

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PRVIRACEPT^{MD}

Comprimés à 250 mg et à 625 mg de nelfinavir
(sous forme de mésylate de nelfinavir)

Poudre à 50 mg/g de nelfinavir
(sous forme de mésylate de nelfinavir)

INHIBITEUR DE LA PROTÉASE DU VIH

Pfizer Canada inc.
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date de révision :
28 octobre 2016

Distribué par ViiV Soins de santé ULC
Montréal (Québec) H4S 1Z1

N° de contrôle : 197422

M.D. d'Agouron Pharmaceuticals, Inc.
Pfizer Canada inc., licencié
© Pfizer Canada inc., 2016

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	14
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	26
SURDOSAGE	29
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	29
STABILITÉ ET CONSERVATION	31
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	31
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	33
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	33
ESSAIS CLINIQUES	34
VIROLOGIE.....	36
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	37
TOXICOLOGIE	41
RÉFÉRENCES	44
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	47

PRVIRACEPT^{MD}

Comprimés à 250 mg et à 625 mg de nelfinavir
(sous forme de mésylate de nelfinavir)

Poudre à 50 mg/g de nelfinavir
(sous forme de mésylate de nelfinavir)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
Orale	- comprimés pelliculés dosés à 250 et à 625 mg de nelfinavir - poudre dosée à 50 mg/g de nelfinavir	Sans objet. Voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

VIRACEPT (mésylate de nelfinavir) est indiqué pour le traitement de l'infection par le VIH, en association avec d'autres antirétroviraux. Cette indication se fonde sur les analyses de marqueurs de substitution effectuées dans le cadre d'études ayant duré jusqu'à 48 semaines (*voir ESSAIS CLINIQUES pour obtenir la description des études*).

Enfants (< 13 ans)

L'innocuité et l'efficacité de VIRACEPT ont été établies chez les enfants de 2 à 13 ans. Chez les enfants de moins de 2 ans, VIRACEPT s'est révélé sûr aux doses étudiées, mais on n'a pas pu déterminer de dose efficace fiable. Par conséquent, VIRACEPT ne doit être administré aux enfants de moins de 2 ans que si les avantages éventuels l'emportent nettement sur les risques potentiels (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Posologie recommandée et réglage posologique – Enfants et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE*).

Personnes âgées (> 65 ans)

En raison du nombre insuffisant de sujets âgés de 65 ans ou plus ayant participé aux études cliniques sur VIRACEPT, il est impossible de dire s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Posologie recommandée et réglage posologique*).

CONTRE-INDICATIONS

VIRACEPT (mésylate de nelfinavir) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité d'importance clinique à l'un ou l'autre de ses composants. Voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie pour connaître la liste complète des ingrédients.

Il ne faut pas administrer VIRACEPT en concomitance avec des médicaments qui dépendent largement de la CYP3A pour leur élimination et qui, en forte concentration dans le plasma, sont associés à des manifestations graves ou menaçant le pronostic vital. Ces médicaments sont énumérés au tableau 1.

Tableau 1 : Médicaments contre-indiqués avec VIRACEPT

Classe thérapeutique	Médicaments de la classe qui sont contre-indiqués avec VIRACEPT
Prokinétiques gastro-intestinaux	Cisapride*
Antiarythmiques	amiodarone, quinidine
Dérivés de l'ergot de seigle	dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine
Sédatifs/hypnotiques	midazolam, triazolam
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	lovastatine, simvastatine
Herbes médicinales	Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)
Antagonistes des récepteurs α 1-adrénergiques	alfuzosine
Inhibiteurs de la PDE-5	sildénafil pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire
Antimycobactériens	rifampine
Antipsychotiques	lurasidone, pimozide

* Ce médicament n'est plus commercialisé au Canada

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

VIRACEPT (mésylate de nelfinavir) est un inhibiteur de l'isoforme CYP3A du cytochrome P450. Les données in vitro indiquent que le nelfinavir ne serait pas un inhibiteur de la CYP2C19 ($K_i = 68 \mu\text{M}$ ou 39 mg/L). L'administration concomitante de VIRACEPT (mésylate de nelfinavir) et de

médicaments principalement métabolisés par la CYP3A peut accroître les concentrations plasmatiques de l'autre médicament, ce qui risque d'accentuer ou de prolonger tant ses effets thérapeutiques que ses effets indésirables. On doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre des inhibiteurs de la CYP3A, y compris VIRACEPT, en concomitance avec des médicaments métabolisés par la CYP3A et qui prolongent l'intervalle QT (*voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit*). Le nelfinavir est métabolisé par la CYP3A et la CYP2C19. L'administration concomitante de VIRACEPT et de médicaments qui stimulent la CYP3A ou la CYP2C19 peut diminuer les concentrations plasmatiques du nelfinavir et en réduire l'effet thérapeutique. L'administration en concomitance de VIRACEPT et de médicaments principalement métabolisés par la CYP3A4 peut accroître les concentrations plasmatiques de ces autres médicaments et présenter un risque de toxicité accrue (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Compte tenu de l'inhibition de la CYP3A4 par VIRACEPT, l'administration concomitante de VIRACEPT et de quétiapine peut accroître les concentrations de quétiapine. Des manifestations indésirables graves et/ou mortelles associées à la quétiapine, dont des cas de sédation marquée et de coma, ont été signalées après l'administration concomitante d'inhibiteurs de la protéase du VIH et de quétiapine. VIRACEPT ne doit pas être administré en même temps que la quétiapine. Si l'administration concomitante se révèle nécessaire, il faut réduire la dose de quétiapine et surveiller l'apparition de manifestations indésirables associées à la quétiapine comme le recommande la monographie de ce produit (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

L'administration concomitante de salmétérol et de VIRACEPT n'est pas recommandée, car elle pourrait entraîner une augmentation du risque d'effets indésirables de nature cardiovasculaire associés au salmétérol, dont une prolongation de l'intervalle QT, des palpitations et une tachycardie sinusale.

Patients présentant de la phénylcétonurie

VIRACEPT sous forme de poudre pour administration orale renferme 11,2 mg de phénylalanine par gramme de poudre.

Diabète/hyperglycémie

Les données de pharmacovigilance chez des patients infectés par le VIH et traités par des inhibiteurs de la protéase ont révélé l'apparition de nouveaux cas de diabète, d'exacerbation d'un diabète préexistant et d'hyperglycémie. Certains patients ont dû commencer à prendre de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux pour traiter ces manifestations ou encore modifier leur traitement antidiabétique. Dans certains cas, une acidocétose diabétique est survenue. Chez certains de ces patients, ayant cessé leur traitement par les inhibiteurs de la protéase, l'hyperglycémie a persisté malgré l'arrêt du traitement. Étant donné que ces manifestations ont été signalées de façon volontaire dans le cadre de la pratique clinique, il est impossible d'en estimer la fréquence et d'établir un lien causal entre ces effets et le traitement par les inhibiteurs de la protéase.

Insuffisance hépatique

VIRACEPT (mésylate de nelfinavir) est essentiellement métabolisé par le foie. Par conséquent, il faut user de prudence lorsqu'on administre ce médicament à des insuffisants hépatiques (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance hépatique*).

Les patients atteints d'insuffisance hépatique ne devraient pas recevoir de colchicine s'ils prennent VIRACEPT.

Résistance/résistance croisée

Une résistance croisée du VIH à l'endroit des inhibiteurs de la protéase a été observée (*voir VIROLOGIE*).

Hémophilie

On a signalé, dans certains cas, une plus grande fréquence d'hémorragies, y compris des hématomes cutanés et de l'hémarthrose spontanés chez des patients atteints d'hémophilie de type A et de type B traités par des inhibiteurs de la protéase. Certains patients ont reçu des quantités supplémentaires de facteur VIII. Dans plus de la moitié des cas signalés, on a recommandé la poursuite ou une reprise du traitement par les inhibiteurs de la protéase. Aucun lien n'a été établi entre les inhibiteurs de la protéase et ces hémorragies. Toutefois, la fréquence des épisodes hémorragiques doit être surveillée de près chez les patients qui reçoivent du mésylate de nelfinavir.

Redistribution et accumulation de tissus adipeux

Une redistribution et une accumulation de tissus adipeux, notamment une obésité facio-tronculaire, une augmentation des graisses dorso-cervicales (bosse de bison), un amaigrissement des membres et du visage, une augmentation du volume des seins et une apparence « cushingoïde », ont été observées chez les patients recevant un traitement antirétroviral. Le mécanisme et les conséquences à long terme de ces effets ne sont pas connus actuellement. Une relation de cause à effet n'a pas été établie.

Syndrome de reconstitution immunitaire

Durant la phase initiale du traitement, les patients qui répondent aux antirétroviraux peuvent présenter une réponse inflammatoire à des infections opportunistes latentes ou résiduelles (par exemple, infection par le complexe *Mycobacterium avium* [CMA], infection à cytomégalovirus [CMV], pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* [PPC] ou tuberculose [TB]), lesquelles peuvent nécessiter d'autres évaluations et traitements.

On a aussi signalé l'apparition de maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow, la polymyosite et le syndrome de Guillain-Barré) en contexte de reconstitution immunitaire, mais le temps écoulé avant leur survenue varie d'un cas à l'autre et elles peuvent se manifester plusieurs mois après l'amorce du traitement.

Populations particulières

Femmes enceintes (grossesse, fécondité et reproduction)

L'expérience clinique chez la femme enceinte est incomplète. Tant qu'on ne disposera pas d'autres données, VIRACEPT (mésylate de nelfinavir) n'est pas recommandé chez la femme enceinte.

Dans le cadre d'études précliniques de toxicité sur le développement et la reproduction menées chez des rates gravides recevant du nelfinavir, aucun effet indésirable lié au médicament n'a été observé à des doses produisant une exposition systémique (ASC) comparable à celle que l'on obtient aux doses thérapeutiques recommandées de VIRACEPT chez l'humain. L'administration de nelfinavir à des lapines gravides n'a pas entraîné d'effets sur le développement fœtal jusqu'à la dose à laquelle on observe une légère diminution du poids de la mère; toutefois, même aux plus fortes doses évaluées, l'exposition systémique des lapines s'est avérée nettement moindre que celle observée chez l'humain recevant des doses thérapeutiques de nelfinavir.

Antiretroviral Pregnancy Registry : Afin de surveiller l'issue de la grossesse chez les femmes enceintes exposées au nelfinavir et à d'autres antirétroviraux, un registre spécial a été établi. Les médecins sont invités à y inscrire leurs patientes en composant le 1-800-258-4263 ou en visitant le site Internet suivant : <http://www.apregistry.com>.

Une analyse prospective des cas d'exposition à VIRACEPT pendant le premier trimestre de la grossesse n'a révélé aucune hausse du risque (multiplication par un facteur d'au moins 2) d'anomalies congénitales, notamment des formes les plus fréquentes (système cardiovasculaire et appareil génito-urinaire). À ce jour, on a signalé 15 anomalies congénitales sur 416 naissances vivantes après une exposition à VIRACEPT pendant le premier trimestre.

Femmes qui allaitent : Pour prévenir la transmission du VIH, les femmes infectées par le VIH ne doivent jamais allaiter. Des études sur l'allaitement chez des rates démontrent que le nelfinavir est excrété dans le lait. On ignore si le nelfinavir passe dans le lait humain. Les mères traitées par VIRACEPT doivent être avisées de ne pas allaiter afin de prévenir la transmission du VIH à leur nourrisson ou l'apparition d'effets indésirables graves chez ce dernier.

Enfants : L'innocuité et l'efficacité de VIRACEPT ont été établies chez les enfants de 2 à 13 ans. Chez les enfants de moins de 2 ans, VIRACEPT s'est révélé sûr aux doses étudiées mais on n'a pas pu déterminer de dose efficace fiable. Dans certaines études, le taux de réponse chez les enfants de moins de 2 ans a semblé plus faible que chez les enfants plus âgés. Par conséquent, le nelfinavir ne doit être administré aux enfants de moins de 2 ans que si les avantages éventuels l'emportent nettement sur les risques.

L'exposition très variable à VIRACEPT demeure un problème de taille chez les enfants. Cette exposition imprévisible risque d'être plus prononcée au sein de cette population en raison d'une clairance plus élevée que chez l'adulte et de difficultés reliées à l'observance et à une ingestion insuffisante de nourriture au moment de l'administration (*voir EFFETS INDÉSIRABLES, Enfants, POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Posologie recommandée et réglage posologique – Enfants et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Populations particulières*).

Insuffisance rénale : Les propriétés pharmacocinétiques du nelfinavir n'ont pas été étudiées chez des patients souffrant d'insuffisance rénale. Moins de 2 % du mésylate de nelfinavir sont excrétés dans l'urine, de sorte que l'insuffisance rénale risque peu d'influer sur l'élimination du nelfinavir.

Les patients atteints d'insuffisance rénale ne devraient pas recevoir de colchicine s'ils prennent VIRACEPT.

Personnes âgées : En raison du nombre insuffisant de sujets âgés de 65 ans ou plus ayant participé aux études cliniques sur le nelfinavir, il est impossible de dire s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Posologie recommandée et réglage posologique*).

Sexe et race : On n'a décelé aucune différence pharmacocinétique significative entre les hommes et les femmes. Quant aux différences pharmacocinétiques en fonction de la race, elles n'ont fait l'objet d'aucune étude. Toutefois, selon les études clés, il n'existe aucune différence significative entre les races pour ce qui est de l'efficacité ou de l'innocuité.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'innocuité de VIRACEPT (mésylate de nelfinavir) a fait l'objet d'études auprès de plus de 5000 patients qui ont reçu le médicament soit seul, soit en association avec des antirétroviraux. La majorité des effets indésirables ont été bénins. L'effet indésirable le plus fréquemment signalé chez les patients traités par VIRACEPT a été la diarrhée, qui était généralement d'intensité légère à modérée. La survenue de diarrhée associée à la prise de nelfinavir peut être accrue chez les patients qui prennent les comprimés à 625 mg, étant donné la biodisponibilité accrue de cette teneur.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Le tableau 2 dresse la liste des effets indésirables d'intensité modérée à grave, attribués au médicament et survenus chez au moins 2 % des patients traités en concomitance par VIRACEPT et le d4T et la lamivudine (étude 542) pendant un maximum de 48 semaines, ou la zidovudine et la lamivudine (étude 511) pendant un maximum de 24 semaines.

