douleur oculaire, tuméfaction oculaire, œdème orbital, altération du goût.

Appareil génito-urinaire : Dysurie, hématurie, hydronéphrose, nycturie, syndrome prémenstruel, protéinurie, colique néphrétique, pollakiurie, infection des voies urinaires, urines anormales, sédiment urinaire anormal, lithiase urinaire.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Les anomalies les plus fréquentes dans les constantes biologiques (incidence ≥ 5 %), considérées par les investigateurs comme peut-être, probablement ou certainement reliées au médicament dans le groupe de patients traités au moyen du sulfate d'indinavir seul, ont été une modification des taux d'ALAT, d'ASAT, de bilirubine sérique indirecte, de bilirubine sérique totale et des protéines urinaires. Seulement 1 % des patients traités au moyen du sulfate d'indinavir, seul ou en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, ont abandonné leur traitement en raison de ces anomalies. Mis à part l'hyperbilirubinémie, l'incidence de ces anomalies a été plus faible chez les patients qui ont reçu le sulfate d'indinavir en monothérapie que chez ceux qui ont reçu le sulfate d'indinavir en association avec d'autres médicaments antirétroviraux. L'incidence des anomalies reliées au médicament concernant les taux d'ALAT, d'ASAT et de protéines urinaires a été semblable chez les patients traités au moyen de la zidovudine seule.

Dans les études cliniques portant sur CRIXIVAN®, on a noté une pyurie asymptomatique de cause non déterminée chez 10,9 % (6/55) des enfants de 3 ans et plus qui avaient reçu le médicament à la posologie recommandée de 500 mg/m² toutes les 8 heures. Dans certains cas, la pyurie était associée à une élévation légère du taux de créatinine sérique.

Le tableau 3 présente certaines anomalies dans les constantes biologiques rapportées chez des patients traités au moyen du sulfate d'indinavir seul, du sulfate d'indinavir en association avec la zidovudine ou de la zidovudine seule, dans les études cliniques de phase III (études 028 et 033).

Tableau 3

Quelques anomalies graves ou mettant la vie en danger dans les résultats hématologiques et biologiques rapportées dans les études 028 et ACTG 320

	Étude 028			Étude ACTG 320	
	CRIXIVAN® % (n = 329)	CRIXIVAN® plus zidovudine % (n = 320)	Zidovudine % (n = 330)	CRIXIVAN® plus zidovudine plus lamivudine % (n = 571)	Zidovudine plus lamivudine % (n = 575)
Hématologie					
Diminution de l'hémoglobine < 7,0 g/dL	0,6	0,9	3,3	2,4	3,5
Diminution du nombre de plaquettes < 50 x 10 ³ /mm ³	0,9	0,9	1,8	0,2	0,9
Diminution du nombre de neutrophiles < 0,75 x 10 ³ /mm ³	2,4	2,2	6,7	5,1	14,6
Chimie du sang					
Augmentation du taux d'ALAT > 500 % LSN*	4,9	4,1	3,0	2,6	2,6
Augmentation du taux d'ASAT > 500 % LSN	3,7	2,8	2,7	3,3	2,8
Taux de bilirubine sérique totale > 250 % LSN	11,9	9,7	0,6	6,1	1,4
Augmentation du taux d'amylase sérique > 200 % LSN	2,1	1,9	1,8	0,9	0,3
Augmentation de la glycémie > 250 mg/dL	0,9	0,9	0,6	1,6	1,9
Augmentation du taux de créatinine > 300 % LSN	0	0	0,6	0,2	0

* Limite supérieure de la normale

Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit

Des effets indésirables additionnels ont été rapportés après la commercialisation du produit indépendamment du lien de causalité.

Organisme entier/Foyer non précisé : Redistribution ou accumulation du tissu adipeux dans des régions corporelles comme la nuque, l'abdomen et la zone rétropéritonéale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Redistribution/Accumulation du tissu adipeux).

Système cardiovasculaire : Troubles cardiovasculaires, y compris un infarctus du myocarde et un angor.

Appareil digestif : Anomalies de la fonction hépatique, hépatite, y compris des cas d'insuffisance hépatique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatite), pancréatite.

Système endocrinien/Métabolisme : Apparition d'un diabète sucré ou d'une hyperglycémie, aggravation d'un diabète sucré préexistant (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Fonction hématologique : Augmentation des épisodes de saignements spontanés chez les hémophiles (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), thrombopénie, anémie, y compris l'anémie hémolytique aiguë (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Hypersensibilité : Œdème angioneurotique, anaphylaxie, vasculite.

Système nerveux/Troubles psychiatriques : Paresthésie buccale.

Peau et structures cutanées : Alopécie, hyperpigmentation, urticaire, éruption cutanée incluant l'érythème polymorphe et le syndrome de Stevens-Johnson, ongles incarnés ou périonyxis, ou les deux.

Appareil génito-urinaire : Lithiase rénale/lithiase urinaire généralement non accompagnée de dysfonctionnement rénal; cependant, on a rapporté des cas de lithiase rénale/lithiase urinaire accompagnée d'un dysfonctionnement rénal, y compris une insuffisance rénale aiguë, une pyélonéphrite, une insuffisance rénale, une leucocyturie, une cristallurie et une néphrite interstitielle parfois accompagnée de dépôts de cristaux d'indinavir; chez certains patients, la néphrite interstitielle n'a pas disparu après l'arrêt du traitement avec CRIXIVAN®.

On a signalé également une élévation des taux sériques de triglycérides et de cholestérol.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu (voir CONTRE-INDICATIONS)

Interactions pouvant avoir des conséquences graves

Le sulfate d'indinavir ne doit pas être administré conjointement avec :

- l'alprazolam,
- l'amiodarone,
- le cisapride (n'est plus commercialisé au Canada),
- les dérivés de l'ergot,
- le midazolam,
- le pimozide,
- le triazolam.

La compétition pour le cytochrome P₄₅₀ (CYP3A4) par le sulfate d'indinavir pourrait entraîner une inhibition du métabolisme de ces médicaments et comporter un risque de réactions graves ou mettant la vie en danger (p. ex. arythmies cardiaques ou sédation prolongée). Il existe un risque d'interactions entre le sulfate d'indinavir et d'autres substrats du cytochrome P₄₅₀ (CYP3A4) qui n'ont pas été évalués dans les études.

Aperçu

L'indinavir est un inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P₄₅₀. L'administration concomitante de CRIVAN® et d'un médicament principalement métabolisé par le CYP3A4 peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ce médicament, ce qui pourrait accroître ou prolonger son action thérapeutique et ses effets indésirables (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Selon les données observées *in vitro* utilisant des microsomes hépatiques humains, l'indinavir n'inhibe pas le CYP1A2, le CYP2C9, le CYP2E1 et le CYP2B6. Cependant, l'indinavir pourrait être un faible inhibiteur du CYP2D6.

Interactions médicament-médicament

Les médicaments énumérés dans le tableau suivant sont présentés en fonction des cas rapportés ou des études liés aux interactions médicamenteuses, ou des interactions possibles en raison de l'ampleur et de la gravité de l'interaction prévue (c.-à-d. les interactions qui sont contre-indiquées).

Médicaments qui ne doivent pas être administrés conjointement avec CRIVAN®

Classe thérapeutique : Nom du médicament	Répercussions cliniques
Antiarythmiques : amiodarone	CONTRE-INDIQUÉE en raison du risque de réactions graves et/ou mettant la vie en danger telles que les arythmies cardiaques.
Dérivés de l'ergot : dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine	CONTRE-INDIQUÉES en raison du risque de réactions graves et/ou mettant la vie en danger telles qu'un ergotisme aigu caractérisé par des vasospasmes périphériques et une ischémie des extrémités et d'autres tissus.
Sédatifs/hypnotiques : midazolam, triazolam, alprazolam	CONTRE-INDIQUÉS en raison du risque de réactions graves et/ou mettant la vie en danger telles qu'une sédation prolongée ou accrue ou une dépression respiratoire.
Régulateurs de la motilité gastro-intestinale : cisapride	CONTRE-INDIQUÉ en raison du risque de réactions graves et/ou mettant la vie en danger telles que les arythmies cardiaques.
Neuroleptiques : pimozide	CONTRE-INDIQUÉE en raison du risque de réactions graves et/ou mettant la vie en danger telles que les arythmies cardiaques.
Produits à base d'herbes médicinales : Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	Peut causer une perte de la réponse virologique et comporte un risque d'émergence d'une résistance virale à l'égard de CRIVAN® et des autres médicaments de la classe des inhibiteurs de la protéase.

Médicaments qui ne doivent pas être administrés conjointement avec CRIXIVAN® (suite)

Classe thérapeutique : Nom du médicament	Répercussions cliniques
Antimycobactériens : rifampine	<p>Peut causer une perte de la réponse virologique et comporte un risque d'émergence d'une résistance virale à l'égard de CRIXIVAN® et des autres médicaments de la classe des inhibiteurs de la protéase ou des autres médicaments antirétroviraux administrés de façon concomitante.</p> <p>La rifampine est un puissant inducteur du cytochrome P₄₅₀ (CYP3A4) qui entraîne une réduction marquée des concentrations plasmatiques de sulfate d'indinavir. Par conséquent, on ne doit pas administrer CRIXIVAN® et la rifampine de façon concomitante (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Interactions médicamenteuses, Rifampine).</p> <p>Des études portant spécifiquement sur les interactions médicamenteuses ont été effectuées avec le sulfate d'indinavir et les médicaments suivants : clarithromycine, fluconazole, isoniazide, méthadone, noréthindrone-éthinyloestradiol 1/35, triméthoprim-sulfaméthoxazole, zidovudine, association zidovudine-lamivudine. Aucune interaction significative sur le plan clinique n'a été observée avec ces médicaments.</p>
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) : lovastatine, simvastatine	<p>Risque de réactions graves tel qu'un risque de myopathie, y compris la rhabdomyolyse.</p> <p>L'utilisation concomitante de CRIXIVAN® et de lovastatine ou de simvastatine n'est pas recommandée. On doit user de prudence lorsqu'on administre des inhibiteurs de la protéase du VIH, y compris CRIXIVAN®, conjointement avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase qui sont aussi métabolisés par le système CYP3A4 (p. ex. l'atorvastatine et la cérivastatine). Le risque de myopathie, y compris la rhabdomyolyse, peut être accru lorsque des inhibiteurs de la protéase du VIH, dont CRIXIVAN®, sont utilisés de façon concomitante avec ces médicaments (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses, Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase [statines]).</p>
Inhibiteurs de la protéase : atazanavir	<p>CRIXIVAN® et l'atazanavir sont tous deux associés à une hyperbilirubinémie indirecte (non conjuguée). L'utilisation concomitante de ces médicaments n'a pas été évaluée et la coadministration de CRIXIVAN® et de l'atazanavir n'est pas recommandée.</p>

Des interactions importantes sur le plan clinique ont été observées avec les médicaments suivants :

Classe thérapeutique du médicament administré conjointement : Nom du médicament	Effet sur la concentration de l'indinavir ou du médicament administré conjointement	Répercussions cliniques
Médicaments anti-VIH		
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse : Delavirdine	↑ indinavir	En raison de l'augmentation des concentrations plasmatiques d'indinavir (résultats préliminaires), on doit envisager de réduire la posologie de l'indinavir lorsqu'on administre CRIXIVAN® conjointement avec la delavirdine (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Traitement concomitant, Delavirdine et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Interactions médicamenteuses, Delavirdine).
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse : Éfavirenz	↓ indinavir	En raison de la diminution des concentrations plasmatiques d'indinavir, on doit envisager d'augmenter la posologie de l'indinavir lorsqu'on administre CRIXIVAN® conjointement avec l'éfavirenz. Aucun réglage de la dose de l'éfavirenz n'est nécessaire lorsque ce produit est administré de façon concomitante avec l'indinavir (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Traitement concomitant, Éfavirenz et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Interactions médicamenteuses, Éfavirenz).

Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse : Didanosine	Cette interaction n'a pas été évaluée.	Lorsque le sulfate d'indinavir et la didanosine sont administrés conjointement, ces deux médicaments doivent être pris à jeun à au moins une heure d'intervalle.
---	--	--

Autres médicaments

Antifongiques : Itraconazole	↑ indinavir	L'itraconazole est un inhibiteur du CYP3A4 qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques d'indinavir. Il est donc recommandé de diminuer la posologie de l'indinavir lorsque CRIXIVAN® est administré conjointement avec l'itraconazole (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Traitement concomitant, Itraconazole et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Interactions médicamenteuses, Itraconazole).
Antifongiques : Kétoconazole	↑ indinavir	Le kétoconazole est un inhibiteur du CYP3A4 qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques d'indinavir. Il est donc recommandé de diminuer la posologie de l'indinavir lorsque CRIXIVAN® est administré conjointement avec le kétoconazole (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Traitement concomitant, Kétoconazole et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Interactions médicamenteuses, Kétoconazole).
Antidépresseurs : Venlafaxine	↓ indinavir ↔ venlafaxine	La venlafaxine entraîne une diminution des concentrations plasmatiques d'indinavir. L'indinavir n'a pas affecté les concentrations plasmatiques de la venlafaxine ni de son métabolite actif, la O-desméthyl-venlafaxine. La signification clinique de cette observation n'est pas connue.
Antimycobactériens : Rifabutine	↓ indinavir ↑ rifabutine	Lorsque la rifabutine est administrée conjointement avec CRIXIVAN®, on observe une augmentation des concentrations plasmatiques de rifabutine et une diminution des concentrations plasmatiques d'indinavir. Par conséquent, il faut diminuer la dose de la rifabutine et augmenter celle de l'indinavir lorsque la rifabutine est administrée en même temps que CRIXIVAN®. Les réglages de la posologie suggérés devraient entraîner des concentrations de rifabutine au moins 50 % plus élevées que celles généralement obtenues lorsque ce médicament est administré seul à la posologie usuelle (300 mg/jour) et des concentrations d'indinavir légèrement plus faibles que celles généralement obtenues lorsque ce médicament est administré seul à la posologie usuelle (800 mg toutes les 8 heures) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Traitement concomitant, Rifabutine et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Interactions médicamenteuses, Rifabutine).
Inhibiteurs de la PDE-5 (phosphodiésterase de type 5) : Sildénafil	↑ sildénafil	On doit être particulièrement prudent lorsqu'on prescrit du sildénafil à des patients traités au moyen d'inhibiteurs de la protéase, y compris l'indinavir. On s'attend à ce que l'administration conjointe d'inhibiteurs de la protéase et de sildénafil entraîne une augmentation substantielle des concentrations de sildénafil, pouvant accroître le risque de réactions défavorables liées à ce médicament, y compris l'hypotension, les troubles visuels et le priapisme (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Interactions médicamenteuses, Sildénafil).
Médicaments métabolisés par le CYP3A4	↑ bloqueurs des canaux calciques ↑ trazodone ↑ autres médicaments métabolisés par le CYP3A4	L'administration concomitante de CRIXIVAN®, un inhibiteur du CYP3A4, avec des bloqueurs des canaux calciques, la trazodone et d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4 peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, ce qui pourrait accroître ou prolonger leur action thérapeutique et leurs effets indésirables. Il existe un risque d'interaction entre le sulfate d'indinavir et d'autres substrats du système cytochrome P ₄₅₀ (CYP3A4) qui n'a pas encore été évalué (p. ex. la méfloquine).

Autres médicaments
inducteurs du CYP3A4

↓ indinavir

On doit user de prudence lorsqu'on administre de façon concomitante avec le sulfate d'indinavir d'autres médicaments qui induisent de façon moins puissante le CYP3A4 que la rifampine, tels le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine et la dexaméthasone, car ces derniers pourraient aussi entraîner une diminution des concentrations plasmatiques d'indinavir.

Interactions médicament-aliment

La prise de CRIXIVAN® en même temps qu'un repas riche en calories, en matières grasses et en protéines réduit la capacité de l'organisme d'absorber le médicament. Pour obtenir une absorption optimale, CRIXIVAN® doit être administré avec de l'eau et sans aliments, 1 heure avant ou 2 heures après un repas (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Interactions médicament-herbe médicinale

Millepertuis (*Hypericum perforatum*)

Il a été démontré que l'administration conjointe de CRIXIVAN® et de millepertuis entraîne une réduction substantielle des concentrations d'indinavir, pouvant causer une perte de la réponse virologique et comportant un risque d'émergence d'une résistance virale à l'égard de CRIXIVAN® et des autres médicaments de la classe des inhibiteurs de la protéase (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Interactions médicamenteuses, Millepertuis [*Hypericum perforatum*]).

Effets du médicament sur les constantes biologiques

Les effets du médicament sur les résultats d'analyse de laboratoire n'ont pas été établis.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée et réglage de la posologie

Adultes

La posologie recommandée de CRIXIVAN® (sulfate d'indinavir) est de 800 mg administrés par voie orale toutes les 8 heures. **Le traitement au moyen du SULFATE D'INDINAVIR DOIT ÊTRE AMORCÉ à la posologie recommandée de 2,4 g/jour.**

Enfants (3 ans et plus, capables d'avaler des gélules)

La posologie optimale de l'indinavir chez les enfants n'a pas été établie. Une dose de 500 mg/m² (dose ajustée en fonction de la surface corporelle, voir le tableau ci-dessous) toutes les 8 heures en association avec 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse a été évaluée dans des études non contrôlées auprès de 70 enfants de 3 à 18 ans. On a observé une suppression de la charge virale au-dessous du seuil quantifiable chez 60 % des 21 enfants qui ont reçu ce schéma posologique pendant 24 semaines. Le profil pharmacocinétique de l'indinavir à cette dose n'était pas comparable à celui observé antérieurement chez des adultes recevant la dose recommandée (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique, Absorption chez les enfants). La dose chez les enfants ne doit pas dépasser la dose recommandée chez les adultes, soit 800 mg toutes les 8 heures. CRIXIVAN® n'a pas été évalué chez les enfants de moins de 3 ans.

Enfants - Dose de CRIXIVAN® (500 mg/m²) administrée toutes les 8 heures

Surface corporelle* (m ²)	Dose (mg) toutes les 8 heures
0,5	300
0,75	400
1	500
1,25	600
1,5	800

*La surface corporelle peut être calculée au moyen de l'équation suivante :

$$\text{Surface corporelle} = \sqrt{\frac{\text{Hauteur (cm)} \times \text{Poids (kg)}}{3600}}$$

Comme CRIXIVAN® doit être administré toutes les 8 heures, on doit choisir un horaire posologique qui convient au patient. Pour obtenir une absorption optimale, le sulfate d'indinavir doit être administré avec de l'eau et sans aliments, 1 heure avant ou 2 heures après un repas. Le sulfate d'indinavir peut aussi être administré avec d'autres liquides comme du lait écrémé, du jus, du café

ou du thé, ou en même temps qu'un repas léger (p. ex. pain grillé sans matières grasses tartiné de gelées, jus de pomme et café avec du lait écrémé et du sucre, ou encore flocons de maïs avec du lait écrémé et du sucre) (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Effet des aliments sur l'absorption après une administration orale).

En vue d'assurer une hydratation adéquate, il faut recommander aux adultes de boire au moins 1,5 litre (environ 48 onces) de liquide au cours d'une période de 24 heures.

On recommande aussi aux enfants dont le poids est inférieur à 20 kg de boire au moins 75 mL/kg/jour et à ceux dont le poids se situe entre 20 et 40 kg de boire au moins 50 mL/kg/jour.

En plus d'une hydratation adéquate, la prise en charge médicale des patients qui présentent une lithiase rénale peut comporter l'interruption temporaire du traitement (p. ex. 1 à 3 jours) au cours de l'épisode aigu ou l'arrêt définitif du traitement.

Traitement concomitant

Delavirdine

On doit envisager de réduire la dose de l'indinavir à 600 mg toutes les 8 heures lorsque CRIXIVAN® est utilisé conjointement avec la delavirdine administrée à raison de 400 mg 3 fois par jour (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique, Interactions médicamenteuses, Delavirdine).

Éfavirenz

Il est recommandé d'augmenter la dose de l'indinavir à 1 000 mg toutes les 8 heures lorsque CRIXIVAN® est utilisé conjointement avec l'éfavirenz (consulter aussi les renseignements d'ordonnance complets de l'éfavirenz) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique, Interactions médicamenteuses, Éfavirenz).

Itraconazole

Il est recommandé de réduire la dose de l'indinavir à 600 mg toutes les 8 heures lorsque CRIXIVAN® est utilisé conjointement avec l'itraconazole administré à raison de 200 mg 2 fois par jour (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique, Interactions médicamenteuses, Itraconazole).

Kétoconazole

Il est recommandé de réduire la dose de l'indinavir à 600 mg toutes les 8 heures lorsque CRIXIVAN® est administré conjointement avec le kétoconazole (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique, Interactions médicamenteuses, Kétoconazole).

Rifabutine

Il est recommandé de réduire la dose de la rifabutine jusqu'à la moitié de la dose standard (consulter la monographie du produit émise par le fabricant) et d'augmenter la dose de l'indinavir à 1 000 mg toutes les 8 heures lorsqu'on administre la rifabutine conjointement avec CRIXIVAN® (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique, Interactions médicamenteuses, Rifabutine).

Autre

Insuffisance hépatique attribuable à une cirrhose

Il faut envisager de réduire la dose du sulfate d'indinavir à 600 mg toutes les 8 heures chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère ou modérée attribuable à une cirrhose (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique, Insuffisance hépatique attribuable à une cirrhose).

Dose oubliée

Si une dose a été omise depuis plus de deux heures après le moment prévu, elle ne doit pas être prise plus tard dans la journée. Il faut revenir à l'horaire habituel.

SURDOSAGE

On a rapporté des cas de surdosage chez l'humain avec CRIXIVAN® (sulfate d'indinavir). Les réactions les plus souvent rapportées ont été de nature gastro-intestinale (p. ex. nausées, vomissements, diarrhée) et rénale (p. ex. lithiase rénale/lithiase urinaire, douleur au flanc, hématurie).

On ne sait pas si le sulfate d'indinavir peut être éliminé par dialyse péritonéale ou par hémodialyse.

Bien qu'on ne dispose pas de données à ce sujet, on peut administrer du charbon activé pour éliminer le médicament non absorbé.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

CRIXIVAN® (sulfate d'indinavir) est un inhibiteur sélectif de la protéase du virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1).

La protéase du VIH est une enzyme nécessaire au clivage protéolytique des précurseurs polyprotéiniques viraux en protéines individuelles fonctionnelles qui se trouvent dans le VIH infectieux. Le sulfate d'indinavir se lie au site actif de la protéase et inhibe l'activité de cette enzyme. Cette inhibition prévient le clivage des polyprotéines virales, ce qui entraîne la formation de particules virales immatures non infectieuses.

