

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

INVIRASE 500 mg filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén filmomhulde tablet bevat 500 mg saquinavir als saquinavirmesilaat.

Hulpstof met bekend effect: Watervrij lactose: 38,5 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Lichtoranje tot grijsachtig of bruinachtig oranje filmomhulde tablet met ovale cilindrische biconvexe vorm en met de markering “SQV 500” op de ene zijde en “ROCHE” op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Invirase is geïndiceerd voor de behandeling van met HIV-1 geïnfecteerde volwassen patiënten. Invirase dient alleen gegeven te worden in combinatie met ritonavir en andere antiretrovirale geneesmiddelen (zie rubriek 4.2).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De behandeling met Invirase dient geïnitieerd te worden door een arts met ervaring in de behandeling van HIV-infectie.

In combinatie met ritonavir

De aanbevolen dosis Invirase is 1000 mg (2 x 500 mg filmomhulde tabletten) tweemaal daags met tweemaal daags 100 mg ritonavir in combinatie met andere antiretrovirale middelen. Bij het starten van de behandeling met Invirase/ritonavir bij patiënten die niet eerder zijn behandeld, is de aanbevolen dosering Invirase 500 mg (1 filmomhulde tablet van 500 mg) tweemaal daags samen met ritonavir 100 mg tweemaal daags in combinatie met andere antiretrovirale middelen gedurende de eerste 7 dagen van de behandeling. Na 7 dagen is de aanbevolen dosering van Invirase 1000 mg tweemaal daags samen met ritonavir 100 mg tweemaal daags in combinatie met andere antiretrovirale middelen. Echter, patiënten die onmiddellijk switchen van een behandeling met een andere proteaseremmer samen met ritonavir of van een behandeling op basis van non-nucleoside reverse transcriptaseremmer, rilpivirine uitgezonderd (zie rubriek 4.5), zonder washout-periode, moeten beginnen met Invirase in de standaard aanbevolen dosering van 1000 mg tweemaal daags met ritonavir 100 mg tweemaal daags en dit continueren.

Verminderde nierfunctie:

Bij patiënten met een lichte tot matig verminderde nierfunctie is dosisaanpassing niet noodzakelijk. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.4).

Verminderde leverfunctie:

Bij HIV-geïnfekteerde patiënten met een licht verminderde leverfunctie is dosisaanpassing niet noodzakelijk. Bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie lijkt op basis van beperkte gegevens een dosisaanpassing niet noodzakelijk. Nauwlettende controle van de veiligheid (waaronder verschijnselen van cardiale aritmie) en van de virologische respons wordt aanbevolen als gevolg van een toegenomen variabiliteit van de blootstelling bij deze populatie. Invirase/ritonavir is gecontra-indiceerd bij patiënten met gedecompenseerde leverfunctie (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Pediatrische patiënten:

De veiligheid en activiteit van saquinavir geboost met ritonavir bij HIV-geïnfekteerde patiënten jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld. Bij pediatrische patiënten \geq 2 jaar konden geen doseringsaanbevelingen worden vastgesteld die zowel effectief als niet zorgwekkend zijn betreffende QT- en PR-intervalverlenging.

Volwassenen ouder dan 60 jaar:

De ervaring met Invirase bij volwassenen ouder dan 60 jaar is beperkt.

Wijze van toediening

Invirase filmomhulde tabletten dienen in hun geheel te worden doorgeslikt en moeten gelijktijdig met ritonavir ingenomen worden, tijdens of na een maaltijd (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Invirase is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- een gedecompenseerde leveraandoening (zie rubriek 4.4)
- **aangeboren of gedocumenteerde verworven QT-verlenging**
- **elektrolytstoornissen, in het bijzonder niet-gecorrigeerde hypokaliëmie**
- **klinisch relevante bradycardie**
- **klinisch relevant hartfalen met verminderde linkerventrieklejectiefractie**
- **voorgeschiedenis van symptomatische aritmieën**
- gelijktijdige behandeling met een van de volgende geneesmiddelen die een interactie kunnen geven en tot mogelijk levensbedreigende bijwerkingen kunnen leiden (zie rubriek 4.4, 4.5 en 4.8):
 - **geneesmiddelen die het QT- en/of PR-interval verlengen (zie rubriek 4.4 en 4.5)**
 - midazolam oraal ingenomen (voor waarschuwingen betreffende parenteraal toegediende midazolam, zie rubriek 4.5), triazolam (de mogelijkheid van verlengde of toegenomen sedatie, ademhalingsdepressie)
 - simvastatine, lovastatine (verhogen het risico op myopathie inclusief rhabdomyolyse)
 - ergot alkaloiden (bijv. ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine en methylegonovine) (de mogelijkheid van acute ergototoxiciteit)
 - rifampicine (risico op ernstige hepatocellulaire toxiciteit) (zie rubriek 4.4, 4.5 en 4.8).
 - quetiapine (risico op coma, zie rubriek 4.5)
 - lurasidon (kans op ernstige en/of levensbedreigende reacties, zie rubriek 4.5)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overwegingen bij het initiëren van Invirase behandeling:

Invirase moet niet als enige proteaseremmer worden gegeven. Invirase moet alleen gegeven worden in combinatie met ritonavir (zie rubriek 4.2). Invirase wordt niet aanbevolen voor gebruik in combinatie met cobicistat, omdat dosisaanbevelingen voor deze combinatie niet zijn vastgesteld.

Er moet aan de patiënten duidelijk worden gemaakt dat saquinavir geen middel is dat HIV-infectie kan genezen. Zij blijven bovendien nog steeds vatbaar voor de ziektes samengaan met een vergevorderd stadium van HIV-infectie, waardoor opportunistische infecties. Hoewel bewezen is dat effectieve virale suppressie met antiretrovirale behandeling het risico van seksuele overdracht substantieel vermindert, kan een nog aanwezig risico niet worden uitgesloten. Voorzorgsmaatregelen om overdracht te voorkomen moeten worden genomen in overeenstemming met nationale richtlijnen.

Ook moet de patiënten worden verteld dat gelijktijdig gebruikte andere geneesmiddelen aanleiding kunnen geven tot ongewenste effecten.

Geleidingstoornissen en repolarisatieafwijkingen

Dosisafhankelijke verlenging van de QT- en PR- interval zijn waargenomen bij gezonde vrijwilligers die ritonavir-gebooste Invirase kregen (zie rubriek 5.1) **Gelijktijdig gebruik van ritonavir gebooste Invirase met andere geneesmiddelen die het QT- en/of het PR-interval verlengen wordt daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).**

Omdat de mate van QT- en PR-verlenging kan toenemen bij verhoogde concentraties saquinavir, moet de aanbevolen dosering van saquinavir niet worden overschreden. Ritonavir-gebooste Invirase in een dosering van eenmaal daags 2000 mg met eenmaal daags ritonavir 100 mg is niet onderzocht met betrekking tot het risico op verlengde QT-prolongatie en wordt niet aanbevolen. Andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de plasmaconcentraties van ritonavir gebooste Invirase verhogen dienen met voorzichtigheid gebruikt te worden.

Vrouwen en ouderen kunnen gevoeliger zijn voor geneesmiddel geïnduceerde effecten op het QT- en/of PR-interval.

• **Klinische behandelingen:**

Het uitvoeren van een electrocardiogram (ECG) op baseline en als follow-up na aanvang van de behandeling moet overwogen worden, bijv. bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze de blootstelling aan saquinavir verhogen (zie rubriek 4.5). Als er tekenen of symptomen van mogelijke hartritmestoornissen ontstaan, moet het ECG continu geobserveerd worden. Ritonavir-gebooste Invirase moet worden gestaakt indien hartritmestoornissen aangetoond zijn, of indien een verlenging van het QT- of PR-interval optreedt.

Patiënten die behandeling met ritonavir-gebooste Invirase starten:

- Een ECG moet voor aanvang van de behandeling uitgevoerd worden bij alle patiënten: patiënten met een QT-interval > 450 msec moeten ritonavir-gebooste Invirase niet gebruiken. Bij patiënten met een QT-interval < 450 msec wordt een vervolg ECG, tijdens de behandeling, aanbevolen.
- Bij behandelaïeve patiënten waar behandeling gestart wordt met 500/100 mg Invirase/ritonavir tweemaal daags gedurende de eerste 7 behandeldagen gevolgd door 1000/100 mg Invirase/ritonavir tweemaal daags en met een baseline QT-interval < 450 msec, wordt na ongeveer 10 dagen van behandeling een vervolg ECG aanbevolen.
- Patiënten die vervolgens een toename van het QT-interval > 480 msec laten zien of een verlenging voor de behandeling van > 20 msec moeten met ritonavir-gebooste Invirase stoppen.

Patiënten die stabiel zijn op ritonavir-gebooste Invirase en die gelijktijdig geneesmiddelen nodig hebben die de potentiële blootstelling aan saquinavir kunnen vergroten, of patiënten die geneesmiddelen gebruiken die de potentiële blootstelling aan saquinavir kunnen vergroten en die gelijktijdig ritonavir-gebooste Invirase nodig hebben en waar geen alternatieve behandeling beschikbaar is en de voordelen opwegen tegen de risico's:

- Een ECG moet voor aanvang van de gelijktijdige behandeling; patiënten met een QT-interval > 450 msec moeten niet met de gelijktijdige behandeling beginnen (zie rubriek 4.5).

- Bij patiënten met een baseline QT-interval < 450 msec moet een vervolg ECG worden uitgevoerd. Bij patiënten die na aanvang van de gelijktijdige behandeling vervolgens een toename laten zien van het QT- interval > 480 msec of een toename > 20 msec moet de arts een klinische afweging maken om of de ritonavir-gebooste behandeling of de gelijktijdige medicatie te stoppen of beide.

- **Belangrijke patiënteninformatie:**

Voorschrijvers moeten zich ervan verzekeren dat patiënten volledig geïnformeerd zijn ten aanzien van de volgende informatie over geleidingstoornissen en repolarisatie afwijkingen:

- Patiënten die met ritonavir-gebooste behandeling beginnen moeten gewaarschuwd worden over de hartritme risico's die geassocieerd zijn met de QT- en PR-verlenging en patiënten moeten verteld worden om iedere verdachte klacht of symptoom van een hartritmestoornis (bijv. hartkloppingen, syncope, pre-syncope) aan hun arts te melden.
- Artsen moeten informeren naar alle bekende voorvallen in de familie van plotseling overlijden op jonge leeftijd, omdat dit een aanwijzing zou kunnen zijn voor aangeboren QT-verlenging.
- Patiënten moeten geadviseerd worden over het belang om de aanbevolen dosering niet te overschrijden.
- Elke patiënt (of zorgverlener van de patiënt) moet erop gewezen worden de bijsluiter van Invirase te lezen.

Leverziekte:

De veiligheid en werkzaamheid van saquinavir/ritonavir is niet vastgesteld bij patiënten met significante onderliggende leveraandoeningen. Daarom moet saquinavir/ritonavir bij deze patiëntengroep met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden. Invirase/ritonavir is gecontra-indiceerd bij patiënten met gedecompenseerde leverziekte (zie rubriek 4.3). Patiënten met chronische hepatitis B of C die behandeld worden met antiretrovirale combinatietherapie hebben een hoger risico op ernstige en potentieel fatale bijwerkingen aan de lever. In geval van gelijktijdige antivirale therapie voor hepatitis B of C: zie ook de relevante productinformatie voor deze geneesmiddelen.

Patiënten met een al bestaande leverfunctiestoornis, waaronder chronische actieve hepatitis, hebben een verhoogde frequentie van afwijkingen van de leverfunctie tijdens antiretrovirale combinatietherapie en moeten volgens de gangbare praktijk gecontroleerd worden. Als de leverziekte erger blijkt te worden bij dergelijke patiënten, moet onderbreking of stopzetting van de behandeling worden overwogen.

Bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie lijkt op basis van beperkte gegevens dosisaanpassing niet noodzakelijk. Nauwlettende controle van de veiligheid (waaronder verschijnselen van cardiale aritmie) en van de virologische respons wordt aanbevolen als gevolg van een toegenomen variabiliteit van de blootstelling bij deze populatie (zie rubriek 4.2 en 5.2). Er zijn meldingen van exacerbatie van chronische leverdysfunctie, waaronder portale hypertensie, bij patiënten met onderliggende hepatitis B of C, cirrose en ander onderliggende leverafwijkingen.

Verminderde nierfunctie:

De renale klaring is slechts van ondergeschikt belang; saquinavir wordt voornamelijk in de lever afgebroken en via de lever uitgescheiden. Daarom is geen initiële dosisaanpassing noodzakelijk bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie zijn echter niet onderzocht en voorzichtigheid moet worden betracht als saquinavir/ritonavir bij deze populatie wordt voorgeschreven.