Tableau 2 : Pourcentage des patients ayant éprouvé des effets indésirables d'intensité modérée à grave pendant le traitement¹ (signalés chez au moins 2 % des patients)

	Étude 511 24 semaines			Étude 542 48 semaines	
Effets indésirables	Placebo + ZDV/3TC (n = 101)	VIRACEPT 500 mg 3 f.p.j. + ZDV/3TC (n = 97)	VIRACEPT 750 mg 3 f.p.j. + ZDV/3TC (n = 100)	VIRACEPT 1250 mg 2 f.p.j. + d4T/3TC (n = 296)	VIRACEPT 750 mg 3 f.p.j. + d4T/3TC (n = 159)
Organisme entier					
Asthénie	2 %	1 %	1 %	1 %	1 %
Appareil digestif					
Diarrhée	3 %	14 %	20 %	18 %	14 %
Nausées	4 %	3 %	7 %	1 %	3 %
Flatulence	0	5 %	2 %	0	0
Peau et annexes cutanées					
Éruptions	1 %	1 %	3 %	2 %	2 %

¹ Comprend les effets indésirables ayant un lien au moins possible avec le médicament à l'étude, ou dont la relation causale avec celui-ci est inconnue, et exclut les affections concomitantes liées au VIH.

Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques (< 2 %)

Vous trouverez, énumérés ci-dessous, les effets indésirables d'intensité au moins modérée survenus chez moins de 2 % des patients traités par VIRACEPT lors de tous les essais cliniques de phase II/III et à l'égard desquels on a établi un lien au moins possible ou dont la relation causale avec le médicament est inconnue.

Appareil digestif : anorexie, douleur épigastrique, dyspepsie, hémorragie digestive, hépatite, pancréatite, ulcère buccal et vomissements.

Appareil génito-urinaire : anomalies urinaires, dysfonction sexuelle et lithiase rénale.

Appareil locomoteur : arthralgies, arthrite, crampes, myalgie, myasthénie et myopathie.

Appareil respiratoire : dyspnée, pharyngite, rhinite et sinusite.

Organisme entier : blessure accidentelle, céphalées, douleurs, douleurs abdominales, fièvre, lombalgie, malaises, réaction allergique, redistribution et accumulation de tissus adipeux (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Redistribution et accumulation de tissus adipeux*).

Peau et annexes cutanées : dermatite, dermatite fongique, diaphorèse, éruption maculo-papuleuse, folliculite, prurit et urticaire.

Sens : iritis aiguë et troubles oculaires.

Système métabolique et nutritionnel : augmentation des taux d'ALAT, d'amylase, d'ASAT, de créatine phosphokinase, de déshydrogénase lactique, de gamma-glutamyl-transpeptidase et des phosphatases alcalines; déshydratation, hyperglycémie, hyperlipidémie, hyperuricémie, hypoglycémie et résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique.

Système nerveux : anxiété, convulsions, dépression, étourdissements, hyperkinésie, idées suicidaires, insomnie, labilité émotionnelle, migraine, paresthésie, somnolence et troubles du sommeil.

Système sanguin et lymphatique : anémie, leucopénie et thrombocytopenie.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques

Le pourcentage de patients présentant des anomalies marquées de leurs résultats d'analyses de laboratoire dans le cadre des études 542 et 511 est présenté au tableau 3. Les anomalies marquées aux résultats des analyses de laboratoire se définissent comme une anomalie de grade 3 ou 4 chez un patient dont les valeurs de départ sont normales ou de grade 4 chez un patient qui présentait une anomalie de grade 1 au départ.

Tableau 3 : Pourcentage des patients, par groupe traité, présentant des anomalies marquées à leurs résultats d'analyses de laboratoire¹ (au moins 2 % des patients)

	Étude 511 (24 semaines)			Étude 542 (48 semaines)	
	Placebo + ZDV/3TC (n = 101)	VIRACEPT 500 mg 3 f.p.j. + ZDV/3TC (n = 97)	VIRACEPT 750 mg 3 f.p.j. + ZDV/3TC (n = 100)	VIRACEPT 1250 mg 2 f.p.j. + d4T/3TC (n = 296)	VIRACEPT 750 mg 3 f.p.j. + d4T/3TC (n = 159)
Hématologie					
Hémoglobine	6 %	3 %	2 %	0	0
Neutrophiles	4 %	3 %	5 %	2 %	1 %
Lymphocytes	1 %	6 %	1 %	1 %	0
Biochimie					
ALAT (SGPT)	6 %	1 %	1 %	3 %	0
ASAT (SGOT)	4 %	1 %	0	2 %	1 %
Créatine kinase	7 %	2 %	2 %	--	--

¹ Les anomalies marquées aux résultats d'analyses de laboratoire se définissent comme un passage du grade 0 au départ au grade 3 au moins ou du grade 1 au grade 4.

Enfants

VIRACEPT a fait l'objet d'études cliniques chez plus de 400 enfants (de la naissance à 13 ans). Le tableau des manifestations indésirables qui s'est dégagé de 5 études cliniques réalisées au sein de cette population était semblable à celui des adultes.

Le tableau 4 présente – en fonction de l'âge des patients – la liste des manifestations indésirables (tous grades confondus) liées au médicament et apparues en cours de traitement chez ≥ 2 % des patients qui ont reçu VIRACEPT 3 f.p.j. en concomitance avec deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse pendant un maximum de 48 semaines dans le cadre de 2 études (524 et 556) réalisées chez des enfants. Au cours de l'étude 524, la diarrhée, la leucopénie, les douleurs abdominales et les éruptions cutanées ont été les manifestations indésirables liées au traitement le plus souvent signalées chez les sujets de plus de 2 ans; chez les moins de 2 ans, ce sont les éruptions cutanées, la diarrhée, l'anorexie et la leucopénie qui ont été le plus souvent signalées. Au cours de l'étude 556, aucune manifestation indésirable liée au médicament n'a été signalée chez les moins de 2 ans; par contre, chez les enfants de plus de 2 ans, on a noté deux cas de diarrhée de grade 2 et un cas d'éruption cutanée de grade 4, que l'on a jugés comme liés au médicament.

Tableau 4 : Nombre (%) de manifestations indésirables liées au médicament et apparues en cours de traitement, signalées chez plus de 2 % des enfants

	Enfants			
	Étude 524 VIRACEPT 20 mg/kg 3 f.p.j. + INTI ¹		Étude 556 VIRACEPT 25-35 mg/kg 3 f.p.j. + ZDV/ddI	
Manifestation indésirable selon la terminologie COSTART	< 2 ans n = 25	≥ 2 ans n = 39	< 2 ans n = 47	≥ 2 ans n = 94
Organisme entier				
Fièvre	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)
Douleurs abdominales	0 (0)	2 (5)	0 (0)	0 (0)
Appareil digestif				
Anorexie	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Diarrhée	1 (4)	15 (38)	0 (0)	2 (2)
Flatulence	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)
Nausées	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)
Système sanguin et lymphatique				
Anémie	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)
Leucopénie	1 (4)	2 (5)	0 (0)	0 (0)
Appareil respiratoire				
Épistaxis	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)
Peau et annexes cutanées				
Éruptions cutanées	2 (8)	2 (5)	0 (0)	1 (1)

¹INTI : indique que les sujets ont aussi reçu un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse.

Bien qu'aucune manifestation indésirable liée au médicament n'ait été signalée lors de l'étude PACTG 377, au nombre des manifestations indésirables survenues en cours de traitement figurent la neutropénie et les troubles digestifs, qui ont touché 33 % (7/21 chacune) des enfants de moins de

2 ans qui recevaient VIRACEPT (27-33 mg/kg 3 f.p.j.) de même que des inhibiteurs nucléosidiques accompagnés ou non d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. La neutropénie est survenue dans tous les groupes de traitement, y compris celui qui ne recevait pas VIRACEPT (3 cas de grade 2, 3 de grade 3 et 1 de grade 4). Dans la majorité des cas, la neutropénie était légère et, souvent, elle disparaissait spontanément avec la poursuite du traitement.

Lors de l'étude PENTA 7 (20 nouveau-nés, VIRACEPT à raison de 75 mg/kg 2 f.p.j.), on a signalé 1 cas de manifestation indésirable liée au médicament et apparue en cours de traitement. Il s'agissait d'éruption cutanée/érythème de grade 2 dans le groupe VIRACEPT + ddi + d4T. L'effet a disparu spontanément avec la poursuite du traitement.

Manifestations indésirables secondaires à l'exposition pré- et postnatale

Selon les résultats de l'étude PACTG 353 (31 nouveau-nés, VIRACEPT à raison de 40 mg 2 f.p.j.), la neutropénie (2 cas de grade 3 et 1 cas de grade 4) et la baisse du taux d'hémoglobine (7 cas de grade 3) comptent parmi les manifestations indésirables liées au médicament.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

D'autres effets indésirables ayant un lien au moins possible ou un lien inconnu avec VIRACEPT ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance :

Appareil digestif : ictère.

Organisme entier : réactions d'hypersensibilité (notamment bronchospasme, éruptions cutanées modérées ou graves, fièvre et œdème).

Système cardiovasculaire : prolongation de l'intervalle QT, torsade de pointes.

Système métabolique et nutritionnel : acidose métabolique, bilirubinémie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses pouvant avoir des conséquences graves

- alfuzosine
- amiodarone, quinidine
- rifampine
- dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine
- lovastatine, simvastatine
- pimozide, lurasidone, quétiapine
- sildénafil pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire
- oméprazole
- midazolam, triazolam
- salmétérol

(Voir tableau 7)

Aperçu

Le nelfinavir est un inhibiteur de l'isoenzyme 3A du cytochrome P450. L'administration concomitante de VIRACEPT et de médicaments principalement métabolisés par la CYP3A (par exemple, inhibiteurs calciques de la classe des dihydropyridines, inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, immunodépresseurs et sildénafil) peut accroître les concentrations plasmatiques des autres médicaments, ce qui risque d'accroître ou de prolonger tant leurs effets thérapeutiques que leurs effets indésirables (*voir* tableaux 7 et 8). Le nelfinavir est métabolisé par la CYP3A et la CYP2C19. L'administration concomitante de VIRACEPT et de médicaments qui stimulent la CYP3A ou la CYP2C19, comme la rifampine, peut diminuer les concentrations plasmatiques du nelfinavir et en réduire l'effet thérapeutique. L'administration concomitante de VIRACEPT et de médicaments qui inhibent la CYP3A ou la CYP2C19 peut accroître les concentrations plasmatiques du nelfinavir. Il faut par conséquent faire preuve de circonspection lorsqu'on administre en concomitance des médicaments qui stimulent la CYP3A ou la CYP2C19 ou certains médicaments potentiellement toxiques, eux-mêmes métabolisés par la CYP3A ou la CYP2C19. Selon les données *in vitro*, le nelfinavir risque peu d'inhiber d'autres isoformes du cytochrome P450 aux concentrations de l'intervalle thérapeutique.

Interactions médicament-médicament

Des études ont été menées en vue d'évaluer les interactions médicamenteuses entre le nelfinavir et d'autres médicaments. Le tableau 5 résume l'effet du nelfinavir sur la moyenne géométrique de l'ASC et de la C_{\max} des médicaments administrés en concomitance. Le tableau 6 montre les effets des médicaments administrés en concomitance sur la moyenne géométrique de l'ASC et de la C_{\max} du nelfinavir.

Tableau 5 : Interactions médicamenteuses				
Modification des paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés en concomitance avec le nelfinavir				
			Médicament administré en concomitance	
Médicament administré en concomitance	Dose de nelfinavir	N	ASC (IC à 95 %)	C_{max} (IC à 95 %)
Inhibiteurs de la protéase du VIH				
Indinavir 800 mg Dose unique	750 mg toutes les 8 h x 7 jours	6	↑51 % (25-83 %)	↔
Ritonavir 500 mg Dose unique	750 mg toutes les 8 h x 5 doses	10	↔	↔
Saquinavir 1200 mg Dose unique ¹	750 mg 3 f.p.j. x 4 jours	14	↑392 % (271-553 %)	↑179 % (105-280 %)
Amprénavir 800 mg 3 f.p.j. x 14 jours	750 mg 3 f.p.j. x 14 jours	6	↔	↔
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse				
Lamivudine 150 mg Dose unique	750 mg toutes les 8 h x 7-10 jours	11	↑10 % (1-20 %)	↑31 % (5-62 %)
Zidovudine 200 mg Dose unique	750 mg toutes les 8 h x 7-10 jours	11	↓35 % (28-41 %)	↓31 % (8-49 %)
Stavudine 30-40 mg 2 f.p.j. x 56 jours	750 mg 3 f.p.j. x 56 jours	8	↔	↔
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse				
Éfavirenz 600 mg 1 f.p.j. x 7 jours	750 mg toutes les 8 h x 7 jours	10	↔	↔
Delavirdine 400 mg toutes les 8 h x 14 jours	750 mg toutes les 8 h x 7 jours	7	↓31 % (↓62-↑25 %)	↓27 % (↓53-↑14 %)
Anti-infectieux				
Rifabutine 150 mg 1 f.p.j. x 8 jours ²	750 mg toutes les 8 h x 7-8 jours ³	12	↑83 % (69-99 %)	↑19 % (9-30 %)
Rifabutine 300 mg 1 f.p.j. x 8 jours	750 mg toutes les 8 h x 7-8 jours	10	↑207 % (151-276 %)	↑146 % (112-186 %)
Azithromycine 1200 mg Dose unique	750 mg 3 f.p.j. x 11 jours	12	↑112 % (73-160 %)	↑136 % (66-237 %)
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase				
Atorvastatine 10 mg 1 f.p.j. x 28 jours	1250 mg 2 f.p.j. x 14 jours	15	↑74 % (34-126 %)	↑122 % (58-211 %)

Simvastatine 20 mg 1 f.p.j. x 28 jours	1250 mg 2 f.p.j. x 14 jours	16	↑505 % (372-675 %)	↑517 % (340-764 %)
Autres médicaments				
Éthinylestradiol 35 µg 1 fois/jour x 15 jours	750 mg toutes les 8 h x 7 jours	12	↓47 % (41-63 %)	↓28 % (14-39 %)
Noréthindrone 0,4 mg 1 fois/jour x 15 jours	750 mg toutes les 8 h x 7 jours	12	↓18 % (12-27 %)	↔
Méthadone 80 mg +/- 21 mg 1 f.p.j. ⁴ > 1 mois	1250 mg 2 f.p.j. x 8 jours	13	↓47 % (41-52 %)	↓46 % (42-49 %)
Phénytoïne 300 mg 1 f.p.j. x 14 jours	1250 mg 2 f.p.j. x 7 jours	12	↓26 % (15-35 %)	↓21 % (12-29 %)

↑Augmentation ↓Diminution ↔ Aucune variation - (valeur de $p > 0,05$)

¹ Saquinavir à 1200 mg en capsules de gélatine molle

² Les variations relatives à la rifabutine 150 mg, 1 fois par jour, sont établies par rapport à l'administration de rifabutine 300 mg 1 fois par jour x 8 jours sans nelfinavir.

³ Des variations comparables des concentrations de rifabutine ont été observées avec VIRACEPT à 1250 mg toutes les 12 h x 7 jours.