Puissance antirétrovirale

Le lien entre la sensibilité *in vitro* du VIH au sulfate d'indinavir et l'inhibition de la réplication du VIH chez l'humain n'a pas été établi. L'activité *in vitro* du sulfate d'indinavir a été évaluée dans des lignées cellulaires d'origine lymphoblastique et monocyttaire et dans les lymphocytes de la circulation sanguine périphérique. Les variants du VIH utilisés pour infecter les différents types de cellules sont, entre autres, des variants obtenus en laboratoire, des isolats cliniques primaires et des isolats cliniques résistants aux analogues nucléosidiques et aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH. La CI_{95} (concentration inhibitrice à 95 %) du sulfate d'indinavir dans ces systèmes expérimentaux était de l'ordre de 25 à 100 nM. Dans les études portant sur les associations médicamenteuses au moyen d'analogues nucléosidiques, soit la zidovudine et la didanosine, et d'un analogue non nucléosidique réservé aux essais (L-697,661), on a noté que ces produits et le sulfate d'indinavir exercent une activité synergique en culture cellulaire.

Mutations virales

Des isolats du VIH moins sensibles au médicament ont été décelés chez certains patients traités avec le sulfate d'indinavir. L'émergence d'une résistance a été corrélée à une accumulation des mutations dans le génome viral, ce qui a donné lieu à l'expression d'acides aminés de substitution dans la molécule de protéase virale. Onze sites de résidus d'acides aminés de la protéase du VIH-1, dont les substitutions sont reliées à l'émergence d'une résistance, ont été mis en évidence. L'émergence d'une résistance a été attribuée à l'expression simultanée de multiples substitutions variables. En règle générale, l'expression simultanée d'un plus grand nombre de substitutions a entraîné un degré plus élevé de résistance.

Il est peu probable qu'une résistance croisée survienne entre le sulfate d'indinavir et les inhibiteurs de la transcriptase inverse puisque ces médicaments visent des enzymes différentes. Cependant, on a noté l'émergence d'une résistance croisée à l'égard du sulfate d'indinavir et du ritonavir, un autre inhibiteur de la protéase. Par ailleurs, différents degrés de résistance croisée ont été observés à l'égard du sulfate d'indinavir et des autres inhibiteurs de la protéase du VIH.

Pharmacocinétique

Tableau 4
Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'indinavir chez les adultes et chez les enfants

Schéma thérapeutique	ASC _{0-8h} (nM•heure)	C _{max} (nM)	C _{8h} (nM)	n
Chez les adultes, 800 mg toutes les 8 heures	30 691 ± 11 407	12 617 ± 4 037	251 ± 178	16
Chez les enfants, 500 mg/m ² toutes les 8 heures	38 742 ± 24 098	17 181 ± 9 808	199 ± 358	34 pour l'ASC et C _{max} ; 29 pour la C _{8h}

Absorption : Les paramètres pharmacocinétiques de l'indinavir sont résumés au tableau 4. Chez les adultes, l'indinavir a été rapidement absorbé à jeun et la concentration plasmatique maximale a été atteinte en $0,8 \pm 0,3$ heure (T_{max} ; moyenne \pm É.T.) ($n = 11$). Chez les sujets qui ont reçu le sulfate d'indinavir à des doses s'échelonnant de 200 à 1 000 mg, on a observé une augmentation plus marquée des concentrations plasmatiques d'indinavir que l'augmentation proportionnelle à la dose. Entre les concentrations de 800 mg et de 1 000 mg, la déviation par rapport à la courbe dose-proportionnalité était moins prononcée.

L'administration de l'indinavir en même temps qu'un repas riche en calories, en matières grasses et en protéines (784 kcal, 48,6 g de matières grasses et 31,3 g de protéines) a entraîné une diminution de $77 \% \pm 8 \%$ de l'ASC et de $84 \% \pm 7 \%$ de la C_{max} ($n = 10$). La prise d'un repas léger (p. ex. pain grillé sans matières grasses tartiné de gelée, jus de pomme et café avec du lait écrémé et du sucre, ou encore flocons de maïs avec du lait écrémé et du sucre) n'a entraîné que peu de variation, sinon aucune, quant à l'ASC, à la C_{max} ou à la concentration plasmatique minimale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Distribution

La fixation de l'indinavir aux protéines plasmatiques humaines a été d'environ 60 % pour une concentration s'échelonnant de 81 nM à 16 300 nM.

Métabolisme

À la suite de l'administration d'une dose de 400 mg de sulfate d'indinavir marqué au ^{14}C , 83 % \pm 1 % (n = 4) et 19 % \pm 3 % (n = 6) de la radioactivité totale a été décelée dans les fèces et dans l'urine, respectivement. Les valeurs de la radioactivité attribuable à la substance mère dans les fèces et dans l'urine ont été de 19,1 % et de 9,4 %, respectivement. Sept métabolites ont été identifiés dont un glucuronide et six métabolites oxydatifs. Des études *in vitro* ont indiqué que le cytochrome P₄₅₀ (CYP3A4) est la principale enzyme responsable de la formation des métabolites oxydatifs.

Élimination

Moins de 20 % de la dose d'indinavir est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. L'excrétion urinaire moyenne du médicament sous forme inchangée après l'administration d'une dose unique de 700 mg et de 1 000 mg d'indinavir a été de 10,4 % \pm 4,9 % (n = 10) et de 12,0 % \pm 4,9 % (n = 10), respectivement. L'indinavir a été rapidement éliminé et sa demi-vie était de 1,8 \pm 0,4 heure (n = 10). On n'a pas observé d'accumulation médicamenteuse importante après l'administration de doses multiples de 800 mg toutes les 8 heures.

Populations et situations particulières

Enfants : Le profil pharmacocinétique de l'indinavir chez les enfants n'était pas comparable à celui observé antérieurement chez des adultes infectés par le VIH recevant la dose recommandée de 800 mg toutes les 8 heures (voir Tableau 4). L'ASC_{0-8 h} et la C_{max} étaient comparables ou légèrement supérieures à celles observées antérieurement chez des adultes infectés par le VIH recevant la dose recommandée de sulfate d'indinavir; par ailleurs, la concentration minimale (C_{8 h}) était beaucoup plus faible chez les enfants, un grand nombre d'entre eux ayant des valeurs inférieures à 100 nM.

Sexe : L'effet du sexe sur la pharmacocinétique de l'indinavir a été évalué chez dix femmes séropositives pour le VIH à qui on a administré 800 mg d'indinavir toutes les 8 heures en association avec 200 mg de zidovudine toutes les 8 heures et 150 mg de lamivudine deux fois par jour pendant une semaine. Les paramètres pharmacocinétiques de l'indinavir observés chez ces femmes ont été comparés à ceux observés chez des hommes séropositifs pour le VIH (données regroupées de témoins historiques). La diminution moyenne en pourcentage de l'ASC_{0-8 h}, de la C_{max} et de la C_{8 h} chez les femmes, comparativement aux hommes, était de 13 %, de 13 % et de 22 %, respectivement. La portée clinique de ces différences dans la pharmacocinétique de l'indinavir en fonction du sexe est inconnue.

Race : Selon des études pharmacocinétiques auxquelles participaient 42 personnes de race blanche (dont 26 séropositives pour le VIH) et 16 personnes de race noire (dont 4 séropositives pour le VIH), la pharmacocinétique de l'indinavir semble similaire chez ces deux groupes.

Insuffisance hépatique : Chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère ou modérée et des signes cliniques d'une cirrhose, on dispose de données démontrant une baisse du métabolisme de l'indinavir ayant entraîné une augmentation d'environ 60 % de l'ASC moyenne après l'administration d'une dose unique de 400 mg (n = 12). La demi-vie de l'indinavir a été augmentée à 2,8 \pm 0,5 heures. Il n'y a pas eu d'études effectuées sur les paramètres pharmacocinétiques de l'indinavir auprès de patients atteints d'une insuffisance hépatique grave (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance hépatique attribuable à une cirrhose).

Insuffisance rénale : La pharmacocinétique de l'indinavir n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Pour de plus amples renseignements au sujet de la pharmacocinétique liée aux interactions médicamenteuses, voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Interactions médicamenteuses.

Femmes enceintes

On a évalué un traitement avec CRIXIVAN® à raison de 800 mg toutes les 8 heures (en association avec de la zidovudine à raison de 200 mg toutes les 8 heures et de la lamivudine à raison de 150 mg deux fois par jour) chez 16 patientes infectées par le VIH enceintes depuis 14 à 28 semaines au moment du recrutement (étude PACTG 358). Comme l'exposition observée est beaucoup plus faible avant l'accouchement et comme les données concernant cette population de patientes sont limitées, l'utilisation de l'indinavir chez les patientes enceintes infectées par le VIH n'est pas recommandée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes**).

L'absorption du sulfate d'indinavir administré par voie orale est rapide. La concentration plasmatique maximale est atteinte en 1 heure et ne dépend pas de la dose administrée. L'absorption d'une dose de 400 mg de sulfate d'indinavir administrée par voie orale est réduite de 78 % lorsque le médicament est pris en même temps qu'un repas standard riche en calories, en matières grasses et en protéines. Le sulfate d'indinavir a une demi-vie relativement courte, soit 1,8 heure. L'accumulation du médicament est très faible à la suite de l'administration d'une dose comprise dans l'éventail posologique, toutes les 8 heures ou toutes les 6 heures.

L'indinavir est largement distribué dans l'organisme et sa fixation aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 60 %. Moins de 20 % de la dose d'indinavir est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. À la suite d'une dose unique de 400 mg de sulfate d'indinavir, on a observé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée et des signes cliniques de cirrhose, une aire sous la courbe (ASC) moyenne supérieure d'environ 60 % à celle des sujets en bonne santé et la demi-vie a été augmentée à environ 2,8 heures, en raison de la réduction du métabolisme.

Le traitement au moyen du sulfate d'indinavir doit être amorcé à la posologie entière recommandée afin d'augmenter la suppression de la réplication virale et, de ce fait, d'inhiber l'émergence d'une résistance virale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Aucun réglage de la posologie n'est nécessaire au début du traitement.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Conserver le médicament dans un contenant hermétique à la température ambiante (15 °C à 30 °C) et à l'abri de l'humidité. Les gélules de CRIXIVAN® sont sensibles à l'humidité. CRIXIVAN® doit être délivré et entreposé dans le contenant original. Ne pas retirer le sachet dessiccateur du flacon original.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Composition

Les gélules de sulfate d'indinavir pour administration orale sont présentées sous forme de sulfate éthanolé d'indinavir et sont offertes en teneurs de 200 mg et de 400 mg du principe actif, l'indinavir. La gélule renferme aussi les ingrédients non médicinaux suivants : lactose anhydre (diluant) et stéarate de magnésium (lubrifiant), ainsi que dioxyde de silicone, dioxyde de titane, gélatine et sulfate de lauryle sodique (constituants de la gélule vide).

Formes posologiques et conditionnement

La gélule CRIXIVAN® à 200 mg est semi-translucide, de couleur blanche, et porte la mention CRIXIVAN™ 200 mg imprimée en bleu. Flacon de 360 avec sachet dessiccateur.