Patiënten met chronische diarree of malabsorptie:

Er is geen informatie beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid van gebooste saquinavir bij patiënten die lijden aan chronische diarree of malabsorptie en er is slechts beperkte informatie over ongebooste saquinavir. Het is onbekend of deze aandoeningen bij de patiënt kunnen leiden tot subtherapeutische saquinavirspiegels.

Pediatrische patiënten:

De veiligheid en activiteit van saquinavir geboost met ritonavir bij HIV-geïnfecteerde patiënten jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld. Bij pediatrische patiënten ≥ 2 jaar konden geen doseringsaanbevelingen worden vastgesteld die zowel effectief als niet zorgwekkend zijn betreffende QT- en PR-intervalverlenging. Vandaar dat gebruik bij deze patiënten niet aanbevolen wordt.

Volwassenen ouder dan 60 jaar:

De ervaring met Invirase bij volwassenen ouder dan 60 jaar is beperkt. Ouderen kunnen gevoeliger zijn voor geneesmiddelgeassocieerde effecten op het QT- en/of PR-interval.

Intolerantie voor lactose:

Invirase 500 mg filmomhulde tabletten bevatten lactose. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, de Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, moeten dit geneesmiddel niet gebruiken.

Patiënten met hemofilie:

Er zijn meldingen geweest van toegenomen bloedingen, waaronder spontane hematomen in de huid en hemartrosen, bij patiënten met hemofilie type A en B die behandeld waren met proteaseremmers. Aan een aantal patiënten werd meer Factor VIII gegeven. In meer dan de helft van de gemelde gevallen werd de behandeling met proteaseremmers voortgezet of opnieuw ingezet als de behandeling was onderbroken. Een causaal verband is waarschijnlijk, hoewel het werkingsmechanisme niet is vastgesteld. Patiënten met hemofilie moeten daarom op de hoogte worden gesteld van een mogelijke toename van bloedingen.

Gewicht en metabole parameters:

Een gewichtstoename en een stijging van de lipiden in het bloed en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de bloedlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld zoals in de dagelijkse praktijk gangbaar is.

Osteonecrose:

Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroiden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hogere Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met gevorderde HIV-infectie en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

Immuunreactiveringssyndroom:

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis carinii* pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig moet een behandeling worden ingesteld.

Van auto-immuunaandoeningen (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd

tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

CYP3A4-interacties:

Saquinavir kan de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen die substraten zijn voor CYP3A4 en/of P-gp beïnvloeden en veranderen en moet daarom met voorzichtigheid worden gebruikt. Omgekeerd kunnen andere geneesmiddelen die CYP3A4 induceren de saquinavirplasmaconcentraties verlagen. Het kan nodig zijn om de saquinavirplasmaconcentraties te monitoren. In tabel 1, rubriek 4.5 staan geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij een interactie met saquinavir aangaan en/of de potentie hebben daarvoor, met specifieke aanbevelingen.

Interactie met ritonavir:

De aanbevolen dosis van Invirase en ritonavir is tweemaal daags 1000 mg Invirase met tweemaal daags 100 mg ritonavir. Hogere doses van ritonavir bleken samen te hangen met een toegenomen incidentie van bijwerkingen. Gecombineerde toediening van saquinavir en ritonavir heeft geleid tot ernstige bijwerkingen, voornamelijk diabetische ketoacidose en leveraandoeningen, met name bij patiënten met reeds bestaande leverziekten.

Interactie met tipranavir:

Gelijktijdig gebruik van gebooste saquinavir en tipranavir, ingenomen met een lage dosis ritonavir als een tweevoudig-geboost regime, resulteert in een significante afname van saquinavirplasmaconcentraties (zie rubriek 4.5). Daarom wordt het gelijktijdig gebruik van gebooste saquinavir en tipranavir, ingenomen met een lage dosis ritonavir, niet aanbevolen.

Interactie met HMG-CoA reductase remmers:

Voorzichtigheid is geboden, wanneer Invirase/ritonavir tezamen met atorvastatine wordt toegediend, hetgeen in mindere mate wordt gemetaboliseerd door CYP3A4. In deze situatie moet een gereduceerde dosis atorvastatine overwogen worden. Wanneer behandeling met een HMG-CoA reductaseremmer is geïndiceerd, wordt onder zorgvuldige controle pravastatine of fluvastatine aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Orale anticonceptiemiddelen:

Omdat de concentratie van ethinylestradiol verlaagd kan worden wanneer het samen met Invirase/ritonavir toegediend wordt, moeten alternatieve of extra anticonceptiemaatregelen worden gebruikt wanneer op oestrogenen gebaseerde orale anticonceptie gelijktijdig wordt toegediend (zie rubriek 4.5).

Glucocorticoiden:

Gelijktijdig gebruik van gebooste saquinavir en fluticason of andere glucocorticoiden die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden, wordt niet aanbevolen tenzij het mogelijke voordeel van de behandeling opweegt tegen het mogelijke risico op systemische corticosteroid effecten, waaronder het Cushing-syndroom en suppressie van de bijnier (zie rubriek 4.5).

Interactie met efavirenz:

Het is aangetoond dat de combinatie van saquinavir en ritonavir met efavirenz geassocieerd wordt met een verhoogd risico op levertoxiciteit; de leverfunctie moet gecontroleerd worden wanneer saquinavir en ritonavir gelijktijdig met efavirenz gebruikt worden. In studies met gezonde vrijwilligers of bij patiënten die met HIV geïnfecteerd zijn, werd geen klinisch significante verandering van de concentratie van saquinavir of efavirenz aangetoond (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De meeste geneesmiddeleninteractiestudies met saquinavir zijn met ongebooste Invirase of ongebooste saquinavir zachte capsules uitgevoerd. Er is een beperkt aantal studies met ritonavir-gebooste Invirase of ritonavir-gebooste saquinavir zachte capsules afgerond.

De waarnemingen uit de interactiestudies die gedaan zijn met ongebooste saquinavir zijn mogelijk niet representatief voor de effecten die gezien werden bij de behandeling met saquinavir/ritonavir. Bovendien, hoeven de resultaten, die gezien werden met saquinavir zachte capsules, niet voorspellend te zijn voor het belang van deze interacties met Invirase/ritonavir.

Saquinavir wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450. Het specifieke iso-enzym CYP3A4 is verantwoordelijk voor 90 % van het levermetabolisme. Daarnaast hebben *in vitro* studies aangetoond dat saquinavir een substraat en een remmer is voor P-glycoproteïne (P-gp). Daarom kunnen geneesmiddelen die of dezelfde metabole route delen of de werking van CYP3A4 en/of P-gp wijzigen (zie “andere potentiële interacties”), de farmacokinetiek van saquinavir veranderen. Op dezelfde wijze kan saquinavir ook de farmacokinetiek veranderen van andere geneesmiddelen die substraten zijn van CYP3A4 of P-gp.

Ritonavir kan de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen beïnvloeden omdat het een krachtige remmer van CYP3A4 en P-gp is. Daarom moeten, wanneer saquinavir samen met ritonavir wordt toegediend, de potentiële effecten van ritonavir op andere geneesmiddelen in overweging worden genomen (zie de Samenvatting van productkenmerken voor Norvir).

Op basis van de bevindingen van dosisafhankelijke verlengingen van QT- en PR-intervallen bij gezonde vrijwilligers die Invirase/ritonavir toegediend kregen (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.1) zouden additieve effecten op de verlenging van het QT- en PR-interval kunnen voorkomen. Daarom is gelijktijdig gebruik van ritonavir-gebooste Invirase met andere geneesmiddelen die het QT- en/of PR-interval verlengen gecontra-indiceerd. De combinatie van Invirase/ritonavir met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de blootstelling van saquinavir vergroten, wordt niet aanbevolen en moet vermeden worden indien alternatieve behandelingsmogelijkheden voorhanden zijn. Indien gelijktijdig gebruik noodzakelijk wordt geacht, omdat het mogelijke voordeel opweegt tegen het mogelijke risico voor de patiënt, is grote voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.4; voor informatie over specifieke geneesmiddelen, zie tabel 1).

Tabel 1: Interacties en doseringsaanbevelingen met andere geneesmiddelen

Geneesmiddel ingedeeld per therapeutische indicatie (dosering van Invirase gebruikt in studie)	Interactie	Aanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening
<u>Antiretrovirale middelen</u> <u>Nucleoside reverse transcriptaseremmers (NRTI's)</u>		
Zalcitabine en/of Zidovudine	<p>Er zijn geen farmacokinetische interactiestudies met deze middelen afgerond.</p> <p>Gebruik van ongebooste saquinavir met zalcitabine en/of zidovudine is bij volwassenen onderzocht. Van elk van de geneesmiddelen is de absorptie, distributie en eliminatie onveranderd als ze samen worden gebruikt.</p> <p>Interactie met zalcitabine is onwaarschijnlijk aangezien dit geneesmiddel verschillende metabolische en uitscheidingsroutes heeft. Wanneer zidovudine (200 mg elke 8 uur) toegediend wordt, is er een afname van 25 % van de AUC gemeld</p>	Aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk.

Geneesmiddel ingedeeld per therapeutische indicatie (dosering van Invirase gebruikt in studie)	Interactie	Aanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening
	wanneer het gecombineerd werd met ritonavir (300 mg elke 6 uur). De farmacokinetiek van ritonavir blijft ongewijzigd.	
Didanosine 400 mg enkele dosis (saquinavir/ritonavir 1600/100 mg eenmaal per dag)	Saquinavir AUC ↓ 30 % Saquinavir C _{max} ↓ 25 % Saquinavir C _{min} ↔	Aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk.
Tenofovirdiproxilfumaraat 300 mg eenmaal daags (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg tweemaal daags)	Saquinavir AUC ↓ 1 % Saquinavir C _{max} ↓ 7 % Saquinavir C _{min} ↔	Aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk.
Non-nucleoside Reverse Transcriptaseremmers (NNRTI's)		
- Delavirdine (saquinavir/ritonavir)	De interactie met Invirase/ritonavir is niet onderzocht.	
- Delavirdine (ongebooste saquinavir)	Saquinavir AUC ↑ 348 %. Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid en geen gegevens over de werkzaamheid beschikbaar aangaande het gebruik van deze combinatie. In een kleine voorlopige studie traden tijdens de eerste paar weken van de delavirdine en saquinavircombinatie verhogingen op van levercelenzymen bij 13 % van de personen (6 % graad 3 of 4).	Als deze combinatie wordt voorgeschreven, moet veelvuldig op cellulaire veranderingen in de lever worden gecontroleerd.
Efavirenz 600 mg eenmaal daags (saquinavir/ritonavir 1600/200 mg eenmaal daags, <i>of</i> saquinavir/ritonavir 1000/100 mg tweemaal daags, <i>of</i> saquinavir/ritonavir 1200/100 mg eenmaal daags)	Saquinavir ↔ Efavirenz ↔	Aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk. De leverfunctie moet worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).
Rilpivirine		Direct switchen van een behandeling met rilpivirine naar Invirase/ritonavir evenals gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd vanwege de mogelijkheid van levensbedreigende hartritmestoornissen (zie rubriek 4.3 en 4.4).
- Nevirapine (saquinavir/ritonavir)	De interactie met Invirase/ritonavir is niet onderzocht.	
- Nevirapine (ongebooste saquinavir)	Saquinavir AUC ↓ 24 % Nevirapine AUC ↔	Aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk.
HIV-proteaseremmers (PI's)		
Atazanavir 300 mg eenmaal daags	Saquinavir AUC ↑ 60 % Saquinavir C _{max} ↑ 42 %	Gecontra-indiceerd in combinatie met Invirase/ritonavir wegens de mogelijkheid van