⁴ Variations de la concentration plasmatique totale de méthadone; les variations pour les énantiomères R et S sont similaires.

Tableau 6 : Interactions médicamenteuses				
Modification des paramètres pharmacocinétiques du nelfinavir administré en concomitance avec d'autres médicaments				
			Nelfinavir	
Médicament administré en concomitance	Dose de nelfinavir	N	ASC (IC à 95 %)	C_{max} (IC à 95 %)
Inhibiteurs de la protéase du VIH				
Indinavir 800 mg toutes les 8 h x 7 jours	Dose unique de 750 mg	6	↑83 % (34-150 %)	↑31 % (13-52 %)
Ritonavir 500 mg toutes les 12 h x 3 doses	Dose unique de 750 mg	10	↑152 % (86-242 %)	↑44 % (25-67 %)
Saquinavir 1200 mg 3 f.p.j. x 4 jours ¹	Dose unique de 750 mg	14	↑18 % (5-33 %)	↔
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse				
Doses uniques de zidovudine 200 mg + lamivudine 150 mg	750 mg toutes les 8 h x 7-10 jours	11	↔	↔
Dose unique de didanosine 200 mg	Dose unique de 750 mg	9	↔	↔
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse				
Éfavirenz 600 mg 1 f.p.j. x 7 jours	750 mg toutes les 8 h x 7 jours	10	↑20 % (5-38 %)	↑21 % (8-36 %)
Névirapine 200 mg 1 f.p.j. x 14 jours suivie de 200 mg 2 f.p.j. x 14 jours	750 mg 3 f.p.j. x 36 jours	23	↔ ²	↔ ²
Delavirdine 400 mg toutes les 8 h x 7 jours	750 mg toutes les 8 h x 14 jours	12	↑107 % (78-142 %)	↑88 % (61-119 %)
Anti-infectieux				
Kétoconazole 400 mg 1 f.p.j. x 7 jours	500 mg toutes les 8 h x 5-6 jours	12	↑35 % (21-49 %)	↑25 % (8-44 %)
Rifampine 600 mg 1 f.p.j. x 7 jours	750 mg toutes les 8 h x 5-6 jours	12	↓82 % (77-86 %)	↓76 % (67-83 %)
Rifabutine 150 mg 1 f.p.j. x 8 jours	750 mg toutes les 8 h x 7-8 jours	11	↓23 % (12-33 %)	↓18 % (6-29 %)
	1250 mg toutes les 12 h x 7-8 jours		↔	↔

Rifabutine 300 mg 1 f.p.j. x 8 jours	750 mg toutes les 8 h x 7-8 jours	10	↓32 % (10-48 %)	↓25 % (6-38 %)
Azithromycine 1200 mg Dose unique	750 mg 3 f.p.j. x 9 jours	12	↓15 % (6-24 %)	↔
Autres agents				
Phénytoïne 300 mg 1 f.p.j. x 7 jours	1250 mg 2 f.p.j. x 14 jours	15	↔	↔
Oméprazole 40 mg 1 f.p.j. x 4 jours	1250 mg 2 f.p.j. x 4 jours	19	↓36 % (15-52 %)	↓37 % (20-51 %)

↑Augmentation ↓Diminution ↔ Aucune variation - (valeur de $p > 0,05$)

¹ Saquinavir à 1200 mg en capsules de gélatine molle

² L'effet global de la névirapine sur [NFV+métabolite M8] a été une réduction de 11 ± 35 % (médiane -15 %) de l'ASC de la concentration plasmatique en fonction du temps [NFV+métabolite M8].

Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée entre le nelfinavir et la didanosine, la lamivudine, la stavudine, la zidovudine, l'éfavirenz, la névirapine ou le kétoconazole, et aucun réglage posologique ne s'impose. Étant donné qu'on recommande d'administrer la didanosine à jeun, le nelfinavir doit être administré avec un repas 1 heure après ou plus de 2 heures avant la didanosine.

En raison de leur profil métabolique, aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est à prévoir entre VIRACEPT et le dapsone, l'itraconazole et le triméthoprim/sulfaméthoxazole.

Tableau 7 : Médicaments qui ne doivent pas être administrés avec VIRACEPT

Classe thérapeutique : Nom du médicament	Commentaire clinique
Antagonistes des récepteurs α 1-adrénergiques : alfuzosine	CONTRE-INDIQUÉS en raison du risque de manifestations graves et/ou mortelles, comme l'hypotension
Antiarythmiques : amiodarone, quinidine	CONTRE-INDIQUÉS en raison du risque de réactions graves et/ou menaçant le pronostic vital par exemple, l'arythmie cardiaque
Antimycobactériens : rifampine	CONTRE-INDIQUÉS en raison du risque de perte de la réponse virologique et de résistance à VIRACEPT ou à d'autres agents antirétroviraux administrés en concomitance
Antipsychotiques : quétiapine lurasidone pimozide	L'administration concomitante de quétiapine et de VIRACEPT n'est pas recommandée. CONTRE-INDIQUÉE en raison du risque de réactions graves et/ou menaçant le pronostic vital. CONTRE-INDIQUÉ en raison du risque de réactions graves et/ou menaçant le pronostic vital (p. ex., arythmie cardiaque).
Dérivés de l'ergot de seigle : dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine	CONTRE-INDIQUÉS en raison du risque de réactions graves et/ou menaçant le pronostic vital par exemple, une toxicité aiguë caractérisée par un spasme vasculaire périphérique et l'ischémie des extrémités et d'autres tissus
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) : lovastatine, simvastatine	CONTRE-INDIQUÉS en raison du risque de réactions graves comme la myopathie et la rhabdomyolyse
Bêta-agonistes par inhalation : salmétérol	L'administration concomitante de salmétérol et de VIRACEPT n'est pas recommandée, car elle pourrait entraîner une augmentation du risque d'effets indésirables de nature cardiovasculaire associés au salmétérol, dont une prolongation de l'intervalle QT, des palpitations et une tachycardie sinusale.

Inhibiteurs de la PDE-5 : sildénafil pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire	L'administration concomitante de sildénafil et de VIRACEPT est contre-indiquée en raison d'une possible augmentation du risque d'effets indésirables liés au sildénafil (notamment troubles visuels, hypotension, érection prolongée et syncope).
Inhibiteurs de la pompe à protons : oméprazole	Peut réduire les concentrations de nelfinavir et entraîner une baisse de la réponse virologique et une résistance possible à VIRACEPT
Sédatifs et hypnotiques : midazolam, triazolam	CONTRE-INDIQUÉS en raison du risque de réactions graves et/ou menaçant le pronostic vital comme un effet sédatif prolongé ou plus marqué ou encore une dépression respiratoire

Tableau 8 : Interactions médicamenteuses établies ou pouvant être cliniquement significatives : une modification de la dose ou du traitement peut être recommandée selon les études menées sur les interactions médicamenteuses (voir les tableaux 5 et 6 pour connaître l'importance de l'interaction)

Classe thérapeutique concomitante : nom du médicament	Effet sur la concentration	Commentaire clinique
Médicaments anti-VIH		
Inhibiteurs de la protéase : indinavir ritonavir saquinavir (c.g.m.) ¹	↑ nelfinavir ↑ indinavir ↑ nelfinavir ↑ saquinavir	Les doses appropriées de cette association, compte tenu de l'innocuité et de l'efficacité, n'ont pas été établies.
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse : delavirdine	↑ nelfinavir ↓ delavirdine	Les doses appropriées de cette association, compte tenu de l'innocuité et de l'efficacité, n'ont pas été établies.
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse : didanosine	s.o. ²	Il est recommandé d'administrer la didanosine à jeun; par conséquent, la didanosine doit être prise 1 heure avant ou 2 heures après VIRACEPT (administré avec un repas).

Tableau 8 : Interactions médicamenteuses établies ou pouvant être cliniquement significatives : une modification de la dose ou du traitement peut être recommandée selon les études menées sur les interactions médicamenteuses (voir les tableaux 5 et 6 pour connaître l'importance de l'interaction)

Classe thérapeutique concomitante : nom du médicament	Effet sur la concentration	Commentaire clinique
Autres médicaments		
Médicaments contre la goutte : colchicine	↑ colchicine	<p>On recommande de modifier la dose de colchicine de la façon suivante :</p> <p><u>Traitement des accès de goutte</u> : 0,6 mg (1 comprimé), suivi de 0,3 mg (½ comprimé) 1 heure plus tard. Ne pas répéter la dose avant 3 jours.</p> <p><u>Prophylaxie des accès de goutte</u> : si la colchicine était initialement administrée à raison de 0,6 mg 2 f.p.j., prescrire 0,3 mg 1 f.p.j. Si la colchicine était initialement administrée à raison de 0,6 mg 1 f.p.j., prescrire 0,3 mg aux deux jours.</p> <p><u>Traitement de la fièvre méditerranéenne familiale (FMF)</u> : dose quotidienne maximale de 0,6 mg (peut être administrée à raison de 0,3 mg 2 f.p.j.).</p> <p>Les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique ne devraient pas recevoir de colchicine lorsqu'ils prennent VIRACEPT (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).</p>
Anticoagulants : warfarine	L'administration concomitante de warfarine et de VIRACEPT peut altérer les concentrations de warfarine.	On recommande de surveiller attentivement le rapport international normalisé (RIN) durant le traitement par VIRACEPT, particulièrement au moment de sa mise en route.
Anticonvulsivants : carbamazépine, phénobarbital	N.d. ³	Peuvent abaisser les concentrations plasmatiques de nelfinavir : VIRACEPT peut ne pas être efficace en raison de la réduction des concentrations plasmatiques de nelfinavir chez les patients prenant ces médicaments en concomitance.
Anticonvulsivants : phénytoïne	↓ phénytoïne	Les concentrations plasmatiques/sériques de phénytoïne doivent être surveillées; il peut être

Tableau 8 : Interactions médicamenteuses établies ou pouvant être cliniquement significatives : une modification de la dose ou du traitement peut être recommandée selon les études menées sur les interactions médicamenteuses (voir les tableaux 5 et 6 pour connaître l'importance de l'interaction)

Classe thérapeutique concomitante : nom du médicament	Effet sur la concentration	Commentaire clinique
		nécessaire de régler la dose de phénytoïne pour compenser la modification de la concentration de phénytoïne.
Antidépresseurs : trazodone	↑ trazodone	L'emploi concomitant de la trazodone et de VIRACEPT peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de la trazodone. Les effets indésirables suivants ont été observés après l'administration concomitante de trazodone et de ritonavir : nausées, étourdissements, hypotension et syncope. Si la trazodone est administrée en concomitance avec un inhibiteur de la CYP3A4 comme VIRACEPT, il faut faire preuve de prudence et envisager d'administrer une faible dose de trazodone.
Antimycobactériens : rifabutine	↑ rifabutine ↑ nelfinavir (750 mg 3 f.p.j.) ↔ nelfinavir (1250 mg 2 f.p.j.)	Il est recommandé de réduire de moitié la dose habituelle de rifabutine lorsque celle-ci est administrée avec VIRACEPT; VIRACEPT devrait être administré à raison de 1250 mg 2 fois par jour lorsqu'il est administré en concomitance avec la rifabutine.
Antipsychotiques : quétiapine	↑ quétiapine	VIRACEPT ne doit pas être administré avec de la quétiapine. Compte tenu de l'inhibition de la CYP3A4 par VIRACEPT, une augmentation des concentrations de quétiapine est à prévoir, ce qui peut entraîner des manifestations indésirables graves et/ou mortelles. Si l'administration concomitante se révèle nécessaire, une surveillance et une réduction de la dose de quétiapine peuvent s'imposer (<i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités</i>).
Antagonistes des récepteurs de l'endothéline : bosentan	↑ bosentan	Amorcer le traitement par le bosentan à la dose de 62,5 mg ou régler la dose à 62,5 mg, 1 f.p.j. ou aux 2 jours, selon la tolérabilité du produit quand il est administré avec VIRACEPT.
Inhibiteurs de la PDE-5 : sildénafil, vardénafil et	↑ sildénafil ↑ vardénafil	Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre à la fois des inhibiteurs de la

Tableau 8 : Interactions médicamenteuses établies ou pouvant être cliniquement significatives : une modification de la dose ou du traitement peut être recommandée selon les études menées sur les interactions médicamenteuses (voir les tableaux 5 et 6 pour connaître l'importance de l'interaction)

Classe thérapeutique concomitante : nom du médicament	Effet sur la concentration	Commentaire clinique
tadalafil	↑ tadalafil	<p>PDE-5 et des inhibiteurs de la protéase, tel le nelfinavir.</p> <p>L'administration concomitante de nelfinavir et d'un inhibiteur de la PDE-5 risque d'augmenter considérablement les concentrations de l'inhibiteur de la PDE-5, ce qui peut entraîner davantage d'effets indésirables liés à ce dernier, par exemple l'hypotension, une syncope, une altération de la vision et le priapisme.</p> <p><u>Emploi d'inhibiteurs de la PDE-5 dans les cas d'hypertension artérielle pulmonaire :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • L'emploi de sildénafil est contre-indiqué dans les cas d'hypertension artérielle pulmonaire (<i>voir CONTRE-INDICATIONS</i>). • L'administration concomitante de tadalafil et de VIRACEPT pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire n'est pas recommandée. <p><u>Emploi d'inhibiteurs de la PDE-5 dans les cas de dysfonction érectile :</u></p> <p>Le vardénafil ne devrait pas être administré avec VIRACEPT.</p> <p>Si l'emploi concomitant de VIRACEPT et d'un inhibiteur de la PDE-5 est nécessaire, on recommande d'administrer le sildénafil à raison d'une dose unique maximale n'excédant pas 25 mg en 48 heures ou le tadalafil à raison d'une dose unique maximale n'excédant pas 10 mg en 72 heures.</p> <p>Une surveillance plus étroite des effets indésirables est conseillée.</p>

Tableau 8 : Interactions médicamenteuses établies ou pouvant être cliniquement significatives : une modification de la dose ou du traitement peut être recommandée selon les études menées sur les interactions médicamenteuses (voir les tableaux 5 et 6 pour connaître l'importance de l'interaction)

Classe thérapeutique concomitante : nom du médicament	Effet sur la concentration	Commentaire clinique
		On n'a pas réalisé d'études sur les interactions médicamenteuses entre le nelfinavir et d'autres inhibiteurs de la PDE-5.
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : atorvastatine	↑ atorvastatine	Utiliser la dose la plus faible possible d'atorvastatine en exerçant une surveillance étroite. La dose totale d'atorvastatine ne doit pas dépasser 40 mg/jour durant l'administration concomitante avec VIRACEPT.
Immunodépresseurs : cyclosporine, tacrolimus	↑ immunodépresseurs	Les concentrations plasmatiques peuvent augmenter avec VIRACEPT.
Stéroïdes par inhalation : fluticasone	↑ fluticasone	L'emploi concomitant du propionate de fluticasone et de VIRACEPT peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques du propionate de fluticasone. Il faut faire preuve de prudence ou envisager des solutions de rechange au propionate de fluticasone, particulièrement dans les cas d'emploi à long terme.
Analgésiques narcotiques : méthadone	↓ méthadone	Il peut être nécessaire d'augmenter la dose de méthadone lorsque celle-ci est administrée en concomitance avec VIRACEPT.
Contraceptifs oraux : éthinylestradiol	↓ éthinylestradiol	D'autres méthodes de contraception doivent être utilisées lorsque des contraceptifs oraux et VIRACEPT sont administrés en concomitance.
Antibiotiques macrolides : azithromycine	↑ azithromycine	Le réglage posologique de l'azithromycine n'est pas recommandé, mais une surveillance étroite des effets indésirables connus, par exemple une anomalie des enzymes hépatiques ou l'altération de l'ouïe, s'impose.