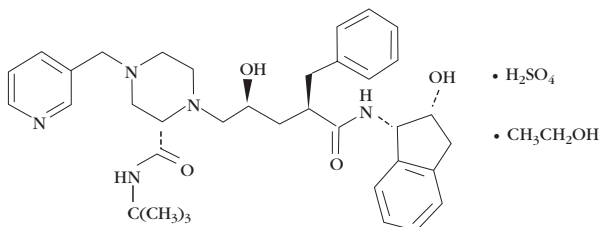
La gélule CRIXIVAN® à 400 mg est semi-translucide, de couleur blanche, et porte la mention CRIXIVAN™ 400 mg imprimée en vert. Flacons de 90, de 120 et de 180 avec sachet dessiccateur.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	sulfate d'indinavir (sous forme de sel éthanolé)
Nom chimique :	sulfate de [1(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>),5(<i>S</i>)]-2,3,5-tridéoxy- <i>N</i> -(2,3-dihydro-2-hydroxy-1 <i>H</i> -inden-1-yl)-5-[2-[[[1,1-diméthyléthyl] amino]carbonyl]-4-(3-pyridinylméthyl)-1-pipérazinyl]-2-(phénylméthyl)- <i>D</i> -érythro-pentonamide (1:1) (sous forme de sel)
Formule moléculaire :	C ₃₆ H ₄₇ N ₅ O ₄ • H ₂ SO ₄ • CH ₃ CH ₂ OH
Poids moléculaire :	757,94
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :

Aspect physique :	Le sulfate éthanolé d'indinavir est une poudre cristalline fluide blanche ou blanc cassé.
--------------------------	---

ÉTUDES CLINIQUES

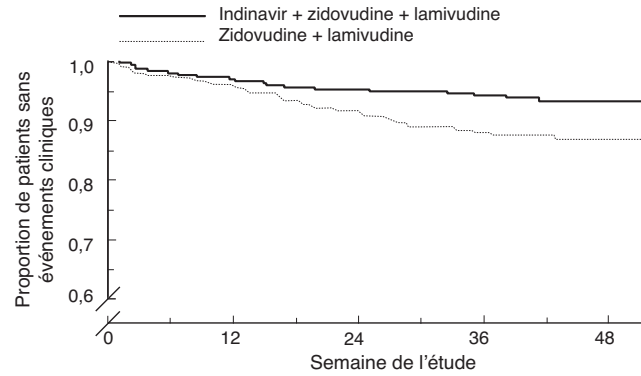
Une étude multicentrique à double insu et avec répartition au hasard (étude ACTG 320) a été menée en vue de comparer les effets d'un traitement au moyen du sulfate d'indinavir administré en association avec de la zidovudine (ou de la stavudine) et de la lamivudine à celui d'un traitement au moyen de zidovudine (ou de stavudine) et de lamivudine sur l'évolution de l'infection par le VIH vers une maladie liée au SIDA ou la mort. Selon le protocole d'étude, les patients inscrits n'avaient jamais reçu d'inhibiteur de la protéase ni de lamivudine, mais tous avaient été traités au moyen de zidovudine et présentaient un nombre de cellules CD4+ ≤ 200 cellules/mm³. Cette étude regroupait 1 156 patients infectés par le VIH (femmes : 17 % ; race noire : 28 % ; origine hispanique : 18 % ; âge moyen : 39 ans ; nombre moyen de cellules CD4+ au départ : 87 cellules/mm³ ; durée médiane du traitement antérieur au moyen de la zidovudine : 21 mois). La durée médiane du suivi a été de 38 semaines et la durée maximale a été de 52 semaines.

On a observé une évolution vers une maladie liée au SIDA ou un décès chez 33 patients (6 %, n = 577) du groupe traité au moyen de l'association comportant du sulfate d'indinavir comparativement à 63 patients (11 %, n = 579) dans le groupe traité au moyen de l'association d'analogues nucléosidiques. Ces données reflètent une réduction de 50 % du risque d'évolution vers une maladie liée au SIDA ou un décès dans le groupe ayant reçu une association comportant du sulfate d'indinavir par rapport aux patients traités au moyen d'analogues nucléosidiques (p = 0,001). Les estimations concernant la proportion de patients dont l'état n'a pas évolué vers une maladie liée au SIDA sont résumées dans la figure 1. En tout, on a signalé 10 décès (1,7 %, n = 577) chez les patients traités au moyen de l'association comportant le sulfate d'indinavir comparativement à 19 (3,3 %, n = 579) dans le groupe de patients ayant reçu l'association d'analogues nucléosidiques. Bien que la réduction du risque de mortalité générale liée au sulfate d'indinavir ait été de 49 %, la différence n'était pas significative du point de vue statistique.

Les variations moyennes quant au nombre de cellules CD4+ sont présentées dans la figure 2

Étude ACTG 320 : Figure 1

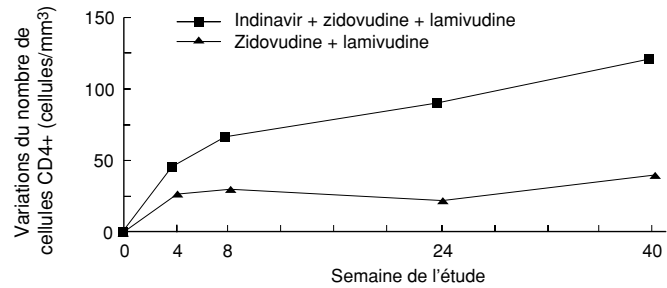
Étude ACTG 320 chez des patients ayant déjà reçu de la zidovudine Estimation de Kaplan-Meier - Patients sans événements cliniques



Proportion de patients sans événements cliniques : fraction de l'échelle représentée = 0,6 à 1,0

Étude ACTG 320 : Figure 2

Étude ACTG 320 chez des patients ayant déjà reçu de la zidovudine Variations moyennes du nombre de cellules CD4+ par rapport aux valeurs de départ

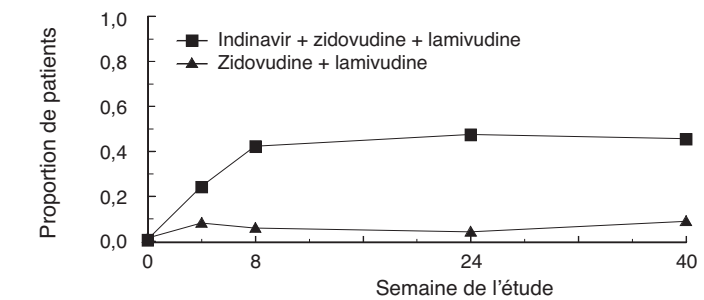


	N*	N*	N*	N*
IDV+ZDV+L	577	522	417	169
ZDV+L	579	512	423	160

*N = Nombre de patients dont la numération des cellules CD4+ a été effectuée aux semaines 0, 8, 24 et 40

Étude ACTG 320 : Figure 3

Étude ACTG 320 chez des patients ayant déjà reçu de la zidovudine Proportion de patients ayant un taux plasmatique d'ARN viral inférieur à 400 copies/mL



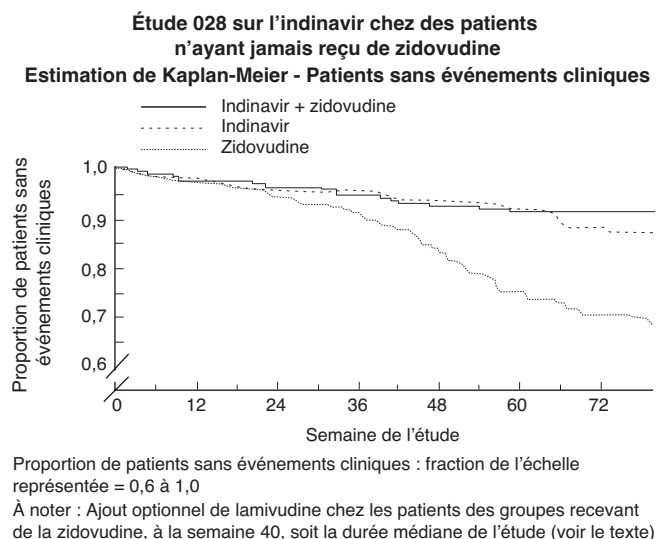
	N	N	N
IDV+ZDV+L	566	437	218
ZDV+L	573	450	231

Une étude multicentrique à double insu et avec répartition au hasard (étude 028) a été menée en vue de comparer les effets d'un traitement associant le sulfate d'indinavir et la zidovudine à ceux d'une monothérapie au moyen soit du sulfate d'indinavir, soit de la zidovudine, sur l'évolution de l'infection vers une maladie liée au SIDA ou la mort et la variation des marqueurs indirects de la réponse au traitement. Selon le protocole d'étude, aucun des participants n'avait pris antérieurement de médicaments antirétroviraux et le nombre de cellules CD4+ s'échelonnait entre 50 et 250 cellules/mm³. L'étude regroupait 996 patients séropositifs pour le VIH-1 (femmes : 28 %; race noire : 11 %; origine asiatique/autre : 1 %; âge médian : 33 ans; nombre moyen de cellules CD4+ au départ : 152 cellules/mm³; taux sérique moyen d'ARN viral : 4,44 log₁₀ copies/mL [27 824 copies/mL]). Les traitements comportant la zidovudine ont été modifiés à l'insu par l'ajout optionnel de lamivudine (à la semaine 40, soit la durée médiane de l'étude). La durée médiane du suivi a été de 56 semaines et la durée maximale, de 97 semaines.

On a observé une évolution vers une maladie liée au SIDA ou un décès chez 20 patients (6 %, n = 332) traités au moyen du sulfate d'indinavir plus la zidovudine comparativement à 61 patients (18 %, n = 332) recevant la zidovudine seule. Ceci correspond à une réduction du risque de 70 % en ce qui concerne ces paramètres chez les patients ayant reçu un traitement initial au moyen du sulfate d'indinavir plus la zidovudine par rapport aux sujets traités au départ au moyen de la zidovudine seule (p < 0,0001). Chez les sujets traités au moyen du sulfate d'indinavir seul, on a observé 26 cas où l'infection a évolué vers une maladie liée au SIDA ou un décès (8 %, n = 332). Ces données représentent une réduction du risque de 61 % par rapport aux sujets qui ont reçu une monothérapie au moyen de la zidovudine (p < 0,0001). Les estimations concernant la proportion de patients dont l'état n'a pas évolué vers une maladie liée au SIDA sont résumées dans la figure 4. En tout, on a signalé 8 décès (2,4 %, n = 332) chez les patients traités au moyen de sulfate d'indinavir et de zidovudine, 5 décès (1,5 %, n = 332) chez les sujets ayant reçu le sulfate d'indinavir seul et 11 décès (3,3 %, n = 332) chez les patients ayant reçu la zidovudine seule. Aucune différence significative du point de vue statistique entre les groupes n'a été mise en évidence quant au risque de décès.

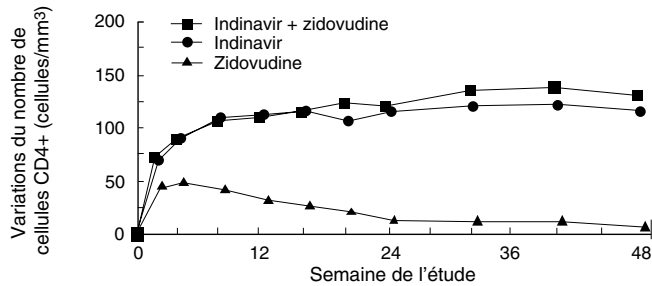
La figure 5 présente les variations moyennes quant au nombre de cellules CD4+. La figure 6 présente la proportion des patients dont le taux sérique d'ARN viral se situait au-dessous de 500 copies/mL, soit le seuil de détection de la méthode utilisée.