Geneesmiddel ingedeeld per therapeutische indicatie (dosering van Invirase gebruikt in studie)	Interactie	Aanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening
(saquinavir/ritonavir 1600/100 mg eenmaal daags)	Ritonavir AUC ↑ 41 % Ritonavir C _{max} ↑ 34 % Atazanavir ↔ Er zijn geen klinische gegevens over de combinatie van saquinavir/ritonavir 1000/100 mg tweemaal daags en atazanavir.	levensbedreigende hartritmestoornissen (zie rubriek 4.3 en 4.4).
Fosamprenavir 700 mg tweemaal daags (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg tweemaal daags)	Saquinavir AUC ↓ 15 % Saquinavir C _{max} ↓ 9 % Saquinavir C _{min} ↓ 24 % (bleef boven de streefwaarde voor een effectieve behandeling.)	Aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk voor Invirase/ritonavir.
- Indinavir (saquinavir/ritonavir)	Lage dosis ritonavir verhoogt de concentraties van indinavir.	Verhoogde concentraties van indinavir kan tot nefrolithiase leiden.
- Indinavir 800 mg driemaal daags (saquinavir 600-1200 mg enkelvoudige dosis)	Saquinavir AUC ↑ 4,6-7,2-voudig Indinavir ↔ Er zijn geen gegevens beschikbaar over de veiligheid en de werkzaamheid bij het gebruik van deze combinatie. De geschikte doseringen van de combinatie zijn niet vastgesteld.	
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags (saquinavir 1000 mg tweemaal daags in combinatie met 2 of 3 NRTIs)	Saquinavir ↔ Ritonavir ↓ (de werkzaamheid als boosting agens was niet gewijzigd). Lopinavir ↔ (gebaseerd op een eerder gemaakte vergelijking met ongebooste lopinavir).	Gecontra-indiceerd in combinatie met Invirase/ritonavir wegens de mogelijkheid van levensbedreigende hartritmestoornissen (zie rubriek 4.3 en 4.4).
Nelfinavir 1250 mg tweemaal daags (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg tweemaal daags)	Saquinavir AUC ↑ 13 % (90 % BI: 27↓ - 74↑) Saquinavir C _{max} ↑ 9 % (90 % BI: 27↓ - 61↑) Nelfinavir AUC ↓ 6 % (90 % BI: 28↓ - 22↑) Nelfinavir C _{max} ↓ 5 % (90 % BI: 23↓ - 16↑)	Combinatie wordt niet aanbevolen.
Ritonavir 100 mg tweemaal daags (saquinavir 1000 mg tweemaal daags)	Saquinavir ↑ Ritonavir ↔ Bij HIV-geïnfecteerde patiënten zorgt Invirase of saquinavir zachte capsules in combinatie met ritonavir in doses van 1000/100 mg tweemaal daags voor een systemische blootstelling aan saquinavir gedurende een periode van 24 uur, die gelijk is aan of groter is dan die bereikt wordt met saquinavir zachte capsules 1200 mg driemaal daags (zie rubriek 5.2).	Dit is de aanbevolen combinatietherapie. Aanpassen van de dosering wordt niet aanbevolen.

Geneesmiddel ingedeeld per therapeutische indicatie (dosering van Invirase gebruikt in studie)	Interactie	Aanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening
Tipranavir/ritonavir (saquinavir/ritonavir)	Saquinavir C_{\min} ↓ 78 % Tweevoudig-gebooste proteaseremmer combinatietherapie bij HIV-positieve volwassenen die al met meerdere geneesmiddelen behandeld waren.	Gelijktijdig gebruik van tipranavir, ingenomen met een lage dosis ritonavir, samen met saquinavir/ritonavir wordt niet aanbevolen. Indien de combinatie desalniettemin noodzakelijk wordt geacht, wordt monitoring van de saquinavir plasmaspiegels sterk aanbevolen (zie rubriek 4.4).
<i>HIV-fusieremmer</i>		
Enfuvirtide (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg tweemaal daags)	Saquinavir ↔ Enfuvirtide ↔ Er is geen klinisch significante interactie waargenomen.	Aanpassing van de dosering is niet vereist.
<i>HIV CCR5-antagonist</i>		
Maraviroc 100 mg tweemaal daags (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg tweemaal daags)	Maraviroc AUC_{12} ↑ 8,77 Maraviroc C_{\max} : ↑ 3,78 Concentraties van saquinavir/ritonavir zijn niet gemeten, er wordt geen effect verwacht.	Aanpassing van de dosering van saquinavir/ritonavir is niet vereist. De dosis van maraviroc moet onder toezicht worden verlaagd naar 150 mg tweemaal daags.
<i>Cobicistat-bevattende geneesmiddelen</i>		
Cobicistat	Interacties met Invirase/ritonavir zijn niet onderzocht. Cobicistat wordt niet aanbevolen in combinatie met behandelingen die ritonavir bevatten vanwege vergelijkbare effecten van cobicistat en ritonavir op CYP3A.	Gelijktijdige toediening van Invirase/ritonavir met producten die cobicistat bevatten wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
<i>Andere geneesmiddelen</i>		
<i>Alfa-1-adrenoreceptor-antagonist</i>		
Alfuzosin	Bij gelijktijdig gebruik van alfuzosine en saquinavir/ritonavir worden verhoogde plasmaconcentraties van alfuzosine verwacht.	Gecontra-indiceerd in combinatie met Invirase/ritonavir wegens mogelijke verhoging van de concentratie van alfuzosine wat kan leiden tot hypotensie en in potentie levensbedreigende hartritmestoornissen.
<i>Anti-aritmica</i>		
Bepidil Lidocaïne (systemisch) Kinidine Hydrokinidine (saquinavir/ritonavir)	Concentraties van bepidil, systemische lidocaïne, kinidine of hydrokinidine kunnen toenemen bij gelijktijdig gebruik met Invirase/ritonavir.	Gecontra-indiceerd in combinatie met Invirase/ritonavir wegens de mogelijkheid van levensbedreigende hartritmestoornissen (zie rubriek 4.3 en 4.4).
Amiodaron flecainide propafenon (saquinavir/ritonavir)	De concentraties van deze geneesmiddelen kunnen toenemen bij gelijktijdig gebruik van Invirase/ritonavir.	Gecontra-indiceerd in combinatie met saquinavir/ritonavir wegens de mogelijkheid van levensbedreigende hartritmestoornissen (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld per therapeutische indicatie (dosering van Invirase gebruikt in studie)	Interactie	Aanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening
Dofetilide (saquinavir/ritonavir)	Hoewel er geen specifieke studies zijn uitgevoerd, kan gelijktijdige toediening van Invirase/ritonavir met geneesmiddelen die voornamelijk gemetaboliseerd worden via de CYP3A4 route leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen.	Gecontra-indiceerd in combinatie met Invirase/ritonavir wegens de mogelijkheid van levensbedreigende hartritmestoornissen (zie rubriek 4.3 en 4.4).
Ibutilide Sotalol (saquinavir/ritonavir)		Gecontra-indiceerd in combinatie met Invirase/ritonavir wegens de mogelijkheid van levensbedreigende hartritmestoornissen (zie rubriek 4.3 en 4.4).
<i>Antistollingsmiddelen</i>		
Warfarine (saquinavir/ritonavir)	Concentraties van warfarine kunnen worden beïnvloed bij gelijktijdig gebruik met Invirase/ritonavir.	Het wordt aanbevolen om de INR (international normalised ratio) te monitoren.
<i>Anti-epileptica</i>		
Carbamazepine Fenobarbital Fenytoïne (saquinavir/ritonavir)	De interactie met invirase/ritonavir is niet onderzocht. Deze geneesmiddelen zullen CYP3A4 induceren en kunnen daardoor de saquinavirplasmaconcentraties verlagen.	Voorzichtigheid is geboden. Het wordt aanbevolen om de saquinavirplasmaconcentratie te monitoren (zie rubriek 4.4).
<i>Antidepressiva</i>		
Tricyclische antidepressiva (bijv. amitriptyline, imipramine, clomipramine) (saquinavir/ritonavir)	De plasmaconcentraties van tricyclische antidepressiva kunnen verhoogd worden door Invirase/ritonavir.	Gecontra-indiceerd in combinatie met Invirase/ritonavir wegens de mogelijkheid van levensbedreigende hartritmestoornissen (zie rubriek 4.3 en 4.4).
Maprotiline	Cytochroom P450 isoenzymen CYP2D6 en CYP1A2 lijken betrokken te zijn bij het metabolisme van maprotiline. Gaat gepaard met een verlenging van de QTc-intervallen.	Gecontra-indiceerd in combinatie met Invirase/ritonavir wegens de mogelijkheid van levensbedreigende hartritmestoornissen (zie rubriek 4.3 en 4.4).
Nefazodon (saquinavir/ritonavir)	De interactie met saquinavir/ritonavir en nefazodon is niet onderzocht. Nefazodon remt CYP3A4. Saquinavirconcentraties kunnen verhoogd zijn.	Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen. Voorzichtigheid is geboden wegens de mogelijkheid van hartritmestoornissen. Het wordt aanbevolen om op saquinavirtoxiciteit te monitoren (zie rubriek 4.4).
Trazodon (saquinavir/ritonavir)	Plasmaconcentraties van trazodon kunnen stijgen. Bijwerkingen als misselijkheid, duizeligheid, hypotensie en syncope	Gecontra-indiceerd in combinatie met Invirase/ritonavir wegens de mogelijkheid van levensbedreigende

Geneesmiddel ingedeeld per therapeutische indicatie (dosering van Invirase gebruikt in studie)	Interactie	Aanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening
	zijn voorgekomen bij gelijktijdige toediening van trazodon en ritonavir.	hartritmestoornissen (zie rubriek 4.3 en 4.4).
<i>Anti-jicht middel</i>		
Colchicine	Bij gelijktijdig gebruik van colchicine en saquinavir/ritonavir worden verhoogde plasmaconcentraties van colchicine verwacht vanwege P-gp en/of CYP3A4-remming door de proteaseremmer.	Vanwege een mogelijke verhoging van colchicine-gerelateerde toxiciteit (neuromusculaire bijwerkingen waaronder rhabdomyolyse) wordt gelijktijdig gebruik met saquinavir/ritonavir niet aanbevolen, met name in het geval van een verminderde nier- of leverfunctie (zie rubriek 4.4).
<i>Antihistaminica</i>		
Terfenadine Astemizol (saquinavir/ritonavir)	Terfenadine AUC ↑, gepaard gaande met een verlenging van de QTc-interval. Een vergelijkbare interactie met astemizol is waarschijnlijk.	Gecontra-indiceerd in combinatie met Invirase/ritonavir wegens de mogelijkheid van levensbedreigende hartritmestoornissen (zie rubriek 4.3 en 4.4).
Mizolastine (saquinavir/ritonavir)		Gecontra-indiceerd in combinatie met Invirase/ritonavir wegens de mogelijkheid van levensbedreigende hartritmestoornissen (zie rubriek 4.3 en 4.4).
<i>Antibacteriële middelen</i>		
- Claritromycine (saquinavir/ritonavir)	Interactie met Invirase/ritonavir is niet onderzocht. Claritromycine is een CYP3A4-substraat en wordt geassocieerd met QT-verlenging.	Gecontra-indiceerd in combinatie met Invirase/ritonavir wegens de mogelijkheid van levensbedreigende hartritmestoornissen (zie rubriek 4.3 en 4.4).
- Claritromycine 500 mg tweemaal daags (ongebooste saquinavir 1200 mg driemaal daags)	Saquinavir AUC ↑ 177 % Saquinavir C _{max} ↑ 187 % Claritromycine AUC ↑ 40 % Claritromycine C _{max} ↑ 40 %	Gecontra-indiceerd in combinatie met Invirase/ritonavir wegens de mogelijkheid van levensbedreigende hartritmestoornissen (zie rubriek 4.3 en 4.4).
- Erytromycine (saquinavir/ritonavir)	Interactie met Invirase/ritonavir is niet onderzocht. Erytromycine is een CYP3A4-substraat en wordt geassocieerd met QT-verlenging.	Gecontra-indiceerd in combinatie met Invirase/ritonavir wegens de mogelijkheid van levensbedreigende hartritmestoornissen (zie rubriek 4.3 en 4.4).
- Erytromycine 250 mg viermaal daags (ongebooste saquinavir 1200 mg driemaal daags)	Saquinavir AUC ↑ 99 % Saquinavir C _{max} ↑ 106 %	Gecontra-indiceerd in combinatie met Invirase/ritonavir wegens de mogelijkheid van levensbedreigende hartritmestoornissen (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld per therapeutische indicatie (dosering van Invirase gebruikt in studie)	Interactie	Aanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening
Fusidinezuur (saquinavir/ritonavir)	Niet onderzocht. Toediening van fusidinezuur samen met Invirase/ritonavir kan een verhoogde plasmaconcentratie van zowel fusidinezuur als saquinavir/ritonavir veroorzaken.	
Streptogramine-antibiotica (saquinavir/ritonavir)	Interactie met Invirase/ritonavir is niet onderzocht. Streptogramine-antibiotica zoals quinupristine/dalfoprostine remmen CYP3A4. Saquinavirconcentraties kunnen verhoogd zijn.	Voorzichtigheid is geboden wegens de mogelijkheid van hartritmestoornissen. Het wordt aanbevolen om op saquinavirtoxiciteit te monitoren (zie rubriek 4.4).
Halofantrine Pentamidine Sparfloxacin (saquinavir/ritonavir)		Gecontra-indiceerd in combinatie met Invirase/ritonavir wegens de mogelijkheid van levensbedreigende hartritmestoornissen (zie rubriek 4.3 en 4.4).
<i>Antimycotica</i>		
Ketoconazol 200 mg eenmaal daags (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg tweemaal daags)	Saquinavir AUC ↔ Saquinavir C _{max} ↔ Ritonavir AUC ↔ Ritonavir C _{max} ↔ Ketoconazol AUC ↑ 168 % (90 % BI 146 %-193 %) Ketoconazol C _{max} ↑ 45 % (90 % BI 32 %-59 %)	Er is geen dosisaanpassing vereist wanneer saquinavir/ritonavir wordt gecombineerd met ≤ 200 mg/dag ketoconazol. Hoge doses ketoconazol (> 200 mg/dag) worden niet aanbevolen.
Itraconazol (saquinavir/ritonavir)	Interactie met Invirase/ritonavir is niet onderzocht. Itraconazol is een matig potente remmer van CYP3A4. Een interactie is mogelijk.	Voorzichtigheid is geboden wegens de mogelijkheid van hartritmestoornissen. Het wordt aanbevolen om op saquinavirtoxiciteit te monitoren (zie rubriek 4.4).
Fluconazol/miconazol (saquinavir/ritonavir)	Interactie met Invirase/ritonavir is niet onderzocht. Beide geneesmiddelen zijn CYP3A4-remmers en kunnen de plasmaconcentraties van saquinavir verhogen.	Voorzichtigheid is geboden wegens de mogelijkheid van hartritmestoornissen. Het wordt aanbevolen om op saquinavirtoxiciteit te monitoren (zie rubriek 4.4).
<i>Antimycobacteriële middelen</i>		
Rifampicine 600 mg eenmaal daags (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg tweemaal daags)	In een klinische studie ontwikkelden 11 van de 17 (65 %) gezonde vrijwilligers ernstige hepatocellulaire toxiciteit, met transaminasewaarden van meer dan 20 keer de bovengrens van de normaalwaarde na 1 tot 5 dagen gelijktijdige inname.	Rifampicine is gecontra-indiceerd in combinatie met Invirase/ritonavir (zie rubriek 4.3).