¹ Capsules de gélatine molle (c.g.m.) de saquinavir

² Sans objet

³ Non disponible

Interactions médicament-aliment

Par rapport à ce qui se produit à l'état de jeûne, la prise d'aliments augmente l'exposition au nelfinavir et en diminue la variabilité pharmacocinétique. VIRACEPT doit être pris avec un repas (*voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE*).

Interactions médicament-herbe médicinale

Millepertuis : Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) ou les produits à base de millepertuis ne doivent pas être utilisés pendant un traitement par VIRACEPT. L'administration concomitante de millepertuis et d'inhibiteurs de la protéase comme le nelfinavir risque de réduire substantiellement les concentrations de l'inhibiteur de la protéase, ce qui peut entraîner l'obtention de concentrations sous-optimales de nelfinavir et avoir plusieurs conséquences telles qu'une perte de la réponse virologique et une résistance possible au nelfinavir ou à la classe des inhibiteurs de la protéase (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

On n'a pas relevé d'interaction de cette nature.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie recommandée et réglage posologique

Adultes et adolescents (13 ans ou plus) : La dose recommandée de VIRACEPT (mésylate de nelfinavir) en comprimés est de 1250 mg (sous forme de base libre; 5 comprimés dosés à 250 mg ou 2 comprimés dosés à 625 mg) 2 fois par jour ou 750 mg (3 comprimés dosés à 250 mg) 3 fois par jour, par voie orale. VIRACEPT doit être pris avec un repas. On recommande d'utiliser VIRACEPT en association avec d'autres antirétroviraux.

Personnes âgées (> 65 ans) : En raison du nombre insuffisant de sujets âgés de 65 ans ou plus ayant participé aux études cliniques sur le nelfinavir, il est impossible de dire s'ils répondent au traitement différemment des sujets plus jeunes (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées*).

Enfants (de 2 à 13 ans) : La dose orale recommandée de VIRACEPT chez les enfants de 2 à 13 ans est de 25 à 30 mg/kg par dose, 3 fois par jour, avec un repas. La pharmacocinétique résultant de l'administration biquotidienne de VIRACEPT chez l'enfant n'est pas assez bien établie pour permettre de recommander l'administration 2 f.p.j.

Dans l'ensemble, l'exposition des enfants à VIRACEPT est très variable. Cette grande variabilité peut découler d'une plus forte clairance que chez l'adulte et de difficultés liées à l'observance et à une ingestion insuffisante de nourriture au moment de l'administration (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Enfants et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Populations particulières*).

Chez les enfants qui sont incapables de prendre des comprimés, on peut recourir à VIRACEPT en poudre pour administration orale (*voir Administration*). La dose maximale recommandée est de 2500 mg par jour. Le professionnel de la santé doit déterminer la présentation et la posologie appropriées à chaque patient. Les comprimés écrasés peuvent remplacer la poudre.

La dose pédiatrique recommandée de VIRACEPT qu'il faut administrer 3 fois par jour est décrite au tableau 9.

Tableau 9 : Dose pédiatrique pour administration 3 fois par jour

Poids corporel		Nombre de mesurettes rases de 1 g	Nombre de cuillères à thé rases	Nombre de comprimés dosés à 250 mg
kg	lb			
7 à < 8,5	15,5 à 18,5	4	1	---
8,5 à < 10,5	18,5 à < 23	5	1 ¼	1
10,5 à < 12	23 à < 26,5	6	1 ½	---
12 à < 14	26,5 à < 31	7	1 ¾	---
14 à < 16	31 à < 35	8	2	---
16 à < 18	35 à < 39,5	9	2 ¼	---
18 à < 23	39,5 à < 50,5	10	2 ½	2
≥ 23	≥ 50,5	15	3 ¾	3

Dose oubliée

Les patients doivent prendre la dose oubliée le plus tôt possible. Ils ne doivent pas doubler la dose.

Administration

Comprimés : Les patients qui ne peuvent avaler les comprimés peuvent les dissoudre, entiers ou préalablement écrasés, dans une petite quantité d'eau, ou encore les écraser et les mélanger à une petite quantité de nourriture. Une fois que les comprimés ont été mélangés à des aliments ou dissous dans l'eau, la préparation doit être ingérée au complet pour obtenir la dose intégrale. Il est recommandé d'avaler immédiatement le mélange dès qu'il a été préparé. Le patient doit rincer le verre en ajoutant un peu d'eau et boire le tout pour s'assurer que la dose complète a été prise. Les jus ou les aliments acides (p. ex., le jus d'orange, le jus de pomme ou la compote de pommes) ne devraient pas être mélangés à VIRACEPT, car la préparation pourrait avoir un goût amer.

Reconstitution de la poudre orale : La poudre pour administration orale peut être mélangée à une petite quantité d'eau, de lait, de préparation pour nourrissons, de préparation au soja, de lait de soja ou de supplément diététique. Une fois mélangée, la préparation doit être entièrement consommée

pour que toute la dose soit prise. Le mélange peut être conservé au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C), mais doit être administré dans les 6 heures qui suivent la préparation. Les jus ou les aliments acides (p. ex., le jus d'orange, le jus de pomme ou la compote de pommes) ne devraient pas être mélangés au médicament, car la préparation pourrait avoir un goût amer. VIRACEPT sous forme de poudre orale ne doit pas être reconstitué avec de l'eau dans son contenant d'origine.

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

L'expérience du surdosage aigu par VIRACEPT (mésylate de nelfinavir) chez les humains est limitée. Aucun antidote spécifique n'existe contre le surdosage par VIRACEPT. L'administration de charbon activé devrait être utilisée pour éliminer le médicament non absorbé. Étant donné que le mésylate de nelfinavir se lie fortement aux protéines, la dialyse risque peu de contribuer significativement à l'élimination du médicament dans la circulation sanguine.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le nelfinavir est un inhibiteur de la protéase du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). La protéase du VIH est une enzyme nécessaire au clivage protéolytique des précurseurs polyprotéiques viraux des protéines individuelles isolées dans le VIH infectieux. Le nelfinavir se lie de façon réversible au site actif de la protéase du VIH et l'empêche de scinder la polyprotéine gag-pol, ce qui entraîne la formation de particules virales immatures, non infectieuses.

Pharmacodynamie

Activité antirétrovirale in vitro

L'activité antirétrovirale du nelfinavir in vitro a été démontrée contre des infections par le VIH aiguës et/ou chroniques dans des lignées cellulaires lymphoblastiques, les lymphocytes circulants et les monocytes/macrophages. Le nelfinavir s'est révélé efficace contre plusieurs souches et isolats cliniques du VIH-1 en laboratoire, et contre la souche ROD du VIH-2. La CE₉₅ (concentration efficace à 95 %) du nelfinavir a varié de 7 à 111 nM. Des études menées sur des associations médicamenteuses comportant des inhibiteurs de la protéase ont montré que le nelfinavir avait des interactions antagonistes avec l'indinavir, des interactions additives avec le ritonavir ou le saquinavir, et des interactions synergiques avec l'amprénavir et le lopinavir. Une cytotoxicité minimale, voire nulle, a été observée pour tous ces inhibiteurs de la protéase utilisés seuls ou en association avec le nelfinavir. Combiné à des inhibiteurs de la transcriptase inverse in vitro, le nelfinavir a un effet antiviral additif (didanosine ou stavudine) ou synergique (zidovudine, lamivudine, zalcitabine, abacavir, ténofovir, delavirdine, éfavirenz ou névirapine), sans augmentation de la cytotoxicité.

Des isolats du VIH dotés d'une sensibilité réduite au nelfinavir ont été sélectionnés in vitro. L'analyse génotypique d'une variante présentant une sensibilité 9 fois inférieure a révélé une seule substitution dans la protéase du VIH, celle de l'asparagine (N) à l'acide aspartique (D), au niveau de l'acide aminé 30 (D30N). Conformément aux résultats obtenus in vitro, le changement génotypique

prédominant dans les isolats cliniques du VIH moins sensibles au nelfinavir est la substitution D30N (*voir VIROLOGIE*).

Effets sur les paramètres électrocardiographiques

Les effets de VIRACEPT, administré à la dose recommandée de 1250 mg 2 fois par jour avec un repas faible en gras (20 % de matières grasses), sur l'intervalle QTcF ont été évalués dans le cadre d'une étude avec répartition aléatoire et permutation, comportant une comparaison avec placebo et agent actif (moxifloxacin à 400 mg 1 fois par jour), menée auprès de 66 sujets sains. Les variations maximales moyennes de l'intervalle QTcF observées après des délais égaux (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 %) par rapport au placebo et à la durée initiale corrigée ont été inférieures à 10 millisecondes, soit le seuil de préoccupation sur le plan clinique. La même observation a été notée lorsqu'on a administré une dose unique de 3125 mg de VIRACEPT à des patients qui avaient reçu 1250 mg de VIRACEPT 2 fois par jour. À la dose de 3125 mg, l'exposition s'est révélée 1,4 fois supérieure à celle obtenue à la dose de 1250 mg.

Aucun sujet des groupes de traitement n'a présenté un allongement de l'intervalle QTcF de 60 millisecondes ou plus, et aucun sujet n'a présenté un intervalle dépassant le seuil potentiellement important sur le plan clinique de 500 millisecondes.

Pharmacocinétique

Absorption : L'administration d'une dose unique de 1250 mg de VIRACEPT (mésylate de nelfinavir) en comprimés dosés à 250 mg (5 comprimés en tout) à des volontaires sains avec un repas contenant de 125 à 1000 kilocalories, dont 20 à 50 % provenaient de matières grasses, a été associée à une augmentation de l'ASC et de la C_{max} du nelfinavir qui, par comparaison à l'administration à jeun, étaient de 2,2 à 5,2 fois (ASC) et de 2,0 à 3,3 fois (C_{max}) plus élevées. Chez des volontaires sains recevant une seule dose de 1250 mg, les comprimés à 625 mg et à 250 mg n'étaient pas bioéquivalents. Chez les sujets à jeun ($n = 27$), l'ASC et la C_{max} du nelfinavir étaient plus élevées de 34 % et de 24 % respectivement par suite de l'administration des comprimés à 625 mg. Lors d'une évaluation de la biodisponibilité relative chez des sujets qui n'étaient pas à jeun ($n = 28$), l'ASC était plus élevée de 24 % pour les comprimés à 625 mg; la C_{max} était comparable pour les deux teneurs (*voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Absorption, et EFFETS INDÉSIRABLES*). Pour en accroître la biodisponibilité et en réduire au minimum la variabilité pharmacocinétique, le nelfinavir doit être pris avec un repas.

Distribution : Le volume de distribution apparent (V_d/F) du nelfinavir chez l'être humain adulte a été d'environ 150 L, c.-à-d. 2 L/kg. Dans le sérum, le nelfinavir se lie très fortement aux protéines (> 98 %). Tant chez l'être humain que chez l'animal, les volumes estimés de distribution ont dépassé le volume total d'eau corporelle, indiquant une pénétration importante du nelfinavir dans les tissus (*voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Distribution*).

Biotransformation : Le nelfinavir inchangé représentait 82 à 86 % de la radioactivité plasmatique totale après l'administration d'une dose orale unique de 750 mg de nelfinavir marqué au ^{14}C . In vitro, de multiples isoformes du cytochrome P450, y compris la CYP3A et la CYP2C19, sont responsables de la biotransformation du nelfinavir. On a décelé dans le plasma un métabolite

oxydatif principal et plusieurs métabolites secondaires. Le métabolite oxydatif principal exerce une activité antivirale équivalente à celle de la molécule mère in vitro.

Élimination : La clairance estimée après l'administration de doses orales uniques (24-33 L/h) et multiples (26-61 L/h) indique que le nelfinavir est un médicament doté d'une biodisponibilité hépatique allant de moyenne à élevée. La demi-vie plasmatique terminale a en général été de 2,5 à 5 heures. La majeure partie (87 %) d'une dose orale de 750 mg renfermant du nelfinavir marqué au ¹⁴C a été récupérée dans les selles. La radioactivité fécale comprenait le nelfinavir (22 %) et de nombreux métabolites oxydatifs. Seulement 1 à 2 % de la dose ont été récupérés dans l'urine. Le nelfinavir inchangé en composait la majeure partie.

Populations particulières et états pathologiques

Pharmacocinétique chez l'enfant : Les paramètres pharmacocinétiques du nelfinavir ont été étudiés dans le cadre de 5 études chez des enfants de la naissance à 13 ans qui recevaient VIRACEPT 2 ou 3 fois par jour. Le tableau 13 présente les résultats obtenus (*voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Populations particulières, Pharmacocinétique chez l'enfant*).

Insuffisance hépatique : La pharmacocinétique du nelfinavir après l'administration d'une dose unique de 750 mg de VIRACEPT a été évaluée chez des patients présentant un dysfonctionnement hépatique ainsi que chez des volontaires sains. Une augmentation de 49 à 69 % de l'ASC du nelfinavir a été observée dans le groupe présentant un dysfonctionnement hépatique (classes A à C de Child-Turcotte-Pugh) comparativement au groupe sain. La dose orale unique de 750 mg de VIRACEPT s'est avérée sûre et a été bien tolérée par les sujets sains et les insuffisants hépatiques participant à cette étude. Des recommandations posologiques précises pour VIRACEPT ne peuvent être établies à partir des résultats de cette étude. Il est donc recommandé de mener des explorations fonctionnelles hépatiques chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Les comprimés et la poudre VIRACEPT pour administration orale doivent être conservés entre 15 et 30 °C dans un contenant hermétique conforme à la norme USP. L'exposition à des températures d'à peine – 20 °C pendant une période pouvant aller jusqu'à 24 heures n'a pas d'effet défavorable sur la stabilité des comprimés VIRACEPT.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés VIRACEPT dosés à 625 mg de nelfinavir (sous forme de mésylate de nelfinavir) sont de forme ovale, pelliculés et de couleur blanche; ils portent l'inscription « V » d'un côté et « 625 » de l'autre. Offerts en flacons de plastique de 120 comprimés.