Étude 028 : Figure 4



Étude 028 : Figure 5

Étude 028 sur l'indinavir chez des patients n'ayant jamais reçu de zidovudine
Variations moyennes du nombre de cellules CD4+ par rapport aux valeurs de départ



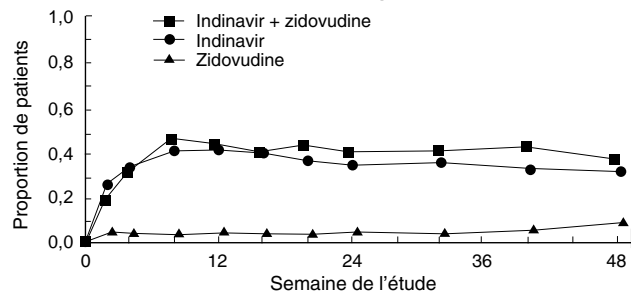
	N*	N*	N*
IDV + ZDV	332	277	214
IDV	332	298	222
ZDV	332	295	213

*N = Nombre de patients dont la numération des cellules CD4+ a été effectuée aux semaines 0, 24 et 48

À noter : Ajout optionnel de lamivudine chez les patients des groupes recevant de la zidovudine, à la semaine 40, soit la durée médiane de l'étude (voir le texte)

Étude 028 : Figure 6

Étude 028 sur l'indinavir chez des patients n'ayant jamais reçu de zidovudine
Proportion de patients ayant un taux sérique d'ARN viral inférieur à 500 copies/mL



	N*	N*	N*
IDV + ZDV	328	267	198
IDV	329	293	204
ZDV	328	288	200

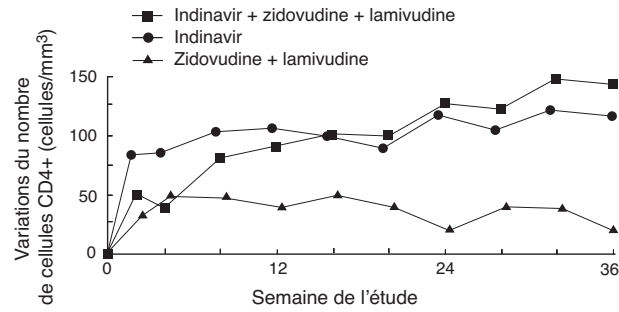
*N = Nombre de patients dont le taux sérique d'ARN viral a été mesuré aux semaines 0, 24 et 48

À noter : Ajout optionnel de lamivudine chez les patients des groupes recevant de la zidovudine, à la semaine 40, soit la durée médiane de l'étude (voir le texte)

Une étude multicentrique avec répartition au hasard (étude 035) a été menée en vue de comparer les effets d'un traitement au moyen du sulfate d'indinavir seul ou en association avec de la zidovudine et de la lamivudine à ceux d'un traitement au moyen de la zidovudine plus la lamivudine sur le nombre de cellules CD4+ et le taux sérique d'ARN viral. Selon le protocole d'étude, aucun des participants n'avait pris antérieurement d'inhibiteur de la protéase ni de lamivudine mais tous avaient déjà reçu de la zidovudine; le nombre de cellules CD4+ s'échelonnait entre 50 et 400 cellules/mm³ et le taux sérique d'ARN viral était $\geq 20\ 000$ copies/mL. L'étude regroupait 97 patients séropositifs pour le VIH-1 (femmes : 15 %; origine hispanique/latino-américaine : 12 %; race noire : 10 %; origine asiatique/autre : 4 %; âge médian : 40 ans; durée médiane du traitement antérieur au moyen de la zidovudine : 29,7 mois). Le protocole a été modifié pour que tous les patients reçoivent au su le sulfate d'indinavir, plus la zidovudine et la lamivudine, après au moins 24 semaines de traitement administré dans le cadre d'une étude à double insu et avec répartition aléatoire; le traitement au su est en cours. La durée médiane du suivi à double insu a été de 41 semaines et la durée maximale a été de 52 semaines. Le nombre moyen de cellules CD4+ au départ était de 175 cellules/mm³ chez tous les patients et le taux sérique moyen d'ARN viral au départ était de 4,62 log₁₀ copies/mL (41 230 copies/mL). Les variations moyennes quant au nombre de cellules CD4+ au cours de la phase à double insu sont présentées dans la figure 7. La figure 8 présente la proportion de patients dont le taux sérique d'ARN viral se situait au-dessous de 500 copies/mL, soit le seuil de détection de la méthode utilisée, au cours de la phase à double insu.

Étude 035 : Figure 7

Étude 035 sur l'indinavir chez des patients ayant déjà reçu de la zidovudine
Variations moyennes du nombre de cellules CD4+ par rapport aux valeurs de départ

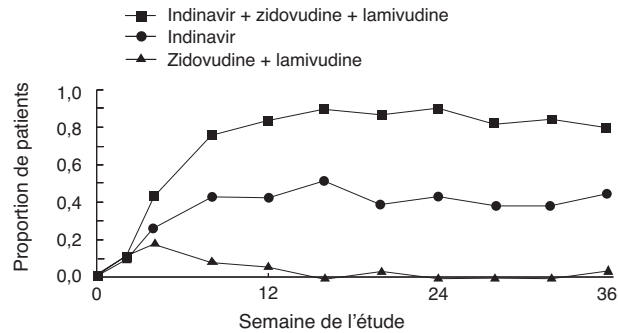


	N*	N*	N*	N*
IDV + ZDV + L	33	31	31	26
IDV	31	31	27	26
ZDV + L	33	33	29	25

*N = Nombre de patients dont la numération des cellules CD4+ a été effectuée aux semaines 0, 12, 24 et 36 de la phase à double insu
 Après au moins 24 semaines de traitement à double insu (durée médiane du suivi à double insu : 41 semaines), tous les patients ont été traités au su au moyen du sulfate d'indinavir en association avec de la zidovudine et de la lamivudine. Le nombre de patients a diminué après la 24^e semaine en raison de la durée variable de la phase à double insu.

Étude 035 : Figure 8

Étude 035 sur l'indinavir chez des patients ayant déjà reçu de la zidovudine
Proportion de patients ayant un taux sérique d'ARN viral inférieur à 500 copies/mL



	N*	N*	N*	N*
IDV + ZDV + L	33	31	31	26
IDV	31	31	28	25
ZDV + L	33	33	30	25

*N = Nombre de patients dont le taux sérique d'ARN viral a été mesuré aux semaines 0, 12, 24 et 36 de la phase à double insu
 Après au moins 24 semaines de traitement à double insu (durée médiane du suivi à double insu : 41 semaines), tous les patients ont été traités au su au moyen du sulfate d'indinavir en association avec de la zidovudine et de la lamivudine. Le nombre de patients a diminué après la 24^e semaine en raison de la durée variable de la phase à double insu.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacocinétique

Absorption chez les adultes

L'indinavir a été rapidement absorbé chez les sujets à jeun et la concentration plasmatique maximale a été atteinte en $0,8 \pm 0,3$ heure (T_{max} ; moyenne \pm É.T.) ($n = 11$). Chez les sujets qui ont reçu le sulfate d'indinavir à des doses s'échelonnant de 200 à 1 000 mg, on a observé une augmentation plus marquée des concentrations plasmatiques d'indinavir que l'augmentation proportionnelle à la dose. À la posologie de 800 mg toutes les 8 heures, l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques en fonction du temps à l'état d'équilibre a été de $30\,691 \pm 11\,407$ nM • heure ($n = 16$), la concentration plasmatique maximale (C_{max}) a été de $12\,617 \pm 4\,037$ nM ($n = 16$) et la concentration plasmatique minimale 8 heures après l'administration de la dose a été de 251 ± 178 nM ($n = 16$).

Absorption chez les enfants

Chez les enfants infectés par le VIH, l'administration de gélules de sulfate d'indinavir à raison de 500 mg/m² toutes les 8 heures a entraîné une $ASC_{0-8\ h}$ de $38\,742 \pm 24\,098$ nM • heure ($n = 34$), une C_{max} de $17\,181 \pm 9\,808$ nM ($n = 34$) et une concentration plasmatique minimale de 199 ± 358 nM ($n = 29$).

Le profil pharmacocinétique de l'indinavir chez les enfants n'était pas comparable à celui observé antérieurement chez des adultes infectés par le VIH recevant la dose recommandée de 800 mg toutes les 8 heures. L' $ASC_{0-8\ h}$ et la C_{max} étaient comparables ou légèrement supérieures à celles observées chez des adultes infectés par le VIH recevant la dose recommandée de sulfate d'indinavir; par ailleurs, la $C_{0-8\ h}$ minimale était beaucoup plus faible chez les enfants, un grand nombre d'entre eux ayant des valeurs inférieures à 100 nM.

Effet des aliments sur l'absorption après une administration orale

L'administration de l'indinavir en même temps qu'un repas riche en calories, en matières grasses et en protéines (784 kcal, 48,6 g de matières grasses et 31,3 g de protéines) a entraîné une diminution de $77\% \pm 8\%$ de l'ASC et de $84\% \pm 7\%$ de la C_{max} ($n = 10$). La prise d'un repas léger (p. ex. pain grillé sans matières grasses tartiné de confiture, jus de pomme et café avec du lait écrémé et du sucre, ou encore flocons de maïs avec du lait écrémé et du sucre) n'a entraîné que peu de variation, sinon aucune, quant à l'ASC, à la C_{max} ou à la concentration plasmatique minimale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Distribution

La fixation de l'indinavir aux protéines plasmatiques humaines a été d'environ 60 % pour une concentration s'échelonnant de 81 nM à 16 300 nM.

Chez les chiens, le rapport concentration moyenne plasmatique fœtale:concentration moyenne plasmatique maternelle a été de 0,49, une heure et deux heures après l'administration de la dose. La distribution de l'indinavir à travers la barrière placentaire a été limitée et le rapport ASC chez le fœtus:ASC dans le plasma maternel a été en moyenne de 0,02 et de 0,2 chez le lapin et chez le rat, respectivement.

Métabolisme

À la suite de l'administration d'une dose de 400 mg de sulfate d'indinavir marqué au ¹⁴C, $83\% \pm 1\%$ ($n = 4$) et $19\% \pm 3\%$ ($n = 6$) de la radioactivité totale a été décelée dans les fèces et dans l'urine, respectivement. Les valeurs de la radioactivité attribuable à la substance mère dans les fèces et dans l'urine ont été de 19,1 % et de 9,4 %, respectivement. Sept métabolites ont été identifiés dont un glucuronide et six métabolites oxydatifs. Des études *in vitro* ont indiqué que le cytochrome P₄₅₀ (CYP3A4) est la principale enzyme qui entre en jeu dans la formation des métabolites oxydatifs.

Élimination

Moins de 20 % de la dose d'indinavir est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. L'excrétion urinaire moyenne du médicament sous forme inchangée après l'administration d'une dose unique de 700 mg et de 1 000 mg d'indinavir a été de $10,4\% \pm 4,9\%$ ($n = 10$) et de $12,0\% \pm 4,9\%$ ($n = 10$), respectivement. L'indinavir a été rapidement éliminé et sa demi-vie était de $1,8 \pm 0,4$ heure ($n = 10$). On n'a pas observé d'accumulation médicamenteuse importante après l'administration de doses multiples de 800 mg toutes les 8 heures.

Insuffisance hépatique attribuable à une cirrhose

Chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère ou modérée et des signes cliniques d'une cirrhose, on a observé une baisse du métabolisme de l'indinavir ayant entraîné une augmentation d'environ 60 % de l'ASC moyenne après l'administration d'une dose unique de 400 mg ($n = 12$).

La demi-vie de l'indinavir a été augmentée à environ $2,8 \pm 0,5$ heures. Il n'y a pas eu d'études effectuées sur les paramètres pharmacocinétiques de l'indinavir auprès de patients atteints d'une insuffisance hépatique grave (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance hépatique attribuable à une cirrhose).

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de l'indinavir n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Interactions médicamenteuses

Delavirdine

Les données préliminaires (n = 14) ont montré que la delavirdine inhibe le métabolisme de l'indinavir; en effet, l'administration conjointe de sulfate d'indinavir (dose unique de 400 mg) et de delavirdine (400 mg 3 fois par jour) a entraîné des ASC de l'indinavir légèrement inférieures à celles observées après l'administration de sulfate d'indinavir seul (dose de 800 mg). Par ailleurs, l'administration conjointe de sulfate d'indinavir (dose de 600 mg) et de delavirdine (400 mg 3 fois par jour) a entraîné une augmentation d'environ 40 % de l'ASC par rapport aux valeurs obtenues après l'administration de sulfate d'indinavir seul (dose de 800 mg). L'indinavir n'a pas affecté la pharmacocinétique de la delavirdine (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Traitement concomitant, Delavirdine).