Geneesmiddel ingedeeld per therapeutische indicatie (dosering van Invirase gebruikt in studie)	Interactie	Aanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening
Rifabutine 150 mg elke 3 dagen (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg tweemaal daags) bij gezonde vrijwilligers	<p>Saquinavir AUC₀₋₁₂ ↓ 13 % (90 % BI: 31↓ - 9↑) Saquinavir C_{max} ↓ 15 % (90 % BI: 32↓ - 7↑) Ritonavir AUC₀₋₁₂ ↔ (90 % BI: 10↓ - 9↑) Ritonavir C_{max} ↔ (90 % BI: 8↓ - 7↑)</p> <p>Rifabutine actieve deel* AUC₀₋₇₂ ↑ 134 % (90 % BI 109 %-162 %) Rifabutine actieve deel * C_{max} ↑ 130 % (90 % BI 98 %-167 %) Rifabutine AUC₀₋₇₂ ↑ 53 % (90 % BI 36 %-73 %) Rifabutine C_{max} ↑ 86 % (90 % BI 57 %-119 %)</p> <p>* Som van rifabutine + 25-O-desacetylrifabutinemetaboliet</p>	<p>Om de mogelijke ontwikkeling van resistentie tegen rifabutine te voorkomen bij TB- en HIV-gecoïnfekteerde patiënten, is de aanbevolen dosis 150 mg rifabutine om de dag of 3 keer per week, waarbij de dosis van saquinavir/ritonavir onveranderd blijft (1000/100 mg tweemaal daags).</p> <p>Het wordt aanbevolen te controleren op neutropenie en leverenzymwaarden als gevolg van een verwachte toename in rifabutineblootstelling.</p>
Antipsychotica		
Lurasidon	Vanwege de remming van CYP3A door saquinavir/ritonavir wordt een verhoogde concentratie verwacht van lurasidon.	Gelijktijdige toediening van Invirase en lurasidon is gecontra-indiceerd omdat het de lurasidon-gerelateerde toxiciteit kan verhogen (zie rubriek 4.3).
Quetiapine	Vanwege de remming van CYP3A door saquinavir/ritonavir wordt een verhoogde concentratie verwacht van quetiapine.	Gelijktijdige toediening van Invirase en quetiapine is gecontra-indiceerd omdat het de quetiapine-gerelateerde toxiciteit kan verhogen. Een verhoogde plasmaconcentratie van quetiapine kan leiden tot coma (zie rubriek 4.3).
Pimozide (saquinavir/ritonavir)	Concentraties van pimozide kunnen toenemen wanneer gelijktijdig toegediend met Invirase/ritonavir. Pimozide is een CYP3A4-substraat en wordt geassocieerd met QT-verlenging.	Gecontra-indiceerd in combinatie met Invirase/ritonavir wegens de mogelijkheid van levensbedreigende hartritmestoornissen (zie rubriek 4.3 en 4.4).
Clozapine Haloperidol Chloorpromazine Mesoridazine Fenothiazines Sertindol Sultopride Thioridazine		Gecontra-indiceerd in combinatie met Invirase/ritonavir wegens de mogelijkheid van levensbedreigende hartritmestoornissen (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Geneesmiddel ingedeeld per therapeutische indicatie (dosering van Invirase gebruikt in studie)	Interactie	Aanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening
Ziprasidon (saquinavir/ritonavir)		
<i>Benzodiazepinen</i>		
Midazolam 7,5 mg enkele dosis (oraal) (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg tweemaal daags)	Midazolam AUC ↑ 12,4-voudig Midazolam C _{max} ↑ 4,3-voudig Midazolam t _{1/2} ↑ van 4,7 uur tot 14,9 uur Er zijn geen gegevens beschikbaar over gelijktijdig gebruik van met ritonavir-gebooste saquinavir en intraveneus toegediende midazolam; studies met andere geneesmiddelen die CYP3A beïnvloeden en i.v. midazolam, suggereren een mogelijke 3 tot 4-voudige toename in midazolam plasmaspiegels.	Gelijktijdig gebruik van Invirase/ritonavir en oraal ingenomen midazolam is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Wanneer Invirase gelijktijdig met parenteraal midazolam wordt gebruikt, dient de nodige voorzichtigheid in acht te worden genomen. Wanneer parenteraal midazolam tegelijk met Invirase gebruikt moet worden, moet dit gebeuren op een intensive care (IC) afdeling of gelijksoortige locatie waar continue klinische controle en geschikte medische behandeling mogelijk is in geval van ademhalingsdepressie en/of verlengde sedatie. Aanpassing van de dosering moet overwogen worden, vooral wanneer meer dan een enkele dosis midazolam wordt toegediend.
Alprazolam Clorazepaat Diazepam Flurazepam (saquinavir/ritonavir)	Concentratie van deze geneesmiddelen kunnen toenemen wanneer gelijktijdig toegediend met Invirase/ritonavir.	Zorgvuldig monitoren van patiënten voor wat betreft sedatieve effecten wordt aanbevolen. Een dosisverlaging van de benzodiazepinen kan vereist zijn.
Triazolam (saquinavir/ritonavir)	Concentraties van triazolam kunnen toenemen wanneer gelijktijdig toegediend met Invirase/ritonavir.	Gecontra-indiceerd bij Invirase/ritonavir wegens het risico van mogelijkheid tot verlengde of toegenomen sedatie en ademhalingsdepressie (zie rubriek 4.3).
<i>Calciumkanaalblokkers</i>		
Felodipine, nifedipine, nicardipine, diltiazem, nimodipine, verapamil, amlodipine, nisoldipine, isradipine (saquinavir/ritonavir)	Concentraties van deze geneesmiddelen kunnen toenemen wanneer gelijktijdig toegediend met Invirase/ritonavir.	Voorzichtigheid is geboden en klinisch monitoren van de patiënten wordt aanbevolen.

Geneesmiddel ingedeeld per therapeutische indicatie (dosering van Invirase gebruikt in studie)	Interactie	Aanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening
<i>Corticosteroiden</i>		
Dexamethason (saquinavir/ritonavir)	Interactie met Invirase/ritonavir is niet onderzocht. Zal CYP3A4 induceren en kan de concentraties van saquinavir verlagen.	Voorzichtigheid is geboden. Het wordt aanbevolen om de plasmaconcentratie van saquinavir te monitoren (zie rubriek 4.4).
Fluticason-propionaat 50 mcg viermaal daags, intranasaal (ritonavir 100 mg tweemaal daags)	Fluticason-propionaat ↑ Intrinsieke cortisol ↓ 86 % (90 % BI 82 %-89 %) Wanneer fluticason-propionaat geïnhaled wordt kunnen grotere effecten verwacht worden. Bij patiënten die ritonavir gebruikten en geïnhaled of intranasaal fluticason-propionaat toegediend kregen, zijn systemische corticosteroid effecten waaronder het Cushing-syndroom en suppressie van de bijnier gemeld; dit kan ook optreden na gebruik van andere corticosteroiden die gemetaboliseerd worden via cytochroom P450 3A, zoals bijv. budesonide. De effecten van een hoge systemische blootstelling aan fluticason op de ritonavirplasmaconcentraties zijn nog niet bekend.	Gelijktijdig gebruik van gebooste saquinavir fluticason-propionaat andere corticosteroiden die gemetaboliseerd worden via cytochroom P450 3A, (zoals bijv. budesonide) wordt niet aanbevolen tenzij het potentiële voordeel van de behandeling opweegt tegen het risico op systemische corticosteroid-effecten (zie rubriek 4.4). Een reductie van de dosis van het glucocorticoïd met nauwgezette controle van lokale en systemische effecten, of de overstap naar een glucocorticoïd welke niet gemetaboliseerd wordt door CYP3A4 (bijv. beclometason) moet in overweging genomen worden. Daarnaast kan het noodzakelijk zijn om de dosering over een langere periode geleidelijk af te bouwen wanneer de behandeling met glucocorticoïden gestaakt wordt.
<i>Endothelinereceptorantagonist</i>		
Bosentan	Niet onderzocht. Plasmaconcentraties van bosentan kunnen verhoogd zijn en plasmaconcentraties van saquinavir/ritonavir kunnen verlaagd zijn bij gelijktijdig gebruik van bosentan en saquinavir/ritonavir.	Aanpassing van de dosering van bosentan kan nodig zijn. Wanneer bosentan gelijktijdig wordt toegediend met saquinavir/ritonavir, moet de verdraagbaarheid van bosentan bij de patiënt worden gecontroleerd. Controle van de HIV-behandeling van de patiënt wordt ook aanbevolen.
<i>Geneesmiddelen die substraten zijn voor P-glycoproteïne</i>		
<i>Digitalis glycosiden</i>		
Digoxine 0,5 mg enkele dosis (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg tweemaal daags)	Digoxine AUC ₀₋₇₂ ↑ 49 % Digoxine C _{max} ↑ 27 % De digoxinespiegels kunnen in de tijd verschillen. Een grotere verhoging van de digoxinespiegel kan verwacht worden wanneer saquinavir/ritonavir	Voorzichtigheid is geboden wanneer saquinavir/ritonavir en digoxine samen gebruikt worden. De serumconcentraties van digoxine moeten gecontroleerd worden en verlaging van de