Les comprimés VIRACEPT dosés à 250 mg de nelfinavir (sous forme de mésylate de nelfinavir) sont de couleur bleu pâle, ont la forme d'une capsule et sont enrobés d'une pellicule transparente; ils portent l'inscription « VIRACEPT » d'un côté et « 250 mg » de l'autre. Offerts en flacons de plastique contenant 270 ou 300 comprimés.

VIRACEPT en poudre pour administration orale est une poudre édulcorée blanchâtre, contenant 50 mg de nelfinavir (sous forme de mésylate de nelfinavir) par mesurette rase (1 g). Offerte en flacons multi-usages renfermant 144 g de poudre, avec mesurette.

Composition

Chaque comprimé renferme aussi les ingrédients inactifs courants suivants : silicate de calcium, crospovidone, stéarate de magnésium, hypromellose et triacétine. Les comprimés dosés à 625 mg renferment en plus de la silice colloïdale, et ceux dosés à 250 mg, du carmin d'indigo. La poudre pour administration orale, renfermant 50 mg/g (sous forme de base libre de nelfinavir), est offerte en flacons. La poudre pour administration orale renferme également des ingrédients inactifs : cellulose microcristalline, maltodextrine, phosphate de potassium dibasique, crospovidone, hypromellose, aspartame, palmitate de saccharose et arômes naturels et artificiels.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : mésylate de nelfinavir (dénomination adoptée aux États-Unis [USAN])
nelfinavir (dénomination commune internationale [INN])

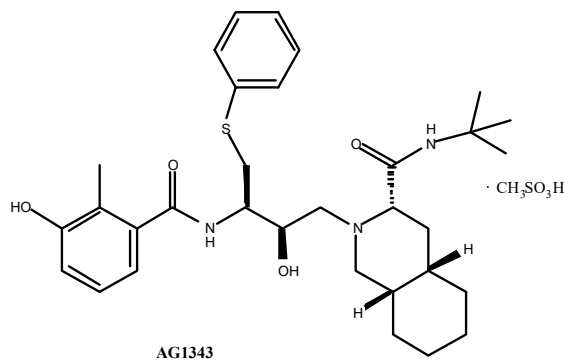
Nom chimique : monométhanesulfonate (sel) de [3*S*-[2(2*S**,3*S**),3 α ,4 α \beta,8 α \beta]]-*N*-(1,1-diméthyléthyl)décahydro-2-[2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-méthylbenzoyl)amino]-4-(phénylthio)butyl]-3-isoquinoléinecarboxamide

monométhanesulfonate (sel) de (3*S*,4*aS*,8*aS*)-*N*-*tert*-butyl-2-[(2*R*,3*R*)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-méthylbenzamide)-4-(phénylesulfanyl)butyl]décahydroisoquinoléine-3-carboxamide

Formule moléculaire : C₃₂H₄₅N₃O₄S·CH₄O₃S

Masse moléculaire : 663,90 (567,79 sous forme de base libre)

Formule développée :



Description : Le mésylate de nelfinavir est une poudre amorphe blanche ou blanchâtre, légèrement soluble dans l'eau à un pH ≤ 4 et très soluble dans le méthanol, l'éthanol, le 2-propanol et le propylène glycol.

Point de fusion : Aucun point de fusion n'est observé. Peu à peu, le composé devient vitreux; il dégage un gaz, fond et se décompose entre 100 et 200 °C.

Valeurs de pKa et de pH :

Un pH de 4 a été obtenu pour une solution aqueuse de mésylate de nelfinavir de 0,45 mg/mL. La valeur de pK_a a été déterminée par titrage potentiométrique :

$$pK_{a,1} = 6,00 \pm 0,10$$

$$pK_{a,2} = 11,06 \pm 0,10$$

Coefficient de partage :

Le log P de la base libre de nelfinavir AG1346 a été déterminé par titrage potentiométrique. On a calculé le log P_{octanol/eau} en comparant le pK_a en solution aqueuse au pK_a à l'octanol :

$$\log P_{\text{octanol/eau}} = 4,07 \pm 0,2$$

$$\log D @ \text{pH } 7,4 = 4,02$$

ESSAIS CLINIQUES

Essais cliniques

Dans l'étude clinique 542 décrite ci-dessous, le paramètre d'efficacité principal était le pourcentage de patients présentant une concentration plasmatique de l'ARN du VIH inférieure au seuil de détection. Le dosage était effectué selon la technique de RT-PCR (Amplicor) de Roche (seuil de détection 400 copies/mL) et la technique PCR ultrasensible (seuil de détection 50 copies/mL). Dans l'analyse présentée dans chaque figure, on considère que les patients ayant abandonné prématurément l'étude pour une quelconque raison ou ayant une mesure manquante de l'ARN du VIH, précédée ou suivie d'une valeur supérieure au seuil de détection, présentaient une charge virale supérieure au seuil de détection au moment où les valeurs étaient manquantes.

Étude 542 : VIRACEPT 2 f.p.j. + stavudine + lamivudine comparativement à VIRACEPT 3 f.p.j. + stavudine + lamivudine 3 f.p.j.

L'étude 542 est un essai en cours, mené sans insu et avec répartition aléatoire, comparant la suppression de la charge virale obtenue avec VIRACEPT à 1250 mg 2 f.p.j. par rapport à VIRACEPT à 750 mg 3 f.p.j. chez des patients recevant également de la stavudine (d4T; 30 à 40 mg 2 f.p.j.) et de la lamivudine (150 mg 2 f.p.j.). L'âge médian de ces patients était de 36 ans; 84 % étaient des hommes et 91 % étaient de race blanche. Les patients avaient été traités pendant moins de 6 mois par des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et n'avaient jamais reçu d'inhibiteurs de la protéase. Globalement, au départ, le nombre moyen de CD₄ était de 296 cellules/mL³, et la concentration plasmatique moyenne de l'ARN du VIH était de 5 log₁₀ copies/mL (100 706 copies/mL).

Les résultats ne révèlent aucune différence significative quant au nombre moyen de CD₄ entre les groupes traités; les augmentations moyennes du nombre de CD₄ par rapport au départ pour le groupe suivant le schéma biquotidien et pour le groupe suivant le schéma triquotidien étaient de 150 cellules/mm³ à 24 semaines et d'environ 200 cellules/mm³ à 48 semaines.

Tableau 10 : Résultats du traitement aléatoire après 48 semaines (étude 542)

Résultats	VIRACEPT 1250 mg 2 f.p.j.	VIRACEPT 750 mg 3 f.p.j.
Nombre de patients évaluables*	323	192
Charge virale < 400 copies/mL	198 (61 %)	111 (58 %)
Charge virale > 400 copies/mL	46 (14 %)	22 (11 %)
Abandons imputables à la toxicité de VIRACEPT**	9 (3 %)	2 (1 %)
Abandons imputables à la toxicité d'autres antirétroviraux**	3 (1 %)	3 (2 %)
Autres***	67 (21 %)	54 (28 %)

* Douze patients suivant le schéma biquotidien et 14 patients suivant le schéma triquotidien n'ont pas encore atteint 48 semaines de traitement.

** Ces chiffres ne reflètent que les effets toxiques limitant les doses qui ont été considérés comme étant le motif initial d'échec thérapeutique lors de l'analyse (*voir EFFETS INDÉSIRABLES pour obtenir une description du tableau d'innocuité de ces schémas*).

*** Retraits du consentement, patients perdus de vue, maladie intercurrente, inobservance thérapeutique ou valeurs manquantes : tous considérés comme des échecs.

Dans l'étude clinique 511 décrite ci-dessous, le paramètre d'efficacité principal était le pourcentage de patients présentant une charge virale < 400 copies/mL, d'après le dosage RT-PCR (Amplicor) de Roche. Dans l'analyse présentée dans chaque figure, on considère que les patients ayant abandonné prématurément l'étude pour une quelconque raison ou ayant une mesure manquante de la charge virale, précédée ou suivie d'une valeur supérieure au seuil de détection, présentaient une charge virale supérieure à 400 copies/mL au moment où les valeurs étaient manquantes.

Étude 511 : VIRACEPT + zidovudine (ZDV) + lamivudine comparativement à zidovudine + lamivudine

L'étude 511 était un essai à double insu, avec répartition aléatoire et comparatif avec placebo, effectué auprès de patients infectés par le VIH-1 n'ayant encore jamais été traités par des antirétroviraux. Au départ, les patients ont été affectés de façon aléatoire à l'un des 3 groupes de traitement : VIRACEPT à 500 mg 3 f.p.j. plus zidovudine (ZDV à 200 mg 3 f.p.j.) plus lamivudine (150 mg 2 f.p.j.); VIRACEPT à 750 mg 3 f.p.j. plus zidovudine (ZDV à 200 mg 3 f.p.j.) plus lamivudine (150 mg 2 f.p.j.) ou zidovudine (200 mg 3 f.p.j.) plus lamivudine (150 mg 3 f.p.j.) uniquement. L'âge médian de ces patients était de 35 ans; 89 % étaient des hommes et 78 % étaient de race blanche. L'ARN viral sérique moyen au départ était de 5,21 log₁₀ copies/mL (160 394 copies/mL) et la numération moyenne des CD₄ au départ pour tous les patients était de 288 cellules/mm³. Après 24 semaines de traitement, les patients affectés initialement au hasard à la zidovudine-lamivudine-placebo ont reçu, après répartition aléatoire, soit VIRACEPT à 750 mg, soit VIRACEPT à 500 mg au lieu du placebo.

Après 48 semaines, environ 75 % des patients du groupe VIRACEPT à 750 mg 3 f.p.j. plus zidovudine et lamivudine présentaient une charge virale inférieure au seuil de détection (< 400 copies/mL), selon une analyse en cours de traitement. La numération des CD₄ a révélé une augmentation moyenne de 198 cellules/μL chez les patients du groupe VIRACEPT à 750 mg.

VIROLOGIE

Mode d'action : La protéase du VIH est une enzyme nécessaire au clivage protéolytique des précurseurs polyprotéiques viraux des protéines individuelles du VIH infectieux. Le clivage de ces polyprotéines virales est essentiel à la maturation du virus infectieux. Le nelfinavir se lie aux sites actifs de la protéase du VIH et empêche le clivage des polyprotéines, ce qui entraîne la formation de particules virales immatures, non infectieuses.

Activité antivirale in vitro : L'activité antirétrovirale du nelfinavir in vitro a été démontrée contre des infections par le VIH aiguës et/ou chroniques dans des lignées cellulaires lymphoblastiques, les lymphocytes circulants et les monocytes/macrophages. Le nelfinavir s'est révélé efficace contre plusieurs souches et isolats cliniques du VIH-1 en laboratoire, et contre la souche ROD du VIH-2. La CE₉₅ (concentration efficace à 95 %) du nelfinavir a varié de 7 à 111 nM. Des études menées sur des associations médicamenteuses comportant des inhibiteurs de la protéase ont montré que le nelfinavir avait des interactions antagonistes avec l'indinavir, des interactions additives avec le ritonavir ou le saquinavir, et des interactions synergiques avec l'amprénavir et le lopinavir. Une cytotoxicité minime, voire nulle, a été observée pour tous ces inhibiteurs de la protéase utilisés seuls ou en association avec le nelfinavir. Combiné à des inhibiteurs de la transcriptase inverse in vitro, le nelfinavir a un effet antiviral additif (didanosine ou stavudine) ou synergique (zidovudine, lamivudine, zalcitabine, abacavir, ténofovir, delavirdine, éfavirenz ou névirapine), sans augmentation de la cytotoxicité.

Résistance aux médicaments : Des isolats du VIH dotés d'une sensibilité réduite au nelfinavir ont été sélectionnés in vitro. L'analyse génotypique d'une variante présentant une sensibilité 9 fois inférieure a révélé une substitution unique d'un groupement acide aspartique (D) par un groupement acide asparagine (N) dans la protéase du VIH au niveau du résidu l'acide aminé 30 (D30N). Les changements génotypiques des gènes de la protéase du VIH provenant de 58 patients inscrits à des essais de phase I/II ont également été examinés. Conformément aux résultats obtenus in vitro, le changement génotypique prédominant dans les isolats cliniques du VIH moins sensibles au nelfinavir est la substitution D30N. Dans un sous-ensemble de ces patients (16 sur 55) suivis pendant une période maximale de 44 semaines, cette substitution s'est maintenue. Dans une étude in vitro sur 55 isolats résistants, certaines des mutations décrites pour d'autres inhibiteurs de la protéase n'ont pas été observées (G48V, V82F/T, I84V) ou ne l'ont été qu'à l'occasion (L90M, 3 isolats sur 55). La fréquence globale de la mutation D30N dans la protéase virale chez les patients évaluable (n = 157) recevant du nelfinavir seul ou en association avec la zidovudine et la lamivudine ou la stavudine était de 54,8 %. La fréquence globale des autres mutations associées à la principale résistance aux inhibiteurs de la protéase était de 9,6 % pour la substitution L90M, tandis que les substitutions aux positions 48, 82 ou 84 n'ont pas été observées. La substitution L90M a été observée moins souvent, et son émergence ouvre une seconde voie d'acquisition de sensibilité réduite au nelfinavir qui pourrait n'avoir aucun rapport avec la mutation D30N.

Résistance croisée à d'autres antirétroviraux : Études non cliniques - La résistance croisée entre le nelfinavir et les inhibiteurs de la transcriptase inverse est peu susceptible de se produire, compte tenu des différentes cibles enzymatiques en jeu. Des isolats montrant une forte résistance à la zidovudine, à la lamivudine ou à la névirapine sont demeurés sensibles au nelfinavir in vitro. Des isolats de VIH recombinant provenant de patients et renfermant la mutation D30N (n = 4) et démontrant une forte résistance (plus de 10 fois supérieure) au nelfinavir sont demeurés sensibles (résistance moins de 2,5 fois inférieure) au saquinavir, à l'indinavir, au lopinavir et à l'amprénavir in vitro. Des isolats de VIH recombinant provenant de patients et renfermant la mutation L90M (n = 8) ont démontré une résistance allant de modérée à élevée au nelfinavir et ont présenté différents degrés de sensibilité au saquinavir, à l'indinavir, au lopinavir et à l'amprénavir in vitro. Six isolats cliniques renfermant la substitution D30N n'ont révélé aucune variation de la sensibilité au saquinavir, au ritonavir, à l'indinavir ou à l'amprénavir in vitro. De plus, un virus VIH recombinant renfermant la substitution D30N a manifesté une sensibilité moindre au nelfinavir, tout en conservant son entière sensibilité aux autres inhibiteurs de la protéase. La plupart des isolats de VIH recombinant provenant de patients et présentant des signes phénotypiques et génotypiques de sensibilité réduite (plus de 2,5 fois) au lopinavir, à l'amprénavir, au saquinavir et/ou à l'indinavir ont démontré, in vitro, une forte résistance croisée au nelfinavir. Les mutations associées à la résistance à d'autres inhibiteurs de la protéase (p. ex., G48V, V82A/F/T, 184V, L90M) ont semblé conférer une forte résistance croisée au nelfinavir.