Éfavirenz

L'administration concomitante de sulfate d'indinavir (800 mg toutes les 8 heures) et d'éfavirenz (200 mg 1 fois par jour) pendant deux semaines a entraîné des réductions de l'ASC et de la C_{max} de l'indinavir d'environ 31 % et 16 %, respectivement, en raison d'une induction enzymatique (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Traitement concomitant, Éfavirenz).

Itraconazole

Dans une étude portant sur des doses multiples, l'administration conjointe d'itraconazole en capsules à raison de 200 mg deux fois par jour à jeun et de sulfate d'indinavir à raison de 600 mg toutes les 8 heures a entraîné une ASC de l'indinavir semblable à celle observée lorsque le sulfate d'indinavir était administré seul à raison de 800 mg toutes les 8 heures pendant une semaine (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Traitement concomitant, Itraconazole).

Kétoconazole

Dans une étude portant sur une dose unique, l'administration concomitante de 400 mg de kétoconazole et de 400 mg de sulfate d'indinavir a entraîné une augmentation de 68 % ± 48 % de l'ASC de l'indinavir par rapport à celle observée après l'administration de 400 mg de sulfate d'indinavir seul. Dans une étude portant sur des doses multiples, l'administration concomitante de 400 mg de kétoconazole 1 fois par jour et de 600 mg de sulfate d'indinavir toutes les 8 heures a entraîné une diminution de 18 % ± 17 % de l'ASC de l'indinavir par rapport à celle observée lorsque le sulfate d'indinavir était administré seul à raison de 800 mg toutes les 8 heures (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Traitement concomitant, Kétoconazole).

Rifabutine

L'administration concomitante de sulfate d'indinavir (800 mg toutes les 8 heures) et de rifabutine (300 mg 1 fois par jour ou 150 mg 1 fois par jour) a été évaluée dans deux études cliniques séparées. Les résultats de ces études ont montré une réduction de l'ASC de l'indinavir (32 % ± 19 % et 31 % ± 15 %, respectivement) par rapport aux valeurs obtenues lorsque le sulfate d'indinavir était administré seul à raison de 800 mg toutes les 8 heures, ainsi qu'une augmentation de l'ASC de la rifabutine (204 % ± 142 % et 60 % ± 47 %, respectivement) par rapport aux valeurs obtenues lorsque la rifabutine était administrée seule à raison de 300 mg 1 fois par jour. L'augmentation des concentrations plasmatiques de rifabutine est probablement attribuable à l'inhibition par l'indinavir du métabolisme de la rifabutine par le CYP3A4. Il est donc nécessaire de réduire la posologie de la rifabutine et d'augmenter celle du sulfate d'indinavir lorsque ces deux produits sont administrés conjointement (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Traitement concomitant, Rifabutine).

Rifampine

L'administration conjointe de sulfate d'indinavir (800 mg toutes les 8 heures) et de rifampine (600 mg 1 fois par jour) pendant une semaine a entraîné une diminution de 89 % ± 9 % de l'ASC de l'indinavir. La rifampine est un puissant activateur du cytochrome P₄₅₀ (CYP3A4) qui entraîne une réduction marquée des concentrations plasmatiques d'indinavir. Par conséquent, on ne doit pas administrer CRIVAN® et la rifampine de façon concomitante (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses, Rifampine).

Millepertuis (*Hypericum perforatum*)

Dans une étude publiée, huit volontaires non infectés par le VIH ont reçu 800 mg d'indinavir toutes les 8 heures pour 4 doses avant et après un traitement de 14 jours au moyen de 300 mg de millepertuis (*Hypericum perforatum*, certifié à 0,3 % d'hypericine) 3 fois par jour. La pharmacocinétique plasmatique de l'indinavir a été évaluée après la 4^e dose d'indinavir précédant et suivant le traitement au moyen de millepertuis. Après le traitement au moyen de millepertuis, on a observé une diminution de l'ASC_{0-8 h} et de la C_{8 h} de l'indinavir de 57 % ± 19 % et de 81 % ± 16 %, respectivement, par rapport aux valeurs obtenues lorsque l'indinavir était administré seul. Tous les sujets ont présenté une réduction de l'ASC_{0-8 h} (valeurs extrêmes : 36 % et 79 %) et de la C_{8 h} (valeurs extrêmes : 49 % et 99 %) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses, Millepertuis).

Sildénafil

Selon les données publiées d'une étude regroupant des hommes infectés par le VIH (n = 6), l'administration concomitante d'indinavir (800 mg toutes les 8 heures à long terme) et de sildénafil (dose unique de 25 mg) a entraîné une augmentation de 11 % de l'ASC_{0-8 h} moyenne de l'indinavir et de 48 % de la C_{max} moyenne de l'indinavir comparativement aux valeurs obtenues lorsque le sulfate d'indinavir était

administré seul à raison de 800 mg toutes les 8 heures. On a aussi observé une augmentation de 340 % de l'ASC moyenne du sildénafil après l'administration conjointe de sildénafil et d'indinavir comparativement aux valeurs obtenues lorsque le sildénafil était administré seul (données historiques) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses, Sildénafil).

MICROBIOLOGIE

VIROLOGIE

À des concentrations de 50 à 100 nM, l'indinavir a entraîné une inhibition de 95 % (CI₉₅) de la propagation virale (par rapport à des cellules témoins infectées par le virus, mais non traitées) dans les cultures de lymphocytes T humains infectés par plusieurs variants du VIH-1 (LAI, MN et RF) spécifiques à certaines lignées cellulaires. Une inhibition similaire de l'infection par le VIH-1 a été observée dans des cultures primaires de monocytes et de macrophages humains en utilisant un variant du virus (SF 162) démontrant un tropisme pour les macrophages. En outre, des concentrations d'indinavir de 25 à 100 nM ont entraîné une inhibition de 95 % de la propagation virale dans des cultures de cellules humaines mononucléées de la circulation sanguine périphérique activées par un mitogène et infectées par divers isolats cliniques primaires du VIH-1, y compris des mutants résistants aux inhibiteurs de la transcriptase inverse comme la zidovudine et à des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. Une activité antirétrovirale synergique a été observée lorsque des lymphocytes T humains infectés par le variant LAI du VIH-1 ont été incubés avec l'indinavir et la zidovudine, la didanosine ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

Résistance au médicament

La suppression des taux d'ARN viral a disparu chez certains patients; cependant, les taux de cellules CD4+ sont, dans bien des cas, demeurés au-dessus des valeurs observées avant le traitement. Cette baisse dans la suppression de l'ARN viral a été reliée de façon typique au remplacement du virus sensible par des variants résistants dans la circulation. L'émergence d'une résistance a été corrélée à une accumulation des mutations dans le génome viral, ce qui a donné lieu à l'expression d'acides aminés de substitution dans la molécule de protéase virale.

Au moins onze sites de résidus d'acides aminés de la protéase du VIH-1, dont les substitutions sont reliées à l'émergence d'une résistance, ont été mis en évidence. Aucune substitution isolée ne pouvait provoquer l'apparition d'une résistance quantifiable vis-à-vis l'inhibiteur; l'émergence d'une résistance a été attribuée à l'expression simultanée de multiples substitutions variables. En règle générale, l'expression simultanée d'un plus grand nombre de substitutions aux onze sites déterminés a entraîné un degré plus élevé de résistance. Les substitutions au niveau de ces sites ont semblé s'accumuler de façon séquentielle, probablement en conséquence de la réplication virale en cours.

Il est important de noter que la baisse quant à la suppression des taux d'ARN viral a été observée plus fréquemment lorsque le traitement au moyen du sulfate d'indinavir avait été amorcé à des posologies plus faibles que la posologie recommandée de 2,4 g/jour pour le traitement par voie orale. **Par conséquent, le traitement au moyen du sulfate d'indinavir devrait être amorcé à la posologie exacte recommandée afin d'obtenir une suppression importante de la réplication virale et, ainsi, d'inhiber l'émergence de virus résistants (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).**

Résistance génotypique dans les études cliniques

Dans l'étude 006 portant sur l'évaluation de la gamme posologique, les patients ont d'abord reçu le sulfate d'indinavir à des doses < 2,4 g/jour, puis à une dose de 2,4 g/jour. Par ailleurs, l'étude 019 était une étude comparative avec répartition au hasard dans laquelle les patients ont reçu le sulfate d'indinavir (IDV) à raison de 600 mg toutes les 6 heures, le sulfate d'indinavir plus la zidovudine (ZDV) ou la zidovudine seule. Le tableau 5 présente l'incidence de la résistance génotypique observée dans ces deux études après 24 semaines de traitement.

Tableau 5
Résistance génotypique après 24 semaines de traitement

Traitement	Résistance à l'IDV n/N*	Résistance à la ZDV n/N*
IDV	–	–
< 2,4 g/jour	31/37 (84 %)	–
2,4 g/jour	9/21 (43 %)	1/17 (6 %)
IDV/ZDV	4/22 (18 %)	1/22 (5 %)
ZDV	1/18 (6 %)	11/17 (65 %)

* Y compris les patients ayant des résultats négatifs selon la méthode d'amplification de l'ARN viral à la semaine 24 alors qu'à la semaine 0, les résultats étaient positifs.

Résistance croisée

Les isolats provenant de patients infectés par une souche de VIH-1 moins sensible au sulfate d'indinavir présentaient divers schémas et degrés de résistance croisée vis-à-vis différents inhibiteurs de la protéase du VIH, y compris le ritonavir et le saquinavir. Une résistance croisée totale a été observée entre le sulfate d'indinavir et le ritonavir; cependant, la résistance croisée avec le saquinavir a varié selon les isolats. Un grand nombre des substitutions d'acides aminés de la protéase, rapportées comme étant reliées à l'émergence d'une résistance au ritonavir et au saquinavir, ont aussi été liées à l'émergence d'une résistance au sulfate d'indinavir. L'administration concomitante du sulfate d'indinavir et d'un analogue nucléosidique (que le patient n'a jamais pris antérieurement) pourrait réduire le risque d'émergence d'une résistance à la fois au sulfate d'indinavir et à l'analogue nucléosidique.

TOXICOLOGIE

Études sur la toxicité aiguë

La DL₅₀ approximative de l'indinavir administré par voie orale est > 5 000 mg/kg chez le rat et la souris et celle de l'indinavir administré par voie intrapéritonéale est ≥ 5 000 mg/kg chez la souris et > 5 000 mg/kg chez le rat.

Études sur la toxicité à long terme

Des cristaux (compatibles avec la substance mère) ont été décelés dans l'urine de rats qui avaient reçu de l'indinavir à des doses ≥ 50 mg/kg/jour. On n'a pas observé de cristallurie chez des singes traités au moyen de l'indinavir à des doses pouvant atteindre 40 mg/kg, administrées deux fois par jour; par contre, une cristallurie est survenue chez un singe qui avait reçu de l'indinavir à raison de 160 mg/kg deux fois par jour. Aucun cas de cristallurie n'a été observé chez des chiens traités au moyen de l'indinavir à des posologies pouvant atteindre 40 mg/kg/jour, alors qu'on a noté une cristallurie chez un chien qui avait reçu 80 mg/kg/jour. La cristallurie n'a pas été reliée à des anomalies rénales d'origine médicamenteuse; entre autres, aucune augmentation des taux d'azote uréique sanguin ou de créatinine sérique n'a été observée chez les espèces animales évaluées. Par ailleurs, aucune modification histologique n'a été observée dans le tissu rénal chez des rats qui avaient reçu de l'indinavir à des posologies pouvant atteindre 640 mg/kg/jour pendant une période allant jusqu'à 53 semaines, chez des chiens qui avaient reçu des posologies pouvant atteindre 80 mg/kg/jour pendant une période allant jusqu'à 53 semaines et chez des singes qui avaient reçu jusqu'à 160 mg/kg deux fois par jour pendant une période pouvant atteindre 5 semaines. On a observé une augmentation du poids de la thyroïde et une hyperplasie des cellules folliculaires thyroïdiennes attribuables à une augmentation de la clairance de la thyroxine, chez des rats qui avaient reçu de l'indinavir à des doses ≥ 160 mg/kg/jour. On a noté une augmentation du poids du foie chez des rats traités au moyen de l'indinavir à des posologies ≥ 40 mg/kg/jour, ainsi qu'une hypertrophie hépatocellulaire à des doses ≥ 320 mg/kg/jour; cette modification n'était pas accompagnée de signes histologiques de lésion hépatique chez les animaux de cette espèce à des doses pouvant atteindre 640 mg/kg/jour.