Geneesmiddel ingedeeld per therapeutische indicatie (dosering van Invirase gebruikt in studie)	Interactie	Aanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening
	wordt ingezet door patiënten die reeds met digoxine worden behandeld.	dosering moet indien nodig overwogen worden.
<i>Histamine H₂-receptor antagonist</i>		
- Ranitidine (saquinavir/ritonavir) - Ranitidine (ongebooste saquinavir)	Interactie met Invirase/ritonavir is niet onderzocht. Saquinavir AUC ↑ 67 %	Deze toename wordt niet klinisch relevant geacht en er wordt geen dosisaanpassing van saquinavir aanbevolen.
<i>HMG-CoA reductaseremmers</i>		
Pravastatine Fluvastatine (saquinavir/ritonavir)	Interactie is niet onderzocht. Metabolisme van pravastatine en fluvastatine is niet afhankelijk van CYP3A4. Interactie via effecten op transporteiwitten kan niet worden uitgesloten.	Het is niet bekend of er interactie plaatsvindt. Als er geen alternatieve behandeling beschikbaar is, moet het worden gebruikt onder strikte controle (zie rubriek 4.4).
Simvastatine Lovastatine (saquinavir/ritonavir)	Simvastatine ↑↑ Lovastatine ↑↑ Plasmaconcentraties zijn sterk afhankelijk van het CYP3A4 metabolisme.	Verhoogde concentraties van simvastatine en lovastatine zijn geassocieerd met rhabdomyolyse. Deze geneesmiddelen zijn bij gebruik met Invirase/ritonavir gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Atorvastatine (saquinavir/ritonavir)	Atorvastatine is minder afhankelijk van het CYP3A4 metabolisme.	Wanneer het samen met Invirase/ritonavir gebruikt wordt, moet de laagst mogelijke dosis atorvastatine worden toegediend en moeten de patiënten zorgvuldig gecontroleerd worden op symptomen van myopathie (spierzwakte, spierpijn, verhoging van plasmaspiegels van creatininekinase, zie rubriek 4.4).
<i>Immunosuppressiva</i>		
Tacrolimus	Tacrolimus is een substraat voor CYP3A4 en P-glycoproteïne. Bij gelijktijdig gebruik van tacrolimus en saquinavir/ritonavir worden verhoogde plasmaconcentraties van tacrolimus verwacht. Tacrolimus kan gepaard gaan met torsade de pointes.	Gecontra-indiceerd in combinatie met Invirase/ritonavir wegens de mogelijkheid van levensbedreigende hartritme stoornissen (zie rubriek 4.3 en 4.4).
Ciclosporine Rapamycine (saquinavir/ritonavir)	Concentraties van deze geneesmiddelen worden meervoudig verhoogd wanneer ze samen met Invirase/ritonavir toegediend worden.	Zorgvuldige controle van de therapeutische concentraties is noodzakelijk voor deze immunosuppressieve middelen wanneer ze samen met Invirase/ritonavir toegediend worden.
<i>Langwerkende bèta2-adrenerge agonist</i>		
Salmeterol	Bij gelijktijdig gebruik van salmeterol en saquinavir/ritonavir worden	Combinatie wordt niet aanbevolen omdat het kan leiden tot een verhoogd risico van

Geneesmiddel ingedeeld per therapeutische indicatie (dosering van Invirase gebruikt in studie)	Interactie	Aanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening
	verhoogde plasmaconcentraties van salmeterol verwacht.	cardiovasculaire bijwerkingen geassocieerd met salmeterol, waaronder QT-verlenging, palpitaties en sinus-tachycardie (zie rubriek 4.4).
Verdovende pijnstillers		
Methadon 60-120 mg eenmaal daags (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg tweemaal daags)	Methadon AUC ↓ 19 % (90 % BI 9 % tot 29 %) Geen van de 12 patiënten ervoer ontwenningverschijnselen.	Gecontra-indiceerd in combinatie met Invirase/ritonavir wegens de mogelijkheid van levensbedreigende hartritmestoornissen (zie rubriek 4.3 en 4.4).
Orale anticonceptie		
Ethinyl estradiol (saquinavir/ritonavir)	Concentratie van ethinylestradiol kan verlaagd worden wanneer gelijktijdig toegediend met Invirase/ritonavir.	Alternatieve of extra anticonceptie maatregelen moeten gebruikt worden wanneer op oestrogenen gebaseerde orale anticonceptie gelijktijdig wordt toegediend (zie rubriek 4.4).
Fosfodiësterase type 5 (FDE5)-enzymremmers		
- Sildenafil (saquinavir/ritonavir)	Interactie met Invirase/ritonavir is niet onderzocht.	
- Sildenafil 100 mg (enkelvoudige dosis) (ongebooste saquinavir 1200 mg driemaal daags)	Saquinavir ↔ Sildenafil C _{max} ↑ 140 % Sildenafil AUC ↑ 210 % Sildenafil is een substraat van CYP3A4.	Gecontra-indiceerd in combinatie met Invirase/ritonavir wegens de mogelijkheid van levensbedreigende hartritmestoornissen (zie rubriek 4.3 en 4.4).
Vardenafil (saquinavir/ritonavir)	Concentraties van vardenafil kunnen toenemen wanneer gelijktijdig toegediend met Invirase/ritonavir.	Gecontra-indiceerd in combinatie met Invirase/ritonavir wegens de mogelijkheid van levensbedreigende hartritmestoornissen (zie rubriek 4.3 en 4.4).
Tadalafil (saquinavir/ritonavir)	Concentraties van tadalafil kunnen toenemen wanneer gelijktijdig toegediend met Invirase/ritonavir.	Gecontra-indiceerd in combinatie met Invirase/ritonavir wegens de mogelijkheid van levensbedreigende hartritmestoornissen (zie rubriek 4.3 en 4.4).
Protonpompremmers		
Omeprazol 40 mg eenmaal daags (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg tweemaal daags)	Saquinavir AUC ↑ 82 % (90 % BI 44-131 %) Saquinavir C _{max} ↑ 75 % (90 % BI 38-123 %) Ritonavir ↔	Combinatie wordt niet aanbevolen.
Andere protonpompremmers (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg tweemaal daags)	Er zijn geen gegevens over gelijktijdig gebruik van Invirase/ritonavir en andere protonpompremmers.	Combinatie wordt niet aanbevolen.
Tyrosinekinaseremmers		

Geneesmiddel ingedeeld per therapeutische indicatie (dosering van Invirase gebruikt in studie)	Interactie	Aanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening
Alle tyrosinekinaseremmers met een risico op QT-verlenging, bijv. dasatinib, sunitinib	De interactie met Invirase/ritonavir is niet onderzocht.	Gecontra-indiceerd in combinatie met Invirase/ritonavir wegens de mogelijkheid van levensbedreigende hartritmestoornissen (zie rubriek 4.3 en 4.4).
Overige		
Ergot alkaloiden (bijv. ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine en methylegonovine) (saquinavir/ritonavir)	Invirase/ritonavir kan de blootstelling aan ergot alkaloiden verhogen en daarmee de kans op acute ergototoxiciteit vergroten.	Gelijktijdige toediening van Invirase/ritonavir en ergot alkaloiden is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
- Grapefruitsap (saquinavir/ritonavir)	De interactie met Invirase/ritonavir is niet onderzocht.	
- Grapefruitsap (enkele dosis) (ongebooste saquinavir)	Saquinavir ↑ 50 % (normale sterkte grapefruitsap) Saquinavir ↑ 100 % (dubbele sterkte grapefruitsap)	Deze toename wordt niet klinisch relevant geacht. Dosisaanpassing is niet noodzakelijk.
- Knoflookcapsules (saquinavir/ritonavir)	Interactie met Invirase/ritonavir is niet onderzocht.	
- Knoflookcapsules (dosis die ongeveer overeenkomt met twee knoflookteentjes van 4 g per dag) (ongebooste saquinavir 1200 mg driemaal daags)	Saquinavir AUC ↓ 51 % Saquinavir C _{trough} ↓ 49 % (8 uur na dosering) Saquinavir C _{max} ↓ 54 %.	Patiënten op saquinavir dienen geen knoflookcapsules te gebruiken vanwege het risico van verminderde plasmaconcentraties en verlies van virologisch respons en vanwege een mogelijke resistentie voor een of meerdere onderdelen van het antiretrovirale schema.
- Sint janskruid (saquinavir/ritonavir)	Interactie met Invirase/ritonavir is niet onderzocht.	
- Sint janskruid (ongebooste saquinavir)	Bij gelijktijdig gebruik met het kruidenpreparaat sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>) kunnen de plasmaspiegels van ongebooste saquinavir afnemen. Dit wordt veroorzaakt door inductie van geneesmiddelenmetaboliserende enzymen en/of transporteiwitten door het sint-janskruid.	Kruidenpreparaten met sint-janskruid moeten niet gelijktijdig met Invirase worden gebruikt. Als een patiënt al sint-janskruid gebruikt, staak dan het gebruik van sint-janskruid en controleer de virusconcentratie en zo mogelijk de saquinavirspiegel. Saquinavirspiegels kunnen stijgen na het staken van sint-janskruid en mogelijk moet de dosis saquinavir worden aangepast. Het inducerende effect van sint-janskruid kan tot minstens 2 weken na stopzetting ervan aanhouden.
<u>Andere potentiële interacties</u>		
<i>Geneesmiddelen die substraten zijn voor CYP3A4</i>		
bijv. dapson, disopyramide, kinine, fentanyl en alfentanyl	Hoewel geen specifieke studies zijn uitgevoerd, kan gelijktijdige toediening van Invirase/ritonavir met	Gecontra-indiceerd in combinatie met Invirase/ritonavir wegens de mogelijkheid van

Geneesmiddel ingedeeld per therapeutische indicatie (dosering van Invirase gebruikt in studie)	Interactie	Aanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening
	geneesmiddelen die voornamelijk gemetaboliseerd worden via de CYP3A4 route, leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen.	levensbedreigende hartritmestoornissen (zie rubriek 4.3 en 4.4).
<i>Geneesmiddelen voor de behandeling van gastroenterologische aandoeningen</i>		
Metoclopramide	Het is niet bekend of geneesmiddelen, die de maag- en darmpassagetijd verminderen, lagere saquinavirplasmaconcentraties kunnen veroorzaken.	
Cisapride (saquinavir/ritonavir)	Hoewel er geen specifieke studies zijn uitgevoerd, kan gelijktijdige toediening van Invirase/ritonavir met geneesmiddelen die voornamelijk gemetaboliseerd worden via de CYP3A4 route, leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen.	Gecontra-indiceerd in combinatie met Invirase/ritonavir wegens de mogelijkheid van levensbedreigende hartritmestoornissen (zie rubriek 4.3 en 4.4).
Difemanil (saquinavir/ritonavir)		Gecontra-indiceerd in combinatie met Invirase/ritonavir wegens de mogelijkheid van levensbedreigende hartritmestoornissen (zie rubriek 4.3 en 4.4).
<i>Vasodilatoren (perifeer)</i>		
Vincamine i.v.		Gecontra-indiceerd in combinatie met Invirase/ritonavir wegens de mogelijkheid van levensbedreigende hartritmestoornissen (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Noot: ↓ verminderd, ↑ verhoogd, ↔ ongewijzigd, ↑↑ aanzienlijk verhoogd

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Evaluatie van dierexperimenteel onderzoek wijst niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot de ontwikkeling van het embryo of de foetus, het verloop van de zwangerschap en de peri- en postnatale ontwikkeling. Klinische ervaring bij zwangeren is beperkt. Congenitale misvormingen, geboortefwijkingen en andere afwijkingen (zonder een congenitale misvorming) zijn zelden gemeld bij zwangere vrouwen die saquinavir kregen in combinatie met andere antiretrovirale middelen. Echter, tot op heden zijn de beschikbare gegevens onvoldoende en identificeren ze geen specifieke risico's voor het ongeboren kind. Saquinavir mag alleen tijdens de zwangerschap gebruikt worden, indien het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding:

Er zijn geen gegevens beschikbaar uit dierproeven of bij de mens over de uitscheiding van saquinavir in de moedermelk. Omdat de mogelijke schadelijke effecten bij de zuigeling niet kunnen worden beoordeeld, moet de borstvoeding worden gestaakt alvorens met de saquinavirbehandeling te

beginnen. Het wordt aanbevolen dat vrouwen met een HIV-infectie onder geen beding borstvoeding geven om overdracht van het HIV-virus te vermijden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Invirase kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen enigszins beïnvloeden. Duizeligheid, vermoeidheid en gezichtsvermindering zijn gemeld tijdens behandeling met Invirase. Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Beperkte data zijn beschikbaar uit twee klinische studies waarin de veiligheid van het gebruik van saquinavir zachte capsule (1000 mg tweemaal daags) in combinatie met een lage dosis ritonavir (100 mg tweemaal daags) gedurende ten minste 48 weken werd bestudeerd bij 311 patiënten.

De volgende bijwerkingen met minstens een mogelijke relatie met ritonavir-gebooste saquinavir werden het meest gemeld: misselijkheid, diarree, vermoeidheid, braken, flatulentie en buikpijn.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld met de hoogste ernst (klasse 3 en 4): anemie, diabetes mellitus, diarree, misselijkheid, braken en vermoeidheid.

Artsen wordt aangeraden om ten aanzien van ritonavir en andere geneesmiddelen die in combinatie met saquinavir gebruikt worden, voor uitgebreide aanbevelingen met betrekking tot dosisaanpassing en aan die middelen toegeschreven bijwerkingen de samenvatting van de productkenmerken van elk van deze geneesmiddelen te raadplegen.

b. Tabel met bijwerkingen

Bijwerkingen uit twee van de belangrijkste studies waarin het gebruik van saquinavir zachte capsule (1000 mg tweemaal daags) in combinatie met een lage dosis ritonavir (100 mg tweemaal daags) werd bestudeerd gedurende ten minste 48 weken worden weergegeven in Tabel 2. In deze tabel zijn ook de ernstige en niet-ernstige bijwerkingen opgenomen die zijn gemeld na het op de markt brengen en waarvoor een causaal verband met saquinavir niet uitgesloten kon worden.