Études cliniques – Aucune étude contrôlée ou comparative n'a été menée sur la réponse virologique à des traitements ultérieurs comprenant des inhibiteurs de la protéase chez des patients ne répondant plus à un traitement par le nelfinavir. Cependant, la réponse virologique a été évaluée dans une étude prospective comprenant un groupe de traitement de 26 patients traités intensivement par des inhibiteurs de la transcriptase inverse (moyenne de 2,9) et qui avaient reçu VIRACEPT pendant une période moyenne de 59,7 semaines; ces patients sont passés à un traitement comprenant du ritonavir (400 mg, 2 fois par jour) et du saquinavir en capsules de gélatine dure (400 mg, 2 fois par jour) après avoir cessé de répondre à VIRACEPT pendant une période prolongée (médiane de 48 semaines). L'analyse séquentielle des isolats du VIH-1 avant le passage à l'autre traitement a montré une substitution D30N chez 18 patients et une substitution L90M chez 6 patients. Les sujets sont demeurés sous traitement pendant une période moyenne de 48 semaines (plage : 40 à 56 semaines). Dix-sept sujets sur 26 (65 %) et 13 sujets sur 26 (50 %) ont répondu au traitement en présentant une charge virale inférieure au seuil de détection (charge virale < 500 copies/mL, bDNA de Chiron) à 24 et 48 semaines, respectivement.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacocinétique

Absorption :

On trouve au tableau 11 le résumé des paramètres pharmacocinétiques du nelfinavir (ASC des concentrations plasmatiques en fonction du temps durant une période de 24 heures à l'état d'équilibre [ASC_{24h}], concentrations plasmatiques maximales [C_{max}], concentrations minimales mesurées le matin et le soir [C_{min}]), qui ont été tirés d'une étude de pharmacocinétique réalisée

auprès de patients infectés par le VIH et comportant l'administration de doses multiples de 1250 mg (5 comprimés à 250 mg), 2 fois par jour, pendant 28 jours (10 patients) et de 750 mg (3 comprimés à 250 mg), 3 fois par jour, pendant 28 jours (11 patients).

Tableau 11 : Résumé d'une étude de pharmacocinétique menée chez des patients infectés par le VIH comportant l'administration de doses multiples de 1250 mg, 2 fois par jour, pendant 28 jours et de 750 mg, 3 fois par jour, pendant 28 jours

Schéma	ASC ₂₄ (mg•h/L)	C _{max} (mg/L)	C _{min} mesurée le matin (mg/L)	C _{min} mesurée l'après-midi ou le soir (mg/L)
1250 mg 2 f.p.j.	52,8 ± 15,7	4,0 ± 0,8	2,2 ± 1,3	0,7 ± 0,4
750 mg 3 f.p.j.	43,6 ± 17,8	3,0 ± 1,6	1,4 ± 0,6	1,0 ± 0,5

Les données présentées correspondent aux moyennes ± écart type.

La différence entre les concentrations minimales mesurées le matin et l'après-midi ou le soir pour les schémas triquotidiens et biquotidiens a également été observée chez des volontaires sains ayant reçu le médicament à intervalles précis de 8 ou 12 heures.

Chez des volontaires sains recevant une seule dose de 1250 mg, les comprimés à 625 mg et à 250 mg n'étaient pas bioéquivalents. Chez les sujets à jeun (n = 27), l'ASC et la C_{max} du nelfinavir étaient plus élevées de 34 % et de 24 % respectivement par suite de l'administration des comprimés à 625 mg. Lors d'une évaluation de la biodisponibilité relative chez des sujets qui n'étaient pas à jeun (n = 28), l'ASC était de 24 % plus élevée pour les comprimés à 625 mg; la C_{max} était comparable pour les deux teneurs (de 15 % plus élevée pour les comprimés à 625 mg) (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*).

Chez des volontaires sains qui n'étaient pas à jeun et qui ont reçu une seule dose de 750 mg, les concentrations de nelfinavir après l'administration de comprimés à 250 mg étaient comparables à celles obtenues après l'administration de la poudre pour administration orale.

Effet des aliments sur l'absorption orale :

Par rapport à ce qui se produit à l'état de jeûne, la prise d'aliments augmente l'exposition au nelfinavir et en diminue la variabilité pharmacocinétique. Le tableau 12 résume les résultats obtenus lors d'une étude menée chez des volontaires sains, à jeun ou non (3 repas différents), qui ont reçu une seule dose de 1250 mg de VIRACEPT à raison de 5 comprimés à 250 mg.

Tableau 12 : Variations de l'ASC, de la C_{max} et du T_{max} du nelfinavir chez des sujets non à jeun par rapport à des sujets à jeun, à la suite de l'administration d'une seule dose de 1250 mg de VIRACEPT (5 comprimés à 250 mg)

Nombre de Kcal	% de matières grasses	Nombre de sujets	Facteur d'augmentation de l'ASC	Facteur d'augmentation de la C _{max}	Prolongation du T _{max} (h)
125	20	21	2,2	2,0	1,00
500	20	22	3,1	2,3	2,00
1000	50	23	5,2	3,3	2,00

Aucune étude portant sur l'effet des aliments n'a été menée avec les comprimés à 625 mg. Toutefois, d'après une comparaison croisée (n = 26 sujets non à jeun vs n = 26 sujets à jeun) après l'administration d'une seule dose de 1250 mg de nelfinavir, la nourriture aurait des effets comparables sur les comprimés de nelfinavir à 625 mg et sur les comprimés à 250 mg. VIRACEPT doit être pris avec un repas.

Distribution : Tant chez l'animal que chez l'être humain, les volumes de distribution estimés (2-7 L/kg) excédaient l'eau corporelle totale, suggérant une pénétration importante du nelfinavir dans les tissus. Bien qu'aucune étude n'ait été menée chez l'être humain, des expériences, menées chez le rat avec une dose unique de 50 mg/kg de nelfinavir marqué au ¹⁴C, ont révélé que les concentrations cérébrales dépassaient considérablement la CE₉₅ in vitro pour l'activité antivirale. Le nelfinavir se lie très fortement aux protéines sériques (≥ 98 %). Des concentrations plasmatiques élevées de saquinavir font augmenter le pourcentage de nelfinavir libre in vitro.

Populations particulières :

Pharmacocinétique chez l'enfant : Les paramètres pharmacocinétiques du nelfinavir ont été étudiés dans le cadre de 5 études chez des enfants de la naissance à 13 ans qui recevaient le nelfinavir 2 ou 3 fois par jour. Le tableau 13 présente un résumé des schémas posologiques et des ASC₂₄ correspondantes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Tableau 13 : Résumé des ASC₂₄ du nelfinavir à l'état d'équilibre chez des enfants

N° de protocole	Schéma posologique	N ¹	Âge (années)	ASC ₂₄ (mg·h/L) ² (IC à 95 %)
AG1343-524	20 mg/kg 3 f.p.j.	14	> 2	48,3 (34,0-68,4)
AG1343-556	25-35 mg/kg 3 f.p.j.	86	≥ 2	33 (9,0-121)
PACTG-725	55 mg/kg 2 f.p.j.	6	> 2	89,9 (50,4-160)
PENTA 7	40 mg/kg 3 f.p.j.	4	< 2	33,0 (22,5-48,4)
PENTA 7	75 mg/kg 2 f.p.j.	12	< 2	33,8 (26,6-42,9)
PACTG-353	40 mg/kg 2 f.p.j.	10	1-6 semaines	36,5 (26,4-50,5)

¹N = nombre de sujets dont les paramètres pharmacocinétiques étaient évaluable

²L'ASC₂₄ présentée correspond à la moyenne géométrique.

Chez les enfants de 2 à 13 ans, l'élimination du nelfinavir administré par voie orale est environ de 2 à 3 fois plus élevée que chez l'adulte. L'administration de VIRACEPT (mésylate de nelfinavir) sous forme de poudre pour administration orale ou de comprimés avec des aliments, à une dose approximative de 25 à 30 mg/kg 3 fois par jour, donne lieu à des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre semblables à celles qu'on observe chez les adultes qui reçoivent de 500 à 750 mg 3 fois par jour.

Interactions médicamenteuses (voir aussi INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES)

Chez l'humain, la biotransformation du nelfinavir se fait principalement par les isoenzymes CYP3A et CYP2C19. L'aptitude éventuelle du nelfinavir à inhiber les principales isoformes du cytochrome P450 humain (CYP3A, CYP2C19, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 et CYP2E1) a fait l'objet de recherches in vitro. Seule la CYP3A a été inhibée aux concentrations de l'intervalle thérapeutique; toutefois, le nelfinavir a été un inhibiteur moins puissant de la CYP3A (K_i plus élevé) en comparaison avec d'autres inhibiteurs connus (tableau 14).

Tableau 14**Comparaison de l'inhibition de la CYP3A* dans les microsomes hépatiques humains**

Inhibiteur	K _i (μM)
Ritonavir	0,1
Kétoconazole	0,1
Indinavir	0,7
Saquinavir	4,0
Nelfinavir	4,8

* Toutes les expériences ont été effectuées à l'aide de microsomes d'hommes et de femmes regroupés en fonction d'une évaluation de l'activité de la testostérone 6β-hydroxylase.

TOXICOLOGIE**Toxicité aiguë**

La dose sans effet nocif observé (DSENO) a été > 500 mg/kg chez la souris et chez le rat, et la DL₅₀ dépassait 5000 mg/kg lorsque le nelfinavir a été évalué chez le rat sous forme de base libre.

Études de toxicité au moyen de doses répétées

Chez des rats traités par des doses de mésylate de nelfinavir pouvant atteindre 1000 mg/kg/jour pendant un maximum de 26 semaines, on n'a noté aucune mortalité liée au traitement et aucun signe, macroscopique ou microscopique, évocateur d'une intoxication systémique. Des augmentations du poids du foie, de même qu'une hypertrophie liée à la dose des cellules folliculaires de la thyroïde, ont été associées à une stimulation métabolique dans le foie attribuée au composé. Ces observations ont été partiellement réversibles chez les animaux après une période de repos thérapeutique de 4 semaines. Des concentrations plasmatiques de nelfinavir allant de 15 à 17 μg/mL ont été enregistrées à la dose la plus élevée, bien que l'administration à répétition du médicament chez ces espèces ait toujours conduit à une réduction des taux sanguins.

Quatre études de toxicité, d'une durée de 1, 2, 4 et 26 semaines, ont été effectuées conformément aux BPL pour vérifier l'effet de doses répétées de nelfinavir administrées à des singes cynomolgus; les doses maximales utilisées atteignaient 800 mg/kg/jour, soit la dose quotidienne maximale pouvant être administrée. La posologie biquotidienne a été employée dans la majorité des études afin de maximiser l'exposition systémique. Dans le cadre de l'étude de 28 jours, qui portait sur des doses allant jusqu'à 150 mg/kg/jour, aucun effet clinique indésirable ni signe de toxicité systémique n'a été noté. Tout au long du traitement, les taux plasmatiques se sont maintenus dans l'intervalle thérapeutique appliqué à l'être humain. Dans le cadre d'une étude de 26 semaines portant sur des doses de 100, 250 et 800 mg/kg/jour, le nelfinavir en traitement prolongé (surtout après 18 semaines) à raison de 250 ou de 800 mg/kg/jour a été associé à une fréquence accrue de selles molles. Trois animaux recevant la dose la plus élevée (800 mg/kg/jour) et 1 animal recevant la dose intermédiaire (250 mg/kg/jour) ont été sacrifiés avant la fin de la période de traitement en raison de la perte de poids, de la consommation alimentaire réduite et de la détérioration de leur état de santé en général. Ces animaux ont présenté des signes histopathologiques concordant avec le stress, alliés à une entérite ou à une inflammation mineure des voies digestives. Un autre animal qui présentait

des symptômes similaires a été soigné avec succès au moyen d'un traitement oral de 10 jours par le sulfate de néomycine, un antibiotique à absorption non systémique. Ce résultat donne à penser que les effets indésirables observés étaient d'origine locale, résultant probablement d'une perturbation de la microflore intestinale. L'exposition gastro-intestinale (en mg/kg) aux doses les plus élevées a été d'environ 20 fois plus grande que chez l'être humain à la dose recommandée.

Chez le singe, d'autres anomalies ont été mineures ou d'une portée toxicologique incertaine, notamment une réduction de l'activité de la bilirubine et des phosphatases alcalines. On n'a noté aucun signe histopathologique, sauf dans le cas de 2 animaux traités par des doses élevées qui ont présenté des réactions gastro-intestinales semblables à celles des animaux qui n'ont pas reçu tout le traitement décrit précédemment. Aucune atteinte rénale ni hépatique n'a été associée au traitement par le nelfinavir.

Fertilité et reproduction

Aucun effet relié au nelfinavir n'a été observé sur l'accouplement, tant chez le mâle que chez la femelle, ni sur les indices de fertilité ou la survie intra-utérine des embryons F₁, lors d'une étude portant sur la fertilité et le début du développement embryonnaire chez le rat à des doses pouvant atteindre 1000 mg/kg/jour. De même, aucun effet touchant la mère ou le développement fœtal n'a été noté lors d'une étude portant sur le développement fœto-embryonnaire chez le rat à des doses pouvant atteindre 1000 mg/kg/jour. Dans une autre étude menée chez le lapin, l'administration de doses de nelfinavir pouvant atteindre 1000 mg/kg/jour (toxique pour la mère) n'a pas eu d'effets sur le développement du fœtus. Toutefois, même à la dose la plus élevée, l'exposition systémique au nelfinavir a été nettement moindre chez les lapins que celle atteinte chez l'humain par suite de l'administration de VIRACEPT aux doses thérapeutiques recommandées. Dans une étude portant sur le développement périnatal et post-natal menée chez le rat, aucun effet relié au nelfinavir, administré à des doses pouvant atteindre 1000 mg/kg/jour, n'a été noté sur la grossesse, la parturition ou la lactation de la génération F₀, ni sur la croissance, la viabilité, le développement ou le rendement reproducteur de la génération F₁. Les analyses de toxicocinétique ont révélé que l'absorption du mésylate de nelfinavir chez des rates gravides était comparable à celle observée chez les femelles non gravides, et les données préliminaires d'une étude sur la sécrétion lactée a permis d'établir que le mésylate de nelfinavir est excrété dans le lait à des taux semblables à ceux décelés dans le plasma.