Études sur la carcinogénèse

Des études sur les effets carcinogènes de l'indinavir ont été menées chez la souris et le rat. Chez la souris, on n'a observé aucune augmentation de la fréquence des tumeurs de tout type. Les doses les plus élevées dans les études chez la souris ont été de 480 mg/kg/jour (mâles) et de 640 mg/kg/jour (femelles), ce qui correspond à une exposition quotidienne au médicament dans la circulation générale environ 1,7 et 2,6 fois plus élevée, respectivement, que l'exposition observée chez l'humain aux doses quotidiennes recommandées. Chez les rats, on a observé une augmentation de l'incidence des adénomes thyroïdiens à la dose la plus élevée utilisée dans les études, soit 640 mg/kg/jour (mâles et femelles). À cette dose, l'exposition quotidienne au médicament dans la circulation générale est environ 1,3 à 2,3 fois plus élevée que celle observée chez l'humain.

Études sur la mutagenèse

L'indinavir s'est révélé dépourvu d'effets mutagènes ou génotoxiques selon les résultats des épreuves suivantes : épreuve de mutagenèse microbienne *in vitro* (test d'Ames), épreuve par élution alcaline pour la recherche de cassures de l'ADN *in vitro*, recherche *in vitro* et *in vivo* d'aberrations chromosomiques et tests de mutagenèse *in vitro* sur des cellules de mammifères.

Études sur la reproduction et la tératogénèse

On n'a observé aucun effet relié à l'indinavir sur l'accouplement, la fertilité ou la survie des embryons chez les rates qui avaient reçu le médicament à des posologies pouvant atteindre 640 mg/kg/jour, ni aucun effet relié au traitement sur la capacité de s'accoupler chez les rats mâles, aux mêmes posologies. En outre, on n'a noté aucun effet relié au médicament sur la fécondité ou la fertilité des rates non traitées qui ont été accouplées à des rats qui avaient reçu de l'indinavir.

Les résultats d'études évaluant les effets toxiques de l'indinavir sur le développement chez les rats, chez les lapins et chez les chiens (à des doses qui produisent une exposition au médicament dans la circulation générale comparable ou légèrement supérieure à celle observée chez l'humain), n'ont mis en évidence aucun effet tératogène. On n'a observé aucune modification externe ou viscérale reliée au traitement chez les rats. On a observé des augmentations, reliées au médicament, de l'incidence des côtes surnuméraires

par rapport aux témoins chez les rats qui avaient reçu de l'indinavir à des posologies ≥ 160 mg/kg/jour, et de l'incidence des côtes cervicales surnuméraires chez les rats qui avaient reçu de l'indinavir à raison de 640 mg/kg/jour. On n'a signalé aucune modification externe, viscérale ou squelettique, reliée au médicament, chez les lapins ou chez les chiens traités au moyen de l'indinavir. Par ailleurs, on n'a noté aucun effet relié au médicament sur la survie de l'embryon et du fœtus ou sur le poids du fœtus chez les rats, les lapins et les chiens. Des estimations du transfert placentaire de l'indinavir, fondées sur le rapport concentration d'indinavir chez le fœtus:concentration d'indinavir dans le placenta maternel, à des valeurs T_{max} , ont indiqué que l'exposition *in utero* à l'indinavir a été significative chez les rats (valeurs extrêmes : 5 % - 33 %; n = 4) et chez les chiens (valeurs extrêmes : 46 % - 58 %; n = 4). L'absence ou des taux faibles d'indinavir dans le plasma des fœtus chez les lapins n'ont pas permis de faire une estimation du transfert placentaire chez cette espèce animale.

Des études pendant lesquelles des rats ont reçu de l'indinavir à des posologies de 40 ou 640 mg/kg/jour ont démontré que ce médicament est excrété dans le lait maternel des rates. Le rapport indinavir dans le lait:indinavir dans le plasma a été supérieur à 1.

Chez les singes rhésus, l'administration de sulfate d'indinavir à des nouveau-nés a entraîné une légère exacerbation de l'hyperbilirubinémie physiologique transitoire observée chez cette espèce animale après la naissance. L'administration de sulfate d'indinavir au cours du troisième trimestre de la gestation à des guenons rhésus n'a pas entraîné une telle exacerbation chez les nouveau-nés. Le transfert placentaire du sulfate d'indinavir a été cependant limité.

BIBLIOGRAPHIE

1. Balani SK, Arison BH, Mathai L, Kauffman LR, Miller RR, Stearns RA, Chen IW, Lin JH. Metabolites of L-735,524, a Potent HIV-1 Protease Inhibitor in Human Urine. *Drug Metab Dispos* 1995;23(2):266-70.
2. Condra JH, Schleif WA, Blahy OM, Gabryelski LJ, Graham DJ, Quintero JC, Rhodes A, Robbins HL, Roth E, Shivaprakash M, Titus D, Yang T, Teppler H, Squires KE, Deutsch PJ, Emini EA. *In vivo* Emergence of HIV-1 Variants Resistant to Multiple Protease Inhibitors. *Nature* 1995;374:569-71.
3. Dawson JD, Lagakos SW. Analyzing Laboratory Marker Changes in AIDS Clinical Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1991;4:667-76.
4. Dorsey BD, Levin RB, McDaniel SL, Vacca JP, Guare JP, Darke PL, Zugay JA, Emini EA, Schleif WA, Quintero JC, Lin JH, Chen IW, Holloway MK, Fitzgerald PMD, Axel MG, Ostovic D, Anderson PS, Huff JR. L-735,524: The Design of a Potent and Orally Bioavailable HIV Protease Inhibitor. *J Med Chem* 1994;37(21):3443-51.
5. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, Gonzalez C, McMahon D, Richman DD, Valentine FT, Jonas L, Meibohm A, Emini EA, Chodakewitz JA. Treatment with Indinavir, Zidovudine, and Lamivudine in Adults with Human Immunodeficiency Virus Infection and Prior Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med* 1997;337:734-9.
6. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, Eron JJ, Feinberg JE, Balfour HH, Deyton LR, Chodakewitz JA, Fischl MA, for the AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. A Controlled Trial of Two Nucleoside Analogues Plus Indinavir in Persons with Human Immunodeficiency Virus Infection and CD4 Cell Counts of 200 Per Cubic Millimeter or Less. *N Engl J Med* 1997;337:725-33.
7. Kim BM, Vacca JP, Guare JP, Hanifin CM, Michelson SR, Darke PL, Zugay JA, Emini EA, Schleif W, Lin JH, Chen IW, Vastag K, Ostovic D, Anderson PS, Huff JR. A New Hydroxyethylamine Class of HIV-1 Protease Inhibitors With High Antiviral Potency and Oral Bioavailability. *Bioorg Med Chem* 1994;4(19):2273-8.
8. Waldman SA, Teppler H, Osborne B, Bjornsson TD, Pomerantz R, Woolf E, Yeh K, Deutsch P, Squires K, Saag M. Pharmacokinetics of L-735,524, an HIV Protease Inhibitor. *Clin Pharmacol Ther* 1994;55(2):195.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

CRIXIVAN®

gélules de sulfate d'indinavir

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de CRIXIVAN® et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de CRIXIVAN®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament

Votre médecin vous a prescrit CRIXIVAN® parce que vous êtes infecté par le VIH. CRIXIVAN® peut contribuer à réduire le risque de contracter des maladies liées à l'infection par le VIH. CRIXIVAN® peut aussi contribuer à réduire la quantité de VIH dans le sang (appelée « charge virale ») et à augmenter le nombre de cellules CD4+ (lymphocytes T). Il se peut que CRIXIVAN® n'exerce pas ces effets chez tous les patients.

Le VIH est un virus transmis par du sang contaminé ou lors d'un contact sexuel avec une personne infectée.

Les effets de ce médicament

CRIXIVAN® fait partie de la classe de médicaments connus sous le nom d'inhibiteurs de la protéase. Il agit sur le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), contribuant ainsi à réduire la quantité de virus dans l'organisme.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

- Ne prenez pas CRIXIVAN® si vous présentez une réaction allergique grave à l'un des composants de ce médicament (voir Les ingrédients non médicinaux importants).
- Ne prenez pas CRIXIVAN® conjointement avec de l'amiodarone, des dérivés de l'ergot, du cisapride (n'est plus commercialisé au Canada), du pimozide, du midazolam ou du triazolam.

L'ingrédient médicinal

Sulfate d'indinavir

Les ingrédients non médicinaux importants

La gélule renferme aussi les ingrédients non médicinaux suivants : lactose anhydre (agent sec de liaison/de remplissage) et stéarate de magnésium (lubrifiant); dioxyde de silicone, dioxyde de titane, gélatine et sulfate de lauryle sodique (constituants de la gélule vide).

Les formes posologiques

CRIXIVAN® est offert en gélules semi-translucides de couleur blanche renfermant 200 ou 400 mg d'indinavir comme principe actif.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin AVANT d'utiliser CRIXIVAN® :

- Si vous avez ou avez eu des troubles de santé, y compris des troubles hépatiques ou rénaux, le diabète, l'hémophilie ou des taux élevés de cholestérol et que vous prenez des médicaments dont le nom se termine par « statine » pour réduire votre taux de cholestérol.
- Si vous prenez ou avez l'intention de prendre des médicaments, tels les médicaments en vente libre ou les produits de santé naturels, y compris les plantes médicinales et les suppléments alimentaires. Certains médicaments ne doivent pas être pris en même temps que CRIXIVAN® ou nécessitent un réglage de la posologie s'ils sont administrés avec CRIXIVAN® (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- Si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir. On ne sait pas si CRIXIVAN® est nocif pour le fœtus d'une mère traitée au moyen de ce médicament au cours de la grossesse. Vous ne devez pas prendre CRIXIVAN® si vous êtes enceinte à moins que votre médecin ne considère que ce médicament est nettement nécessaire dans votre cas.
- Si vous allaitez ou avez l'intention de le faire. Vous ne devriez pas allaiter votre enfant si vous prenez CRIXIVAN®. Consultez votre médecin.

Autres mises en garde

- Vous devez être avisé que CRIXIVAN® ne guérit pas l'infection par le VIH et qu'il est possible que des infections ou d'autres maladies liées à l'infection par le VIH surviennent. Par conséquent, vous devez consulter régulièrement votre médecin pendant votre traitement au moyen de CRIXIVAN® et lui signaler tous les problèmes de santé que vous avez.
- CRIXIVAN® ne prévient pas la transmission du VIH d'une personne infectée à une autre. Afin de protéger les autres personnes, vous devez adopter des pratiques sexuelles sans risque et prendre les précautions nécessaires pour empêcher toute personne d'être en contact avec votre sang et d'autres liquides biologiques.
- Les effets à long terme de CRIXIVAN® ne sont pas encore connus. Il n'a pas été démontré que le traitement au moyen de CRIXIVAN® réduisait le risque de transmission du VIH à d'autres personnes que ce soit par contact sexuel ou par contamination sanguine.