Bijwerkingen worden weergegeven volgens het MedDRA systeem/orgaanklassen. De frequentiegroepen volgens de MedDRA conventie zijn: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2: Incidenties van bijwerkingen en geconstateerde laboratoriumafwijkingen afkomstig uit

klinische studies en ervaring na het op de markt brengen bij volwassen patiënten.

Systeem	Bijwerking
Frequentie van de bijwerking	
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Zeer vaak	Verlaagd aantal bloedplaatjes
Vaak	Anemie, verlaagd hemoglobine, verlaagd aantal lymfocyten, verlaagd aantal witte bloedcellen
Soms	Neutropenie
<i>Oogaandoeningen</i>	
Soms	Gezichtsvermindering
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Vaak	Overgevoeligheid
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	
Zeer vaak	Verhoogde cholesterolspiegel in het bloed, verhoogde triglyceridespiegel in het bloed
Vaak	Diabetes mellitus, anorexia, toegenomen eetlust
Soms	Verminderde eetlust
<i>Psychische stoornissen</i>	
Vaak	Afgenomen libido, slaapstoornis
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Vaak	Paresthesie, perifere neuropathie, duizeligheid, dysgeusie, hoofdpijn
Soms	Slaperigheid, convulsies
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	
Vaak	Dyspneu
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
Zeer vaak	Diarree, misselijkheid
Vaak	Braken, abdominale distensie, abdominale pijn, pijn in de bovenbuik, constipatie, droge mond, dyspepsie, eructatie, flatulentie, droge lippen, dunne ontlasting (diarree)
Soms	Pancreatitis
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
Zeer vaak	Verhoogd alanine-aminotransferase, verhoogd aspartaat-aminotransferase, verhoogd LDL (low density lipoprotein)
Vaak	Verhoogde bilirubinespiegel in het bloed, verhoogde amylasespiegel in het bloed
Soms	Hepatitis, geelzucht
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
Vaak	Verhoogde creatininespiegel in het bloed
Soms	Nieraandoening
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Vaak	Alopecia, droge huid, eczeem, lipoatrofie, pruritus, rash
Soms	Stevens-johnsonsyndroom, bulleuze dermatitis
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	
Vaak	Spierspasmen
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Vaak	Asthenie, vermoeidheid, toegenomen hoeveelheid vetweefsel, malaise
Soms	Mucosale ulceratie

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Metabole parameters

Het gewicht en de lipiden in het bloed en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

Er zijn meldingen van toegenomen bloedingen, inclusief spontane huidhematomen en hemartrosen bij hemofiliepatiënten type A en type B die behandeld werden met proteaseremmers (zie rubriek 4.4).

Met proteaseremmers zijn verhoogde CPK (creatininefosfokinase), myalgie, myositis en zelden rhabdomyolyse gemeld, vooral in combinatie met nucleoside analoga.

Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden HIV-infectie of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

Bij met HIV-geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immunodeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

d. Pediatriche patiënten

Er zijn beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar uit een pediatriche studie (NV20911, n=18) waarin de veiligheid is onderzocht van saquinavir harde capsules (50 mg/kg tweemaal daags, tot maximaal 1000 mg tweemaal daags) gebruikt in combinatie met een lage dosis ritonavir orale oplossing (3 mg/kg tweemaal daags bij lichaamsgewicht van 5 tot <15 kg, 2,5 mg/kg tweemaal daags bij lichaamsgewicht van 15 tot 40 kg en 100 mg bij lichaamsgewicht >40 kg) bij pediatriche patiënten van 4 maanden tot 6 jaar oud.

Vier patiënten in de studie ondervonden vijf bijwerkingen die aan de studiemedicatie gerelateerd geacht werden. Deze bijwerkingen waren braken (3 patiënten), abdominale pijn (1 patiënt) en diarree (1 patiënt). Geen onverwachte bijwerkingen zijn waargenomen in deze studie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Er is beperkte ervaring met een overdosis saquinavir. Hoewel acute of chronische overdosering met alleen saquinavir geen ernstige complicaties tot gevolg had, zijn in combinatie met andere proteaseremmers symptomen van overdosering, zoals algemene zwakte, vermoeidheid, diarree, misselijkheid, braken, haaruitval, droge mond, hyponatriëmie, gewichtsverlies en orthostatische hypotensie gezien. Er is geen specifiek antidotum dat gebruikt kan worden bij overdosering van saquinavir. Behandeling van overdosering met saquinavir bestaat uit algemene ondersteunende maatregelen, inclusief controle van de vitale kenmerken en het ECG en observatie van de klinische status van de patiënt. Indien noodzakelijk kan preventie van verdere absorptie overwogen worden. Aangezien saquinavir voor een groot deel eiwitgebonden is, is het onwaarschijnlijk dat middels dialyse een significante hoeveelheid van de werkzame stof verwijderd kan worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antiviraal middel, ATC-code J05A E01

Werkingsmechanisme:

Het HIV protease is een essentieel viraal enzym, nodig voor de specifieke splitsing van virale gag en gag-pol polyproteïnen. Saquinavir remt selectief de HIV protease en voorkomt daardoor de vorming van volledig ontwikkelde, infectieuze virusdeeltjes.

QT- en PR-verlenging op het electrocardiogram:

De effecten van de therapeutische (1000/100 mg tweemaal daags) en de boventherapeutische (1500/100 mg tweemaal daags) doseringen van Invirase/ritonavir op het QT-interval werden geëvalueerd in een 4-weg cross-over, dubbelblind, placebo- en actief-gecontroleerde (moxifloxacin 400 mg) studie bij gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers van 18 tot 55 jaar (N=59). Op Dag 3 van de dosering werden ecg-metingen gedaan gedurende een periode van 20 uur. Het Dag 3 tijdstip werd gekozen omdat de farmacokinetische blootstelling op deze dag maximaal was in een eerdere 14-daagse meervoudige-dosis farmacokinetische studie. De op Dag 3 gemiddelde C_{max} -waarden waren ongeveer 3 keer en 4 keer hoger met respectievelijk de therapeutische en boventherapeutische doseringen dan de gemiddelde C_{max} die bij therapeutische doseringen Invirase/ritonavir 1000/100 mg tweemaal daags bij HIV-patiënten op steady state werd waargenomen. Op Dag 3 was het hoogste 1-zijdige 95% betrouwbaarheidsinterval van het maximale gemiddelde verschil bij predosering baseline-gecorrigeerde QTcS (studie specifieke hartritme-gecorrigeerde QT) tussen het werkzame bestanddeel en de placebo-armen >10 msec voor de twee ritonavir-gebooste Invirase-behandelingsgroepen (zie resultaten in Tabel 3). Terwijl de boventherapeutische dosering Invirase/ritonavir een groter effect op het QT-interval bleek te hebben dan de therapeutische dosering van Invirase/ritonavir, is het niet zeker of het maximum effect voor beide doseringen is waargenomen. In de therapeutische en boventherapeutische arm had respectievelijk 11% en 18% van de deelnemers een QTcS tussen 450 en 480 msec. Er was geen QT-verlenging > 500 msec en geen torsade de pointes in de studie (zie ook rubriek 4.4).

Tabel 3: Maximale gemiddelde van ddQTcS[†] (msec) op dag 3 voor therapeutische dosering van Invirase/ritonavir, boventherapeutische dosering van Invirase/ritonavir en actieve controle moxifloxacin bij gezonde vrijwilligers in de Thorough QT (TQT) Studie.

Behandeling	Post-dosering tijdstip	Gemiddelde ddQTcS	Standard Error	Hoogste 95%-BI van ddQTcS
Invirase/ritonavir 1000/100 mg BID	12 uur	18,86	1,91	22,01
Invirase/ritonavir 1500/100 mg BID	20 uur	30,22	1,91	33,36
Moxifloxacin [^]	4 uur	12,18	1,93	15,36

[†] Afgeleid verschil in pre-dosering baseline-gecorrigeerde QTcS tussen de actieve behandeling en de placebo-armen

[^] 400 mg werd alleen op Dag 3 toegediend

Let op: Bij deze studie was QTcS $QT/RR^{0,319}$ voor mannen en $QT/RR^{0,337}$ voor vrouwen; dit is vergelijkbaar met Fridericia's correctie ($QTcF=QT/RR^{0,333}$)

Bij deze studie werd een PR-interval van >200 msec ook waargenomen bij 40% en 47% van de deelnemers die respectievelijk Invirase/ritonavir 1000/100 mg tweemaal daags en 1500/100 mg tweemaal daags kregen op Dag 3. PR-interval van > 200 msec werd gezien bij 3% van de deelnemers in de actieve controlegroep (moxifloxacin) en 5% in de placebo-arm. De maximale gemiddelde PR-intervalveranderingen ten opzichte van de predosering baselinewaarde waren respectievelijk 25 en 34 msec in twee ritonavir-gebooste Invirase-behandelingsgroepen, 1000/10 mg tweemaal daags en 1500/100 mg tweemaal daags (zie ook rubriek 4.4).

Gevallen van syncope/presyncope kwamen in meer dan verwachte aantallen voor en werden vaker gezien bij behandeling met saquinavir (11 van 13). De klinische betekenis van deze bevindingen in deze studie bij gezonde vrijwilligers voor het gebruik van Invirase/ritonavir bij HIV-geïnfecteerde patiënten is niet duidelijk, maar doses hoger dan Invirase/ritonavir 1000/100 mg tweemaal daags moeten vermeden worden.

In een open-label 2-weekse observatiestudie met 23 HIV-1-geïnfecteerde behandelnaïeve patiënten die behandeling met Invirase/ritonavir begonnen werd het effect van het starten van de behandeling met een doseerschema van 500 /100 mg Invirase/ritonavir tweemaal daags in combinatie met 2 NRTIs gedurende de eerste 7 dagen van behandeling, gevolgd door 1000 /100 mg Invirase/ritonavir tweemaal daags in combinatie met 2 NRTIs in de daaropvolgende 7 dagen op QTc-interval, PK, en viral load onderzocht. ECG- en PK-metingen werden verzameld op dag 3, 4, 7, 10 en 14 van de aangepaste behandeling met Invirase/ritonavir. De primaire studievariabele was de maximale verandering ten opzichte van 'dense predose baseline' in QTcF ($\Delta\text{QTcF}_{\text{dense}}$). Het aangepaste Invirase/ritonavir-doseerschema verminderde het gemiddelde maximum $\Delta\text{QTcF}_{\text{dense}}$ in de eerste week van de behandeling vergeleken met dezelfde waarde bij gezonde vrijwilligers die het standaard doseerschema Invirase/ritonavir in de TQT studie op dag 3 ontvingen (zie tabel 4), gebaseerd op een cross-studie-vergelijking bij een andere populatie. Over alle studiedagen hadden slechts 2 van de 21 (9%) patiënten een maximum QTcF-verandering van 'dense predose baseline' ≥ 30 ms na toediening van het aangepaste Invirase/ritonavir-doseerschema in de behandelnaïeve HIV-1 geïnfecteerde patiëntenpopulatie en was de gemiddelde maximale verandering ten opzichte van 'dense predose baseline' van QTcF <10 ms over alle studiedagen. Deze resultaten suggereren dat het effect op de QTc is verminderd bij het aangepaste Invirase/ritonavir-doseerschema, gebaseerd op een cross-studie-vergelijking bij een andere populatie (zie tabel 4). De verhouding van het aandeel patiënten met een gemelde PR-interval-verlenging >200 ms in deze studie varieerde van 3/22 (14%) (dag 3) tot 8/21 (38%) (dag 14).

Na toediening van het aangepaste Invirase/ritonavir-doseerschema piekte de blootstelling van saquinavir tijdens de eerste week op dag 3 en daalde deze tot de laagste blootstelling op dag 7 met ritonavir inductie-effecten, terwijl saquinavir PK-parameters op dag 14 (na volledige doses van Invirase/ritonavir in de tweede week) het bereik benaderden van historisch gemiddelde waarden van saquinavir steady-state waarden bij HIV-1 geïnfecteerde patiënten (tabel 9). De gemiddelde Invirase C_{max} met het aangepaste Invirase/ritonavir-doseerschema was ongeveer 53-83% lager over de studiedagen bij de HIV-1-geïnfecteerde patiënten ten opzichte van de gemiddelde C_{max} bereikt bij gezonde vrijwilligers in de TQT studie op dag 3. Continue dalingen in HIV-RNA werden waargenomen bij alle behandelnaïeve patiënten die het aangepaste Invirase/ritonavir-doseerschema ontvingen gedurende de 2-weekse behandelperiode. Dit suggereert een virale HIV suppressie gedurende de studieduur. Er is geen lange termijn werkzaamheid onderzocht van het aangepaste doseerschema.