Carcinogénicité et mutagénicité

Dans une étude de carcinogénicité d'une durée de 2 ans, des doses de nelfinavir de 0, 100, 300 et 1000 mg/kg/jour ont été administrées à des rats par gavage oral. Les concentrations plasmatiques (ASC) du nelfinavir obtenues chez les animaux ayant reçu de fortes doses étaient de 3 à 4 fois supérieures à celles observées chez l'être humain dans l'intervalle thérapeutique recommandé (750 mg 3 f.p.j. ou 1250 mg 2 f.p.j.). Les résultats histopathologiques associés au traitement se limitaient à une hyperplasie des cellules folliculaires, à des adénomes et à des carcinomes thyroïdiens chez les rats mâles aux doses de 300 et de 1000 mg/kg/jour et chez les rates à des doses de 1000 mg/kg/jour. Les diverses évaluations menées n'ont pu mettre au jour le mécanisme de prolifération des cellules folliculaires ayant entraîné la formation de néoplasmes dans cette étude. De plus, les effets d'un traitement prolongé par le nelfinavir sur des rats correspondent à une induction des enzymes microsomiques. On sait que l'induction des enzymes microsomiques causée

par différentes molécules prédispose les rats, mais non les humains, aux néoplasmes thyroïdiens. D'après les nombreuses données dont on dispose, il est peu probable que le nelfinavir soit cancérigène chez l'être humain. Par ailleurs, le nelfinavir n'a montré aucun pouvoir mutagène ni clastogène dans la batterie de tests in vitro et in vivo effectués, notamment la mutagenèse microbienne (test d'Ames), l'analyse du lymphome de la souris, l'étude des aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains et le test du micronoyau chez le rat in vivo.

RÉFÉRENCES

- 1) Aboulker JP, Babiker A, Chaix ML, Compagnucci A, Darbyshire J, Debré M, Faye A, Giaquinto C, Gibb DM, Harper L, Saïdi Y, Walker AS. Highly active antiretroviral therapy started in infants under 3 months of age: 72-week follow-up for CD4 cell count, viral load and drug resistance outcome. *AIDS*. 2004 Jan 23; 18(2):237-45.
- 2) Bryson YJ, Mirochnick M, Stek A, Mofenson LM, Connor J, Capparelli E, Watts DH, Huang S, Hughes MD, Kaiser K, Purdue L, Asfaw Y, Keller M, Smith E. Pharmacokinetics and safety of nelfinavir when used in combination with zidovudine and lamivudine in HIV-infected pregnant women: Pediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) Protocol 353. *HIV Clin Trials*. 2008 Jan 1;9(2):115-125.
- 3) Damle B, Fosser C, Ito K, Tran A, Clax P, Uderman H, Glue P. Effects of Standard and Supratherapeutic Doses of Nelfinavir on Cardiac Repolarization: A Thorough QT Study. *J Clin Pharmacol* 2009; 49(3): 291-300.
- 4) Gartland M for the AVANTI Study Group. AVANTI 3: A randomised, double-blind trial to compare the efficacy and safety of lamivudine plus zidovudine versus lamivudine plus zidovudine plus nelfinavir in HIV-1-infected antiretroviral-naïve patients. *Antiviral Therapy* 2001; 6: 127-134.
- 5) Jackson KA, Rosenbaum SE, Kerr BM, Pithavala YK, Yuen G, and Dudley MN. A population pharmacokinetic analysis of nelfinavir mesylate in Human Immunodeficiency Virus-infected patients enrolled in a Phase III clinical trial. *Antimicrob. Agents and Chemoth.* 44:1832-1837, 2000.
- 6) Kemper C, Witt M, Keiser P, Dube M, Forthal D, Leibowitz M, et al. Sequencing of protease inhibitor therapy: insights from an analysis of HIV phenotypic resistance in patients failing protease inhibitors. *AIDS* 2001; 15:609-615.
- 7) Kravcik, Stephen. Pharmacology and clinical experience with saquinavir. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2001, 2(2):303-315.
- 8) Krogstad, Paul, Wiznis, Andrew, Luzuriaga, Katherine, Dankner, Wayne, Nielsen, Karin, Gersten, Merrill, Kerr, Brad, Hendricks, Amy, Boczany, Barbara, Rosenberg, Martin, Jung, Denna, Spector, Stephen A., Bryson, Yvonne. Treatment of Human Immunodeficiency Virus-1 infected infants and children with the protease inhibitor nelfinavir mesylate. *Clinical Infectious Diseases* 1999; 28:1109-18.
- 9) Krogstad P, Lee S, Johnson G, Stanley K, McNamara J, Moye J, Jackson JB, Aguayo R, Dieudonne A, Khoury M, Mendez H, Nachman S, Wiznia A. Nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors plus nevirapine, nelfinavir, or ritonavir for pretreated children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Clin Infect Dis*. 2002 Apr 1;34(7):991-1001.

- 10) Lillibridge, James H., Liang, Bai Hong, Kerr, Bradley M., Webber, Stephanie, Quart, Barry, Shetty, Bhasker, Lee, Caroline A. Characterization of the selectivity and mechanism of human cytochrome P450 inhibition by the human immunodeficiency virus-protease inhibitor nelfinavir mesylate. The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics. Vol. 26, No 7.
- 11) Patrick A.K, Duran M., Cao Y, Shugarts D, Keller M.R, Mazabel E, et al. Genotypic and phenotypic characterization of human immunodeficiency virus type I variants isolated from patients treated with the protease inhibitor nelfinavir. Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Oct 1998; p.2637-2644.
- 12) Pellegrin I., Breilh D, Montestruc F, Caumont A, Garrigue I, Morlat P, et. al. Virologic Response to Nelfinavir-based Regimens: Pharmacokinetics and Drug Resistance Mutations (VIRAPHAR study). AIDS 2002, Vol 16 No 10.
- 13) Raines, Charles P., Flexner, Charles, Sun, Eugene, Heath-Chiozzi, Lewis, Ronald H., Fields, Cathy, Deetz, Carl, Apuzzo, Linda, Eshleman, Susan H., Jackson, J. Brooks, Gallant, Joel E. Safety, tolerability, and antiretroviral effects of Ritonavir-Nelfinavir combination therapy administered for 48 weeks. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome, vol. 25, No 4, December 1, 2000.
- 14) Riddler, Sharon A., Havlir, Diane, Squires, Kathleen E., Kerr, Brad, Lewis, Ronald H., Yeh, Kuang, Wynne, Linda Hawe, Zhong, Ling, Peng, Yahong, Deutsch, Paul, Saah, Alfred. Coadministration of indinavir and nelfinavir in human immunodeficiency virus type 1-infected adults: safety, pharmacokinetics and antiretroviral activity. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Dec 2002, p3877-3882.
- 15) Sherman DS, Fish DN. Management of protease inhibitor-associated diarrhea. Clin Infect Dis. 2000 Jun;30(6):908-14. Epub 2000 Jun 14.
- 16) Skowron, Gail, Leoung, Gifford, Hall, David B., Robinson, Patrick, Lewis, Ronald, Grosso, Robert, Jacobs, Mark, Kerr, Bradley, MacGregor, Thomas, Stevens, Michael, Fisher, Alvan, Odgen, Richard, Yen-Lieberman, Belinda. Pharmacokinetic evaluation and short-term activity of stavudine, nevirapine, and nelfinavir therapy in HIV-1-infected adults. Journal Acquired Immune Deficiency Syndrome 2004;35:351-358.
- 17) Sugiura W, Matsuda Z, Yokomaku Y, Hertogs K, Larder B, Oishi T, et al. Interference between D30N and L90M in Selection and Development of Protease Inhibitor-Resistant Human Immunodeficiency Virus Type I. Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Mar 2002; p.708-715.
- 18) Spiegel M. L., Chandwani R, Sheehy M.E, et al. The impact of early initiation of highly active antiretroviral therapy on the human immunodeficiency Virus Type 1-Specific CD8 T cell response in children. The Journal of Infectious Diseases 2000; 182 (July).

- 19) Tebas P, Kane E, Klebert M, Simpson J, Powderly WG, Henry K. Virologic responses to a ritonavir/saquinavir containing regimen in patients who have previously failed nelfinavir AIDS 1999; 13:F23-F28.
- 20) The Antiretroviral Pregnancy Registry
The Antiretroviral Pregnancy Registry Interim Report. Vol. 15, No. 1 01 January 1989 through 31 January 2006.
- 21) Vavro, C.L., Zimmermann, A.M., McClernon, D.R., Kehne, S.L., Martel, L.A., Valentine, M.E., McKinney. Virologic response of nine therapy – experienced children receiving 64 weeks of nelfinavir salvage therapy. Annals New York Academy of Sciences 381-385.
- 22) Wu EY, Wilkinson JM, Naret DG, Daniels VL, Williams LJ, Khalil DA, et al. High-performance liquid chromatographic method for the determination of nelfinavir, a novel HIV-1 protease inhibitor, in human plasma. J Chromatograph 1997; B 695:373-80.
- 23) Zolopa A, Safer R., Warford A, Montoya J, Hsu P, Katzenstein D, et al. HIV-1 genotypic resistance patterns predict response to saquinavir-ritonavir therapy in patients in whom previous protease inhibitor therapy had failed. Annals of Internal Medicine 1999; 131: 813-821.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

^{PR}VIRACEPT^{MD}

Comprimés à 250 mg et à 625 mg de nelfinavir
(sous forme de mésylate de nelfinavir)

Poudre à 50 mg/g de nelfinavir
(sous forme de mésylate de nelfinavir)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de VIRACEPT pour la vente au Canada, 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 VIRACEPT. Votre médecin et votre pharmacien sont vos principales sources d'information en ce qui a trait à votre santé et au médicament que vous prenez. Pour toute question au sujet de votre santé, des médicaments que vous prenez ou des renseignements présentés dans ce dépliant, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

VIRACEPT est le nom commercial d'un agent antiviral appelé *mésylate de nelfinavir*. Il fait partie d'une classe de médicaments appelés *inhibiteurs de la protéase*. VIRACEPT est un élément important de votre traitement anti-VIH. Il agit contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) en contribuant à réduire le nombre de particules de VIH dans le sang.

Votre médecin vous a prescrit VIRACEPT parce que vous avez contracté une infection par le VIH. L'infection par le VIH est une maladie qui se propage par contact avec le sang ou par contact sexuel avec une personne infectée.

VIRACEPT doit être pris en association avec d'autres antirétroviraux. Cette association médicamenteuse s'est révélée apte à réduire de façon significative le nombre de particules de VIH dans le sang et à accroître sensiblement le nombre de cellules CD₄ circulantes.

Ce produit a été prescrit spécialement à votre intention. Vous ne devez le partager avec personne d'autre.

VIRACEPT n'est pas un traitement curatif contre l'infection par le VIH ou le sida. Les personnes qui prennent VIRACEPT ne sont pas à l'abri des infections opportunistes ni d'autres maladies associées au VIH, comme la pneumonie, les infections par les virus de l'herpès, les infections par le complexe *Mycobacterium avium* (MAC) et la maladie de Kaposi. Vous devez, par conséquent, demeurer sous les soins de votre médecin pendant votre traitement par VIRACEPT.

Le traitement par VIRACEPT ne s'est pas révélé apte à réduire le risque de transmission du VIH par contacts sexuels ou par le sang contaminé. Continuez d'avoir des relations sexuelles protégées et évitez de réutiliser ou d'échanger des aiguilles. Même lorsque vous prenez des médicaments anti-VIH et que votre charge virale est « indétectable », vous êtes encore porteur du VIH et pouvez transmettre le virus à d'autres personnes. Il est donc très important de prendre des précautions pour éviter la transmission du VIH.

Les effets de ce médicament :

VIRACEPT est un médicament qui s'oppose à l'action d'une enzyme appelée *protéase du VIH*, ce qui empêche les protéines virales de se former normalement. Cet effet entraîne la formation de particules virales immatures, non infectieuses, et contribue à réduire l'infection.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- Vous ne devez pas prendre VIRACEPT si vous êtes allergique ou manifestez une hypersensibilité au nelfinavir ou à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition du produit (*voir Les ingrédients non médicinaux importants*).
- Vous êtes traité à l'aide d'un ou de plusieurs des médicaments suivants :

Classe thérapeutique	Médicaments
- prokinétiques gastro-intestinaux	cisapride*
- antiarythmiques	amiodarone, quinidine
- dérivés de l'ergot de seigle	dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine
- sédatifs/hypnotiques	midazolam, triazolam
- inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	lovastatine, simvastatine
- produits à base d'herbes médicinales	millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)
- antagonistes des récepteurs α1-adrénergiques	alfuzosine
- inhibiteurs de la PDE-5	sildénafil, lorsqu'il est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)
- antimycobactériens	rifampine
- antipsychotiques	lurasidone, pimozide

* Ce médicament n'est plus commercialisé au Canada

L'ingrédient médicinal :

Le mésylate de nelfinavir

Les ingrédients non médicinaux importants :

La crospovidone. Chaque comprimé pelliculé de VIRACEPT renferme aussi les ingrédients non médicinaux suivants : silicate de calcium, stéarate de magnésium, hypromellose et triacétine. Les comprimés dosés à 625 mg renferment en plus de la silice colloïdale, et ceux dosés à 250 mg, du carmin d'indigo.

VIRACEPT en poudre pour administration orale renferme également les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, maltodextrine, phosphate de potassium dibasique, hypromellose, aspartame, palmitate de saccharose et arômes naturels et artificiels.

La présentation :

Comprimés pelliculés dosés à 250 et à 625 mg de nelfinavir (sous forme de mésylate de nelfinavir);

Poudre pour administration orale dosée à 50 mg/g de nelfinavir (sous forme de mésylate de nelfinavir).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre VIRACEPT si :

- vous avez des problèmes de santé, y compris une maladie du foie, des troubles de saignement (hémophilie) ou le diabète;
- vous prenez des médicaments, qu'il s'agisse de médicaments en vente libre, de produits à base d'herbe médicinale, de produits de santé naturels ou de drogues, car de nombreux médicaments et drogues entravent l'action de VIRACEPT ou voient leur action entravée par VIRACEPT (*voir Interactions médicamenteuses*);
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir; l'emploi de VIRACEPT n'est pas recommandé chez la femme enceinte. Si vous prenez VIRACEPT pendant votre grossesse, demandez à votre médecin si vous pouvez être ajoutée au registre « Antiretroviral Pregnancy Registry » (registre sur les antirétroviraux et la grossesse);
- vous allaitez ou vous prévoyez allaiter. Il est possible que VIRACEPT soit excrété dans le lait maternel. Pour éviter la transmission du VIH, il est recommandé que les femmes infectées par le VIH s'abstiennent d'allaiter quelles que soient les circonstances. Consultez votre médecin pour connaître le meilleur moyen de nourrir votre bébé.