Utilisation chez les enfants

CRIXIVAN® peut être administré aux enfants de 3 ans et plus qui sont capables d'avaler des gélules.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments qui pourraient **ne pas** être pris en même temps que CRIXIVAN® car ils peuvent provoquer des réactions graves ou pouvant mettre la vie en danger (comme des troubles du rythme cardiaque ou une somnolence excessive) sont l'amiodarone (p. ex. Cordarone®), l'alprazolam (p. ex. Xanax®), le triazolam (p. ex. Halcion®), l'astémizole* (p. ex. Hismanal^{MC}), le cisapride* (p. ex. Prepulsid®), la terfénaire* (p. ex. Seldane®), le midazolam (p. ex. Versed®), le pimizole (p. ex. Orap®), la rifampine (p. ex. Rifadin®, Rifater®, Rimactane®) et des médicaments dérivés de l'ergot (p. ex. Cafergot®, Ergomar®, Wigraine®). Consultez votre médecin avant de prendre CRIXIVAN® en même temps qu'un autre médicament.

Si vous suivez actuellement un traitement au moyen d'inhibiteurs de la protéase, y compris CRIXIVAN®, vous ne devriez pas prendre certains hypocholestérolémiants dont le nom se termine par « statine » (p. ex. lovastatine et simvastatine), car on a observé des cas de douleur et de faiblesse musculaires graves lorsque ces deux types de médicaments étaient administrés conjointement. Consultez votre médecin si vous avez des questions à ce sujet.

La prise de CRIXIVAN® conjointement avec du millepertuis (*Hypericum perforatum*), une plante médicinale vendue à titre de supplément alimentaire, ou avec des produits contenant du millepertuis n'est pas recommandée, car le millepertuis peut entraîner une réduction de l'effet de CRIXIVAN® ou d'autres médicaments utilisés contre l'infection par le VIH.

CRIXIVAN® peut être pris en même temps que certains médicaments qui sont couramment prescrits aux personnes infectées par le VIH. Ces médicaments sont, entre autres, la zidovudine (AZT^{MC}, p. ex. Retrovir®), la didanosine (ddl, p. ex. Videx®), la lamivudine (p. ex. 3TC®), la stavudine (d4T, p. ex. Zerit^{MC}), le fluconazole (p. ex. Diflucan®), l'isoniazide, la clarithromycine (p. ex. Biaxin®), l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole (p. ex. Bactrim®, Roubac®, Septra®) et la méthadone.

D'autres médicaments peuvent être pris en même temps que CRIXIVAN®, mais il faut modifier la posologie de ces médicaments ou de CRIXIVAN® dans ces cas. Ces médicaments sont, entre autres, la rifabutine (p. ex. Mycobutin®), le kétoconazole (p. ex. Nizoral®), l'itraconazole (p. ex. Sporanox®), la delavirdine (p. ex. Rescriptor®) et l'éfavirenz (p. ex. Sustiva®).

Avertissez votre médecin :

si vous prenez des bloqueurs des canaux calciques (médicaments pour traiter l'hypertension ou une douleur thoracique);

si vous prenez de la venlafaxine (p. ex. Effexor®);

si vous prenez de la trazodone (p. ex. Desyre^l®);

si vous prenez du sildénafil (p. ex. Viagra®).

Pouvez-vous conduire un véhicule ou faire fonctionner une machine pendant un traitement au moyen de CRIXIVAN®?

On a rapporté certains cas d'étourdissements ou de vision brouillée au cours du traitement au moyen de CRIXIVAN®. Si vous présentez ces réactions défavorables, vous devez éviter de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle

CRIXIVAN® est présenté sous forme de gélules pour une administration orale. Prenez 800 mg (en règle générale, deux gélules à 400 mg) à intervalles réguliers de 8 heures. CRIXIVAN® doit être pris toutes les 8 heures pour être pleinement efficace.

Dans les cas des enfants et des adolescents, la dose sera déterminée par le médecin traitant.

Il est très important de prendre CRIXIVAN® exactement comme il a été prescrit pour que le médicament puisse exercer son plein effet. Ne cessez pas votre traitement avec CRIXIVAN® avant d'en avoir discuté avec votre médecin.

CRIXIVAN® doit être pris avec de l'eau, 1 heure avant ou 2 heures après un repas. Pour les patients qui préfèrent un autre liquide que l'eau, CRIXIVAN® peut être pris avec du lait écrémé ou sans matières grasses, du jus, du café ou du thé; il peut être pris aussi avec un repas léger comme du pain grillé sans matières grasses tartiné avec de la confiture ou de la gelée de fruit, du jus et du café avec du lait écrémé ou sans matières grasses et du sucre, ou encore des flocons de maïs avec du lait écrémé ou sans matières grasses et du sucre. Entre ces périodes, vous pouvez suivre votre régime alimentaire normal.

La prise de CRIXIVAN® en même temps qu'un repas riche en calories, en matières grasses et en protéines réduit la capacité de l'organisme d'absorber le médicament, ce qui diminue l'efficacité de ce dernier.

Il est important pour les adultes traités au moyen de CRIXIVAN® de boire au moins 1,5 litre (environ 48 onces) de liquide chaque jour pour assurer une hydratation adéquate. Il est important aussi que les enfants et les adolescents qui prennent CRIXIVAN® boivent suffisamment de liquide au cours de la journée. Le médecin vous dira la quantité de liquide que votre enfant devrait consommer. Cette mesure peut aider à réduire l'incidence de la formation de calculs rénaux (pierres aux reins) (voir EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE).

Lorsque CRIXIVAN® et la didanosine sont administrés conjointement, ces deux médicaments doivent être pris à jeun à au moins une heure d'intervalle.

Dose oubliée

Prenez CRIXIVAN® 3 fois par jour à intervalles réguliers de 8 heures. Cependant, si vous avez omis de prendre une dose depuis plus de deux heures après le moment prévu, ne la prenez pas plus tard dans la journée. Revenez simplement à votre horaire habituel. Ne doublez pas votre dose.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Tout médicament peut provoquer des réactions inattendues ou indésirables, appelées effets secondaires. Il a été démontré que CRIXIVAN® est généralement bien toléré. On a rapporté la formation de calculs rénaux qui, dans certains cas, ont mené à des troubles rénaux plus graves, telle une insuffisance rénale. Dans la plupart des cas cependant, le dysfonctionnement rénal et l'insuffisance rénale ont été temporaires et réversibles. Communiquez avec votre médecin si une douleur dorsale intense survient soudainement, qu'il y ait ou non présence de sang dans l'urine attribuable à des calculs rénaux.

*n'est plus commercialisé au Canada

On a observé chez des patients traités au moyen de CRIXIVAN® une dégradation rapide des globules rouges (appelée anémie hémolytique) qui, dans certains cas, a été grave, et parfois même mortelle.

Certains patients traités au moyen de CRIXIVAN® ont présenté des troubles hépatiques, entraînant parfois une insuffisance hépatique et même un décès. Certains de ces patients présentaient d'autres maladies ou suivaient d'autres traitements. Il n'a pas été déterminé si les troubles hépatiques étaient attribuables à la prise de CRIXIVAN®.

On a aussi observé les réactions défavorables suivantes : faiblesse/fatigue, faible nombre de globules rouges, troubles cardiaques, y compris une crise cardiaque, douleur ou œdème abdominal, inflammation du pancréas, inflammation des reins, infection des reins, diminution de la fonction rénale, diarrhée, troubles gastriques, nausées, étourdissements, maux de tête, sécheresse de la peau, modification de la couleur de la peau, perte des cheveux, ongles incarnés infectés ou non, présence de cristaux dans l'urine, engourdissement de la bouche, éruption cutanée, réactions cutanées graves, réactions allergiques et altération du goût.

On a observé des modifications dans la répartition de la graisse chez certains patients recevant un traitement antirétroviral. Ces changements peuvent se traduire par une augmentation de la graisse dans la nuque et la région supérieure du dos (« bosse de bison »), les seins et le tronc. On peut aussi observer une perte de graisse aux jambes, aux bras et au visage. On ne connaît pas à l'heure actuelle la cause et les effets à long terme de ces modifications.

On a signalé une augmentation des épisodes de saignements chez certains patients hémophiles.

On a rapporté des cas de diabète et une augmentation du taux de sucre dans le sang (appelée hyperglycémie) chez des patients traités au moyen d'inhibiteurs de la protéase. Chez certains de ces patients, ces réactions ont entraîné une acidocétose, une anomalie grave qui résulte d'un taux de sucre anormal dans le sang. Certains patients souffraient déjà de diabète avant de commencer leur traitement avec des inhibiteurs de la protéase, d'autres pas. Dans certains cas, il a été nécessaire de régler la posologie des médicaments contre le diabète, dans d'autres, il a fallu instaurer un traitement contre le diabète.

Votre médecin a une liste plus complète des effets secondaires.

Avertissez votre médecin immédiatement à l'apparition de ces symptômes ou de tout autre symptôme inhabituel. Si ceux-ci persistent ou s'aggravent, consultez un médecin.

En outre, avertissez votre médecin si vous présentez des symptômes typiques d'une réaction allergique après avoir pris CRIXIVAN®.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET CE QU'IL FAUT FAIRE

Symptômes / effets		Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Cas graves seulement	Tous les cas	
Fréquents	Troubles rénaux, y compris calculs rénaux, insuffisance rénale et symptômes, telles une douleur au dos et la présence de sang dans l'urine		✓	
	Anémie hémolytique (destruction rapide des globules rouges) et symptômes tels que jaunisse et urines foncées		✓	
Peu fréquents	Réaction allergique grave/difficulté à respirer		✓	✓
	Saignements accrus chez les hémophiles		✓	
	Apparition/aggravation d'un diabète		✓	
	Hépatite		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de CRIXIVAN®, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

Autres considérations

Bien que CRIXIVAN® ne guérisse pas l'infection par le VIH, il peut contribuer à allonger la période de temps où vous serez exempt de maladies liées à l'infection par le VIH.

Des signes et des symptômes d'inflammation résultant d'infections antérieures peuvent survenir au début d'un traitement antirétroviral d'association chez certains patients présentant une infection avancée par le VIH (SIDA) et des antécédents d'infections opportunistes.

Consultez votre médecin pour de plus amples renseignements.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Protégez de l'humidité.

- Entreposez les gélules CRIXIVAN® dans le flacon original à la température de la pièce (15 °C à 30 °C).
- Pour protéger les gélules CRIXIVAN® de l'humidité, laissez le sachet dessiccateur dans le flacon. Gardez le flacon fermé.

Gardez tous les médicaments hors de la portée des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Santé Canada recueille les renseignements concernant les effets secondaires graves ou inattendus associés au médicament afin d'en assurer l'innocuité. Si vous croyez présenter un effet secondaire grave ou inattendu associé à ce médicament, vous pouvez en faire part à Santé Canada :

par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-234-2345

par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-678-6789

par courriel : cadtmp@hc-sc.gc.ca

par courrier : Centre national des EI
Division de l'information sur l'innocuité
et l'efficacité des produits de santé
commercialisés
Direction des produits de santé
commercialisés
Pré Tunney, IA 0701C
Ottawa ON K1A 0K9

ou à Merck Frosst Canada Ltée :

par téléphone (numéro sans frais) : 1-800-567-2594

par télécopieur (numéro sans frais) : 1-877-428-8675

par courrier : Merck Frosst Canada Ltée
C.P. 1005
Pointe-Claire – Dorval QC H9R 4P8

REMARQUE : Avant d'aviser Santé Canada ou Merck Frosst, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document et la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé à l'adresse :

<http://www.merckfrosst.com>

ou en communiquant avec Merck Frosst Canada Ltée, au 1-800-567-2594.

Ce dépliant a été rédigé par Merck Frosst Canada Ltée.

Dernière révision : le 13 février 2007.

www.merckfrosst.com



MERCK FROSST CANADA LTÉE
KIRKLAND, QUÉBEC, CANADA