Tabel 4: Samenvatting van de electrocardiogram-parameters na toediening van het aangepaste Invirase/ritonavir-doseerschema bij behandelnaïeve HIV-1-geïnfecteerde patiënten die starten met behandeling van Invirase/ritonavir

Parameter	Dag 3 500/100 mg (n=22)	Dag 4 500/100 mg (n=21)	Dag 7 500/100 mg (n=21)	Dag 10 1000/100 mg (n=21)	Dag 14 1000/100 mg (n=21)	TQT Studie Dag 3* (n=57)
Gemiddelde maximale $\Delta\text{QTcF}_{\text{dense}}$ ms (SD)	3,26 ± 7,01	0,52 ± 9,25	7,13 ± 7,36	11,97 ± 11,55	7,48 ± 8,46	32,2 ± 13,4
Patiënten met maximale $\Delta\text{QTcF}_{\text{dense}} \geq 30$ ms (%)	0	0	0	2/21 (9%)	0	29/57 (51%)

*Historische gegevens van de TQT-studie uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers.

Antivirale activiteit in vitro:

Saquinavir laat antivirale activiteit zien tegen een aantal laboratoriumstammen en klinische isolaten van HIV-1 met typische EC_{50} en EC_{90} waarden tussen respectievelijk 1-10 nM en 5-50 nM, zonder duidelijk verschil tussen subtype B en non-B clades. Het overeenkomende aangepaste EC_{50} serum (50 % humaan serum) varieerde tussen 25-250 nM. Klinische isolaten van HIV-2 lieten EC_{50} waarden zien tussen 0,3-2,4 nM.

Resistentie

Antivirale activiteit volgens baseline genotype en fenotype:

Genotypische en fenotypische klinische uitgangswaarden die de klinische werkzaamheid voorspelden van met ritonavir-gebooste saquinavir, zijn verkregen uit retrospectieve analyse van de RESIST 1 en 2 klinische studies en de analyse van een grote ziekenhuisgroep (Marcelin et al 2007).

Baseline saquinavir fenotype (verschuiving in verwachting relatief naar referentie, PhenoSense Assay) bleek een voorspellende factor te zijn voor de virologische uitkomst. Virologische respons bleek eerst af te nemen bij een meervoudige verschuiving die groter was dan 2,3-voudig; er werd geen virologisch voordeel waargenomen bij een meervoudige verschuiving die groter was dan 12-voudig.

Marcelin et al (2007) identificeerden negen protease codons (L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M) die geassocieerd werden met een afname in virologische respons op saquinavir/ritonavir (1000/100 mg tweemaal daags) in 138 saquinavir naïeve patiënten. De aanwezigheid van drie of meerdere mutaties werd geassocieerd met verminderde respons op saquinavir/ritonavir. De relatie tussen het aantal saquinavir-gerelateerde resistentie mutaties en virologische respons werd bevestigd in een onafhankelijke klinische studie (RESIST 1 en 2) bij een patiëntpopulatie die ervaring had met intensievere behandeling, inclusief 54 % die eerder saquinavir had ontvangen ($p=0,0133$, zie Tabel 5). De G48V mutatie, die eerder in vitro als saquinavir signature mutatie werd geïdentificeerd, was aanwezig op het baseline niveau in het virus van deze patiënten, waarvan geen op de behandeling reageerde.

Tabel 5: Virologische respons op saquinavir/ritonavir verdeeld naar aantal baseline saquinavir-gerelateerde resistente mutaties

Aantal saquinavir gerelateerde resistentie mutaties op baseline *	Marcelin et al (2007) SQV Naïeve Populatie		RESIST 1 & 2 SQV Naïeve/al behandelde Populatie	
	N=138	Verandering in Baseline Plasma HIV-1 RNA in week 12-20	N=114	Verandering in Baseline Plasma HIV-1 RNA in week 4
0	35	-2,24	2	-2,04
1	29	-1,88	3	-1,69
2	24	-1,43	14	-1,57
3	30	-0,52	28	-1,41
4	9	-0,18	40	-0,75
5	6	-0,11	17	-0,44
6	5	-0,30	9	0,08
7	0	-	1	0,24

* Saquinavir Mutatie Score Mutaties: L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M

Klinische resultaten uit de studies met naïeve en behandelde patiënten

In het MaxCmin1 onderzoek werd bij meer dan 300 personen (zowel niet eerder met een proteaseremmer behandeld als eerder behandeld) de veiligheid en werkzaamheid van saquinavir zachte capsules/ritonavir 1000/100 mg tweemaal daags plus 2 NRTIs/NNRTIs vergeleken met indinavir/ritonavir 800/100 mg tweemaal daags plus 2 NRTIs/NNRTIs. De combinatie van saquinavir/ritonavir vertoonde een superieure virologische activiteit vergeleken met de indinavir/ritonavir arm, wanneer de overschakeling vanaf de toegewezen behandeling beschouwd werd als virologisch falen.

In het MaxCmin2 onderzoek werd bij meer dan 324 personen (zowel niet eerder met een proteaseremmer behandeld als eerder behandeld) de veiligheid en werkzaamheid van saquinavir zachte capsules/ritonavir 1000/100 mg tweemaal daags plus 2 NRTIs/NNRTIs vergeleken met lopinavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags plus 2 NRTIs/NNRTIs. Geen van de patiënten in de lopinavir/ritonavir arm zijn blootgesteld geweest aan lopinavir voorafgaande aan de randomisatie, terwijl in de saquinavir/ritonavir arm 16 personen eerder blootgesteld zijn geweest aan saquinavir.

Tabel 6: Demografische gegevens deelnemers MaxCmin1 en MaxCmin2†

	MaxCmin1		MaxCmin2	
	SQV/r N=148	IDV/r N=158	SQV/r N=161	LPV/r N=163
Geslacht				
Man	82 %	74 %	81 %	76 %
Ras (Blank, Donker, Aziatisch) %	86/9/1	82/12/4	75/19/1	74/19/2
Leeftijd, gemiddeld, jaren	39	40	40	40
CDC Categorie C (%)	32 %	28 %	32 %	31 %
Antiretroviraal naïef (%)	28 %	22 %	31 %	34 %
PI naïef (%)	41 %	38 %	48 %	48 %
Mediane uitgangswaarde HIV-1 RNA, log ₁₀ kopieën/ml (IQR)	4,0 (1,7-5,1)	3,9 (1,7-5,2)	4,4 (3,1-5,1)	4,6 (3,5-5,3)
Mediane uitgangswaarde aantal CD4 cellen, cellen/mm ³ (IQR)	272 (135-420)	280 (139-453)	241 (86-400)	239 (95-420)

† gegevens uit onderzoeksrapport

Tabel 7: Resultaten na 48 weken MaxCmin1 en MaxCmin2†

Resultaten	MaxCmin1		MaxCmin2	
	SQV/r	IDV/r	SQV/r	LPV/r
Geïnitieerde toegewezen behandeling, n (%)	148 (94 %)	158 (99 %)	161 (94 %)	163 (98 %)
Gediscontinueerde toegewezen behandeling, N (%)	40 (27 %)	64 (41 %)	48 (30 %)	23 (14 %)
	P=0,01		P=0,001	
Virologisch falen ITT/e*#	36/148 (24 %)	41/158 (26 %)	53/161 (33 %)	29/163 (18 %)
	P=0,76		P=0,002	
Groep met VL < 50 kopieën/ml in week 48, ITT/e	97/144 (67 %)	106/154 (69%)	90/158 (57%)	106/162 (65%)
	P >0,05‡		P=0,12	
Groep met VL < 50 kopieën/ml in week 48, behandeld	82/104 (79 %)	73/93 (78%)	84/113 (74%)	97/138 (70%)
	P>0,05‡		P=48	
Mediane toename van aantal CD4 cellen in week 48 (cellen/mm ³)	85	73	110	106

* Voor beide studies: Voor patiënten die de studie begonnen met VL < 200 kopieën/ml, VF gedefinieerd als ≥ 200 kopieën/ml. MaxCmin1: Voor degene die begon met VL ≥ 200 kopieën/ml, VF gedefinieerd als elke toename $\geq 0,5$ logs en/of VL ≥ 50.000 kopieën/ml in week 4, ≥ 5.000 kopieën/ml in week 12, of ≥ 200 kopieën/ml in week 24 of daarna. MaxCmin2: elke toename $\geq 0,5$ log bij een specifiek bezoek; $\leq 0,5$ log afname indien VL ≥ 200 kopieën/ml in week 4; $\leq 1,0$ log reductie t.o.v. de uitgangswaarde indien VL ≥ 200 kopieën/ml in week 12; en een VL ≥ 200 kopieën/ml in week 24.

ITT/e = Intent-to-treat/blootgesteld

† Gegevens uit onderzoeksrapport

‡ Gegevens uit MaxCmin1 publicatie

Klinische resultaten uit pediatrische studies

De farmacokinetiek, veiligheid en activiteit van saquinavir zijn geëvalueerd in een open label, multicenter studie bij 18 kinderen van 4 maanden tot minder dan 6 jaar oud bij wie saquinavir (50 mg/kg tweemaal daags tot aan de volwassen dosis van 1000 mg tweemaal daags) werd toegediend in combinatie met ritonavir orale oplossing (3 mg/kg tweemaal daags bij lichaamsgewicht van 5 tot <15 kg, 2,5 mg/kg tweemaal daags bij lichaamsgewicht van 15 tot 40 kg en 100 mg tweemaal daags bij lichaamsgewicht >40 kg) plus ≥ 2 achtergrond-ARV's. De zuigelingen en jonge kinderen werden verdeeld in twee groepen.: groep A "LageLeeftijdGroep" 4 maanden tot minder dan 2 jaar oud (n = 5) en groep B "HogeLeeftijdGroep" kinderen van 2 jaar tot minder dan 6 jaar oud (n = 13).

In de "HogeLeeftijdGroep", hadden 11 van de 13 patiënten met een viral load <400 kopieën/ml in week 48. Negen van de 13 patiënten hadden een viral load <50 kopieën/ml voor dezelfde periode. Het aantal CD4-lymfocyten uitgedrukt als percentage van gemiddelde CD4 nam toe met gemiddeld 2,97% in dezelfde periode van 48 weken. De grootte van de studie is te klein om conclusies te trekken over klinisch voordeel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Saquinavir wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4. Ritonavir remt het metabolisme van saquinavir waardoor de plasmaspiegels van saquinavir hoger worden ("boosting").

Absorptie:

In met HIV geïnfecteerde volwassen patiënten geeft Invirase in combinatie met ritonavir bij een dosis van 1000/100 mg tweemaal daags een systemische blootstelling aan saquinavir gedurende een periode van 24 uur, welke gelijk is of groter is dan die bereikt wordt met saquinavir zachte capsules 1200 mg driemaal daags (zie Tabel 8). De farmacokinetiek van saquinavir is stabiel tijdens langdurig gebruik.

Tabel 8: Gemiddelde (%CV) AUC, C_{max} en C_{min} van saquinavir bij patiënten na meervoudige dosering van Invirase, saquinavir zachte capsules, Invirase/ritonavir en saquinavir zachte capsules/ritonavir

Behandeling	N	AUC τ (ng·h/ml)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/ml) [†]	C _{max} (ng/ml)	C _{min} (ng/ml)
Invirase (harde capsules) 600 mg driemaal daags	10	866 (62)	2.598	197 (75)	75 (82)
saquinavir zachte capsules 1200 mg driemaal daags	31	7.249 (85)	21.747	2.181 (74)	216 (84)
Invirase (tablet) 1000 mg tweemaal daags plus ritonavir 100 mg tweemaal daags* (op een lege maag)	22	10.320 (2.530-30.327)	20.640	1.509 (355-4.101)	313 (70-1.725) ^{††}
Invirase (tablet) 1000 mg tweemaal daags plus ritonavir 100 mg tweemaal daags* (met maaltijd met een hoog vetgehalte)	22	34.926 (11.826-105.992)	69.852	5.208 (1.536-14.369)	1.179 (334-5.176) ^{††}

τ = doseringsinterval, d.w.z. 8 uur voor driemaal daagse en 12 uur voor tweemaal daagse dosering

C_{min} = de gemeten plasmaconcentratie aan het eind van het dosisinterval

* resultaten zijn geometrische gemiddelden (min - max)

[†] afgeleid van tweemaal of driemaal daags doseerschema

^{††} C_{dal} waarden

De absolute biologische beschikbaarheid was gemiddeld 4 % (CV 73 %, spreidingsgebied: 1 % tot 9 %) bij 8 gezonde vrijwilligers, die een enkelvoudige dosis van 600 mg (3 x 200 mg harde capsule) Invirase kregen na een zwaar ontbijt. Aangenomen wordt dat de lage biologische beschikbaarheid te wijten is aan een combinatie van onvolledige absorptie en een uitgebreid first-pass metabolisme. Aangetoond is dat de pH in de maag slechts een ondergeschikte component is bij de grote toename in biologische beschikbaarheid die wordt gezien wanneer saquinavir met voedsel wordt gegeven. Bij mensen is de absolute biologische beschikbaarheid van saquinavir gecombineerd met ritonavir niet vastgesteld.