Autres mises en garde :

- VIRACEPT peut réduire l'efficacité de la pilule anticonceptionnelle. En conséquence, des mesures contraceptives autres ou additionnelles doivent être prises.

- Si vous prenez du sildénafil ou d'autres inhibiteurs de la PDE-5 en même temps que VIRACEPT, vous pouvez être exposé à un risque plus élevé d'effets indésirables comme l'hypotension, l'altération de la vision et une érection durant plus de 4 heures. Si vous présentez l'un de ces effets indésirables, adressez-vous immédiatement à un médecin.
- N'utilisez pas de millepertuis (*Hypericum perforatum*) (*voir Interactions médicamenteuses*).
- VIRACEPT ne doit pas être utilisé en association avec la quétiapine, en raison des réactions graves et possiblement mortelles associées à cette dernière, dont la sédation et le coma. Si l'administration de ces deux médicaments s'avère nécessaire, votre médecin devra peut-être surveiller et ajuster votre dose de quétiapine.
- VIRACEPT ne doit généralement **pas** être utilisé avec le salmétérol, en raison de réactions cardiaques graves et possiblement mortelles comme :
 - une variation du rythme cardiaque (prolongation de l'intervalle QT)
 - des battements cardiaques irréguliers ou forts ou une pause entre les battements (palpitations)
 - des battements cardiaques rapides (tachycardie sinusale)

Si votre médecin décide de vous prescrire VIRACEPT, il est possible qu'il change la posologie ou qu'il surveille votre état.
- VIRACEPT en poudre dosée à 50 mg/g contient de l'aspartame, une source de phénylalanine et, par conséquent, peut être contre-indiqué chez les personnes atteintes de phénylcétonurie.
- On ne connaît pas encore l'activité de VIRACEPT chez les enfants âgés de moins de 2 ans. VIRACEPT ne doit pas être administré aux enfants de ce groupe d'âge à moins que le médecin décide que ce traitement s'impose.

Comme il n'a pas été démontré que VIRACEPT pouvait réduire le risque de transmission du VIH par les rapports sexuels, il est très important d'avoir des pratiques sexuelles sûres, en utilisant par exemple des condoms.

Consultez votre médecin avant de prendre tout nouveau médicament, qu'il soit ou non vendu sur ordonnance, ou encore des suppléments à base d'herbe médicinale avec VIRACEPT.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments ci-après peuvent entraver l'action de VIRACEPT ou voir leur action entravée par VIRACEPT. Votre médecin vous dira si ces médicaments doivent être utilisés ou s'il y a lieu de régler la posologie de VIRACEPT

Poids corporel		Nombre de mesurette rases de 1 g ¹	Nombre de cuillères à thé rases ²	Nombre de comprimés dosés à 250 mg
kg	lb			
7 à < 8,5	15,5 à 18,5	4	1	---
8,5 à < 10,5	18,5 à < 23	5	1 ¼	1
10,5 à < 12	23 à < 26,5	6	1 ½	---
12 à < 14	26,5 à < 31	7	1 ¾	---
14 à < 16	31 à < 35	8	2	---
16 à < 18	35 à < 39,5	9	2 ¼	---
18 à < 23	39,5 à < 50,5	10	2 ½	2
≥ 23	≥ 50,5	15	3 ¾	3

ou de ces autres médicaments :

- médicaments prescrits pour réduire le cholestérol : atorvastatine et fluvastatine;
- carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, dexaméthasone, bloqueurs des canaux calciques, quétiapine;
- indinavir, ritonavir, saquinavir, rifabutine, delavirdine, oméprazole, proprionate de fluticasone, trazodone;
- sildénafil et autres inhibiteurs de la PDE-5. Votre médecin vous dira quels sont les effets secondaires pouvant être associés à l'emploi simultané de VIRACEPT et d'inhibiteurs de la PDE-5 (*voir Autres mises en garde*).
- bosentan, salmétérol, warfarine;
- colchicine, si vous avez des problèmes de foie ou de reins.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

Prenez VIRACEPT exactement comme vous l'a prescrit votre médecin. N'augmentez pas ou ne réduisez pas le nombre de comprimés ou de doses par jour, et ne cessez pas de prendre vos médicaments anti-VIH avant d'avoir parlé à votre médecin, même si vous vous sentez mieux.

Les précisions suivantes s'appliquent à VIRACEPT, à moins d'indications contraires de la part de votre médecin. Veuillez observer les directives ci-après, sinon vous risquez de ne pas tirer tous les avantages possibles de VIRACEPT.

La dose de VIRACEPT recommandée chez les adultes (et les adolescents de 13 ans ou plus) est de 5 comprimés dosés à 250 mg ou de 2 comprimés dosés à 625 mg, 2 fois par

jour, ou 3 comprimés dosés à 250 mg, 3 fois par jour, selon les directives de votre médecin. Les comprimés VIRACEPT doivent être pris par voie orale avec un repas pour favoriser l'atteinte de concentrations plus élevées de VIRACEPT.

Chez les enfants de 2 à 13 ans, la dose habituelle de VIRACEPT sous forme de poudre pour administration orale ou de comprimés est de 25 à 30 mg par kg de poids corporel administrés 3 fois par jour, comme on peut le voir dans le tableau ci-dessous. Les comprimés et la poudre pour administration orale VIRACEPT doivent être pris par voie orale avec un repas. La dose maximale recommandée est de 2500 mg par jour. Chez les enfants qui sont capables de prendre des comprimés, VIRACEPT peut être administré en comprimés plutôt que sous forme de poudre.

Dose à administrer à l'enfant, 3 fois par jour

¹ Une mesurette rase contient 50 mg de VIRACEPT.

² Une cuillère à thé rase contient 200 mg de VIRACEPT.

Observations relatives à l'utilisation de VIRACEPT

Comprimés : Les comprimés VIRACEPT sont pelliculés, ce qui les rend plus faciles à avaler. Si vous ne pouvez avaler les comprimés, vous pouvez les dissoudre, entiers ou écrasés, dans une petite quantité d'eau avant de les avaler. Vous pouvez également les écraser et les mélanger à une petite quantité de nourriture. Une fois que les comprimés ont été dissous ou mélangés, vous devez ingérer toute la préparation. Vous devez rincer votre verre ou votre assiette en ajoutant un peu d'eau et boire cette eau pour vous assurer d'avoir pris la dose complète. Les jus ou les aliments acides (p. ex., le jus d'orange, le jus de pomme ou la compote de pommes) ne doivent pas être utilisés, car la préparation pourrait avoir un goût amer.

Poudre orale : VIRACEPT sous forme de poudre pour administration orale peut être mélangé à une petite quantité d'eau, de lait, de préparation pour nourrissons, de préparation au soja, de lait de soja ou de supplément nutritionnel. Une fois mélangée, la préparation doit être entièrement consommée pour que toute la dose soit prise. Il est recommandé d'ingérer immédiatement la poudre pour administration orale VIRACEPT ainsi mélangée. S'il n'est pas consommé immédiatement, le mélange doit être réfrigéré (entre 2 et 8 °C) pendant une période ne dépassant pas 6 heures. La poudre pour administration orale VIRACEPT ne doit pas être mélangée avec du jus d'orange, du jus de pomme, de la compote de pommes ou d'autres jus ou aliments acides, parce que ces mélanges pourraient avoir un goût amer. VIRACEPT sous forme de poudre pour administration orale ne doit pas être reconstitué avec de l'eau dans son contenant d'origine.

Pour maximiser les effets de VIRACEPT

VIRACEPT doit être pris en association avec d'autres agents antirétroviraux. Les essais cliniques ont permis de constater que le traitement d'association antiviral est plus efficace que le traitement à l'aide d'un seul médicament pour réduire la quantité de VIH dans le sang et diminuer le risque de résistance.

Si vous prenez à la fois de la didanosine et VIRACEPT, vous devez prendre VIRACEPT avec un repas 1 heure après ou plus de 2 heures avant la didanosine.

Surdose :

En case de surdosage, communiquez avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Il est très important que vous preniez chaque dose de VIRACEPT et de vos autres antirétroviraux, telles qu'elles vous ont été prescrites par votre médecin. Si vous omettez de prendre une dose, vous devez prendre la dose suivante le plus rapidement possible. Cependant, ne doublez pas la dose suivante pour compenser une dose oubliée. Vous devriez toujours consulter votre médecin ou votre pharmacien si vous hésitez sur ce qu'il faut faire.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Si vous remarquez quelque effet indésirable que ce soit non mentionné dans le présent feuillet ou si vous êtes incertain de l'effet de ce produit, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

Tous les médicaments peuvent produire des effets indésirables qu'on appelle aussi *effets secondaires*. VIRACEPT a en général été bien toléré. Parmi les effets indésirables signalés, mentionnons la diarrhée, la flatulence, les nausées, les éruptions cutanées, la faiblesse, une diminution de la numération des globules blancs du sang et l'augmentation des valeurs des enzymes hépatiques et des éprouves de la fonction rénale. Les effets indésirables observés chez les enfants qui prennent VIRACEPT sont semblables à ceux que l'on observe chez les adultes. Certains enfants subissent une baisse du taux de leucocytes (leucopénie/neutropénie), effet qui, dans la plupart des cas, disparaît spontanément avec la poursuite du traitement.

La diarrhée est l'effet indésirable le plus souvent signalé chez les personnes prenant VIRACEPT. Dans les études cliniques, près de 15 à 20 % des patients recevant VIRACEPT à raison de 3 comprimés de 250 mg (750 mg) 3 fois par jour, ou de 5 comprimés de 250 mg ou de 2 comprimés de 625 mg (1250 mg), 2 fois par jour, avaient des selles liquides au moins 4 fois par jour. La diarrhée peut être plus fréquente avec les comprimés à 625 mg. Dans la

plupart des cas, votre médecin pourra vous conseiller un traitement approprié pour la diarrhée causée par le médicament, y compris des anti-diarrhéiques tels que le loperamide ou d'autres agents approuvés.

D'autres effets indésirables peuvent survenir avec VIRACEPT. Informez-vous auprès de votre médecin ou de votre pharmacien pour obtenir de plus amples renseignements à ce sujet. Ils disposent tous deux d'une liste plus complète des effets indésirables. Informez votre médecin sans délai au sujet de ces symptômes ou de tout autre signe inhabituel. Si la maladie persiste ou s'aggrave, consultez un médecin. Votre médecin ou votre pharmacien peut vous aider à traiter ces effets indésirables.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent Réaction allergique accompagnée de symptômes tels qu'une enflure de la bouche, de la gorge ou de la peau, des difficultés respiratoires ou une éruption cutanée. Diminution du nombre de globules blancs (leucopénie, neutropénie) accompagnée de symptômes tels qu'une fatigue intense, une infection ou de la fièvre.		√	
		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Rare	<p>Apparition du diabète ou aggravation d'un diabète préexistant accompagnée d'une élévation de la glycémie, parfois importante, et de symptômes tels que des envies fréquentes d'uriner ou une soif accrue.</p> <p>Chez les patients souffrant d'hémophilie (type A et type B) : saignement de nez ou des gencives, ecchymoses inexplicables ou urine et selles foncées.</p>		√	
			√	

Des changements dans le fonctionnement du système immunitaire (syndrome de reconstitution immunitaire) peuvent survenir chez les patients qui commencent à prendre des médicaments contre le VIH. Votre système immunitaire peut devenir plus fort et s'attaquer à des infections qui étaient cachées dans votre organisme depuis longtemps, ou vous pouvez développer une maladie auto-immune, ce qui veut dire que votre système immunitaire réagit contre les cellules saines de votre organisme. Les maladies auto-immunes, comme la maladie de Basedow (qui touche la glande thyroïde), le syndrome de Guillain-Barré (qui touche le système nerveux) ou la polymyosite (qui touche les muscles), peuvent apparaître à tout moment, même plusieurs mois après le début du traitement contre le VIH. Comme leurs symptômes sont parfois intenses, consultez votre médecin immédiatement dans les cas suivants : forte fièvre, douleurs articulaires ou musculaires, rougeur, éruption cutanée, enflure, fatigue ou tout autre nouveau symptôme.

VIRACEPT est essentiellement métabolisé par le foie. Les effets de VIRACEPT chez les patients souffrant d'une maladie du foie sont cependant inconnus; par conséquent, si vous souffrez d'une maladie du foie, il est très important que vous informiez votre médecin de tout effet indésirable ressenti durant un traitement par VIRACEPT.

N'oubliez pas de signaler à votre médecin ou à votre pharmacien tout trouble de santé que vous pouvez avoir, qu'il soit lié ou non au VIH, avant de commencer à prendre VIRACEPT ou pendant votre traitement par VIRACEPT. En cas d'urgence, si vous consultez un médecin autre que votre médecin traitant, assurez-vous de lui indiquer tous les médicaments que vous prenez, y compris VIRACEPT.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez VIRACEPT dans son contenant d'origine, entre 15 et 30 °C.

Gardez-le hors de la portée et de la vue des enfants. Utilisez-le avant la date de péremption qui apparaît sur l'étiquette.

Ce produit a été prescrit spécialement à votre intention. Vous ne devez le partager avec personne d'autre.

N'hésitez pas à poser à votre médecin toutes les questions que vous pourriez avoir sur votre état de santé. Si vous avez des questions sur VIRACEPT, adressez-vous à votre médecin, à une infirmière ou à un pharmacien.

Chez des patients qui recevaient des inhibiteurs de la protéase, on a signalé l'apparition du diabète, une élévation de la glycémie ou une aggravation d'un diabète existant. Chez certains, l'hyperglycémie a été jugée importante, parfois associée également à de l'acidocétose.

Chez les patients souffrant d'hémophilie de type A et B, on a signalé une plus grande fréquence d'hémorragies pendant le traitement par VIRACEPT ou un autre inhibiteur de la protéase. Si un tel effet se produit chez vous, consultez immédiatement votre médecin.

Une redistribution des graisses a été observée chez certains patients prenant des antirétroviraux. Signalons, entre autres, une augmentation des graisses dans le haut du dos et sur le cou (« bosse de bison »), à la hauteur de la poitrine et du tronc. Un amaigrissement à la hauteur des jambes, des bras et de la face peut également se produire. La cause et les effets à long terme de ces anomalies n'ont pas encore été élucidés.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES
SOUÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 1908C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse <http://www.pfizer.ca> ou en communiquant avec le promoteur, Pfizer Canada inc., au 1-800-463-6001.

Pfizer Canada inc. a rédigé ce dépliant. VIRACEPT est distribué par ViiV Soins de santé ULC.

Dernière révision : 28 octobre 2016