In combinatie met ritonavir en onder gevoede condities is bioequivalentie tussen Invirase harde capsules en filmomhulde tabletten aangetoond.

Een doeltreffende behandeling bij nog niet eerder behandelde patiënten, is gerelateerd aan een C_{min} van ten minste 50 ng/ml en een AUC₀₋₂₄ blootstelling van ongeveer 20.000 ng·h/ml. Een doeltreffende behandeling bij eerder behandelde patiënten, is gerelateerd aan een C_{min} van ten minste 100 ng/ml en een AUC₀₋₂₄ blootstelling van ongeveer 20.000 ng·h/ml.

Bij behandelnaïeve HIV-1-geïnfecteerde patiënten die starten met een behandeling van Invirase/ritonavir met een aangepast Invirase/ritonavir-doseerschema van 500 mg Invirase tweemaal daags met 100 mg ritonavir tweemaal daags in de eerste 7 dagen van behandeling en verhoogd tot 1000 mg Invirase tweemaal daags met 100 mg ritonavir tweemaal daags in de daaropvolgende 7 dagen, benaderden of overschreden de systemische saquinavir-blootstellingen over het algemeen het bereik van historische steady-state-waarden met het standaard doseerschema van 1000 mg/100 mg Invirase/ritonavir tweemaal daags over de studiedagen (zie tabel 9 en 8).

Tabel 9: Gemiddelde (CV%) PK-parameters na toediening van het aangepaste Invirase/ritonavir-doseerschema bij behandelnaïeve HIV-1-geïnfecteerde patiënten die starten met behandeling van Invirase/ritonavir

Parameter	Dag 3 500/100 mg (n=22)	Dag 4 500/100 mg (n=21)	Dag 7 500/100 mg (n=21)	Dag 10 1000/100 mg (n=21)	Dag 14 1000/100 mg (n=21)
AUC ₀₋₁₂ (ng*uur/ml)	27100 (35,7)	20300 (39,9)	12600 (54,5)	34200 (48,4)	31100 (49,6)
C _{max} (ng/ml)	4030 (29,1)	2960 (40,2)	1960 (53,3)	5300 (36,0)	4860 (46,8)
C ₁₂ (ng/ml)	899 (64,9)	782 (62,4)	416 (98,5)	1220 (91,6)	1120 (80,9)

In *vitro* studies hebben aangetoond dat saquinavir een substraat is voor P-glycoproteïne (P-gp)

Effect van voedsel:

In een cross-over studie bij 22 met HIV-geïnfecteerde patiënten die werden behandeld met Invirase/ritonavir 1000 mg/100 mg tweemaal daags en drie achtereenvolgende doses op een lege maag of na een vetrijke en calorierijke maaltijd (46 g vet, 1091 Kcal) innamen, waren de AUC₀₋₁₂, C_{max} en C_{dal} waarden ongeveer 70 procent lager na inname op een lege maag dan na inname na een vetrijke maaltijd. Op één na alle patiënten bereikten na inname op een lege maag C_{dal} saquinavirwaarden boven de therapeutische drempel (100 ng/ml). Er waren geen klinisch significante verschillen in het farmacokinetisch profiel van ritonavir na inname op een lege maag of onder gevoede condities, maar de ritonavir C_{dal} (geometrisch gemiddelde 245 versus 348 ng/ml) was lager na inname op een lege maag dan na inname samen met voedsel. Invirase/ritonavir moet worden ingenomen tijdens of na een maaltijd.

Distributie bij volwassenen:

Saquinavir verspreidt zich uitgebreid over de weefsels. Het gemiddelde verdelingsvolume bij steady-state na intraveneuze toediening van een dosis van 12 mg saquinavir bedroeg 700 l (CV 39%). Het is aangetoond dat saquinavir voor ongeveer 97 % bindt aan plasma-eiwitten tot 30 µg/ml. Bij twee patiënten, die 600 mg Invirase driemaal daags kregen, waren de concentraties saquinavir in het cerebrospinale vocht te verwaarlozen, wanneer vergeleken werd met de concentraties in bijbehorende plasmamonsters.

Biotransformatie en eliminatie bij volwassenen:

In-vitro studies hebben aangetoond dat bij gebruik van humane levermicrosomen het metabolisme van saquinavir verloopt via het cytochroom P450-systeem, waarbij het specifieke iso-enzym CYP3A4 voor meer dan 90% verantwoordelijk is voor het metabolisme in de lever. Op basis van *in-vitro* studies blijkt dat saquinavir snel wordt afgebroken tot een reeks van inactieve mono- en di-hydroxyl verbindingen. Bij een massa balansstudie, waarbij 600 mg ¹⁴C-saquinavir oraal (n = 8) werd toegediend, werd 88% en 1 % van de toegediende radioactiviteit teruggevonden in respectievelijk de faeces en de urine binnen 4 dagen na toediening. Bij nog eens 4 proefpersonen, bij wie 10,5 mg ¹⁴C-saquinavir intraveneus werd toegediend, werd 81% en 3% van de intraveneus toegediende radioactiviteit teruggevonden in respectievelijk faeces en urine binnen 4 dagen na de toediening. Dertien procent van het circulerend saquinavir was na orale toediening onveranderd in het plasma aanwezig en de rest als metabolieten. Na intraveneuze toediening was 66% van het circulerend saquinavir onveranderd aanwezig en de rest als metabolieten; dit wijst erop dat saquinavir onderhevig is aan een uitgebreid first-pass metabolisme. *In vitro* onderzoek heeft aangetoond dat het levermetabolisme van saquinavir verzadigd raakt bij concentraties boven de 2 µg/ml. De systemische klaring van saquinavir was hoog, 1,14 l/h/kg (CV 12%), iets boven de leverdoorbloeding, en constant na intraveneuze doses van 6, 36 en 72 mg. De gemiddelde verblijfsduur van saquinavir was 7 uur (n = 8).

Speciale groepen

Effect van het geslacht op de behandeling met Invirase/ritonavir:

Tijdens de bioequivalentiestudie waar Invirase 500 mg filmomhulde tabletten met Invirase 200 mg harde capsules, beide in combinatie met ritonavir, werd vergeleken, werd een geslachtsverschil waargenomen. De blootstelling aan saquinavir was bij vrouwen hoger dan bij mannen (AUC gemiddeld 56% hoger en C_{max} gemiddeld 26% hoger). Er was geen bewijs dat leeftijd en lichaamsgewicht het geslachtsverschil in deze studie konden verklaren. Beperkte gegevens uit gecontroleerde klinische studies met het geregistreerde doseerregime wijzen niet op een significant verschil in werkzaamheid en het veiligheidsprofiel tussen mannen en vrouwen.

Patiënten met een verminderde leverfunctie:

Het effect van verminderde leverfunctie op de steady-state farmacokinetiek van saquinavir/ritonavir (1000 mg/100 mg twee keer per dag, gedurende 14 dagen) is onderzocht bij 7 HIV-geïnfecteerde patiënten met een matig verminderde leverfunctie (Child Pugh Grade B score 7 tot 9). Deze studie had een controlegroep van 7 HIV-geïnfecteerde patiënten met een normale leverfunctie die in leeftijd, geslacht, gewicht en tabaksgebruik vergelijkbaar waren met de groep met verminderde leverfunctie. De gemiddelde (% coëfficiënt van de variatie tussen haakjes) waarden voor saquinavir AUC_{0-12} en C_{max} waren respectievelijk 24,3 (102%) $\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$ en 3,6 (83%) $\mu\text{g/ml}$ voor de HIV-geïnfecteerde patiënten met matig verminderde leverfunctie. De overeenkomstige waarden in de controlegroep waren 28,5 (71%) $\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$ en 4,3 (68%) $\mu\text{g/ml}$. De geometrische gemiddelde ratio (ratio van farmacokinetische parameters bij patiënten met een verminderde leverfunctie versus patiënten met normale leverfunctie) (90% betrouwbaarheidsinterval) was 0,7 (0,3 tot 1,6) voor zowel AUC_{0-12} en C_{max} en suggereert een afname van ongeveer 30% in de farmacokinetische blootstelling bij patiënten met matig verminderde leverfunctie. Resultaten zijn gebaseerd op totale concentraties (eiwitgebonden en niet-eiwitgebonden). Niet-eiwitgebonden concentraties bij steady state zijn niet bepaald. Bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie lijkt op basis van beperkte gegevens geen dosisaanpassing noodzakelijk. Nauwlettende controle van de veiligheid (waaronder verschijnselen van cardiale aritmie) en van de virologische respons wordt aanbevolen als gevolg van een toegenomen variabiliteit van de blootstelling bij deze populatie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Pediatrische patiënten:

Er is informatie over de steady state farmacokinetiek beschikbaar van pediatrische patiënten met HIV-infectie uit studie NV20911. Bij deze studie waren 5 patiënten <2 jaar en 13 in de groep tussen 2 en <6 jaar. Ze kregen 50 mg/kg saquinavir tweemaal daags (maar niet meer dan 1000 mg tweemaal daags) geboost met ritonavir 3 mg/kg bij patiënten met een lichaamsgewicht van 5 tot <15 kg of 2,5 mg/kg bij patiënten met een lichaamsgewicht van 15 tot 40 kg (maar niet meer dan 100 mg tweemaal daags). Zestien van de 18 kinderen konden de harde invirase capsules niet slikken en hebben de medicatie gekregen door de capsule te openen en te mengen met verscheidene oplosmiddelen. De farmacokinetische parameters voor blootstelling voor de "HogeLeeftijdGroep" zijn aangegeven in Tabel 10 hieronder. De resultaten voor de "LageLeeftijdGroep" worden niet aangegeven omdat de gegevens beperkt zijn vanwege het kleine aantal patiënten in deze groep.

Tabel 10: Farmacokinetische parameters van saquinavir bij steady state bij pediatrische patiënten met een HIV-infectie

			Gemiddelde \pm SD (% CV) Saquinavir Farmacokinetische Parameters*		
Studie	Leeftijdsgroep (jaren)	n	AUC_{0-12u} (ng·uur/ml)	C_{trough} (ng/ml)	C_{max} (ng/ml)
NV20911	2 tot <6 jaar	13	38000 \pm 18100 (48 %)	1860 \pm 1060 (57%)	5570 \pm 2780 (50%)

* Alle parameters genormaliseerd naar een 50 mg/kg dosering

Blootstellingen aan steady state saquinavir, waargenomen in pediatrische studies, was aanmerkelijk hoger dan historische data bij volwassenen waar doserings- en blootstellingsafhankelijke QTc- en PR-verlenging werden waargenomen (zie rubriek 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute en chronische toxiciteit:

In orale acute en chronische toxiciteitstudies met muizen, ratten, honden en zijdeaapjes werd saquinavir goed verdragen

Mutagenese:

Mutageniciteit en genotoxiciteitsstudies, met en zonder metabolische activering (waar nodig), hebben aangetoond dat saquinavir *in vitro* geen mutagene activiteit heeft in zowel bacteriële cellen (Ames test) als in zoogdiercellen (Chinese hamster long V79/HPRT test). Saquinavir veroorzaakt geen chromosomale schade *in vivo* in de muis micronucleus analyse of *in vitro* in menselijk perifere bloedlymfocyten en veroorzaakt geen primaire DNA schade *in vitro* in de ongeprogrammeerde DNA synthese test.

Carcinogeniteit:

Er was geen bewijs voor carcinogene activiteit na toediening van saquinavirmesilaat gedurende 96 tot 104 weken aan ratten en muizen. De plasmablootstellingen (AUC-waarden) bij ratten (maximale dosis 1000 mg/kg/dag) en bij muizen (maximale dosis 2500 mg/kg/dag) waren lager dan de verwachte plasmablootstellingen die werden verkregen bij mensen, bij de aanbevolen klinische doses van ritonavir-gebooste Invirase.

Reproductietoxiciteit:

De fertiliteit, peri- en postnatale ontwikkeling werden niet beïnvloed en embryotoxische/teratogene effecten werden niet waargenomen in ratten of konijnen bij plasmablootstellingen lager dan plasmablootstelling die bij de mens in de aanbevolen klinische dosering van ritonavir-gebooste Invirase wordt bereikt. Onderzoek naar de verdeling bij deze species toonde aan dat de placentapassage van saquinavir laag is (minder dan 5 % van de plasmaconcentratie bij het moederdier).

Veiligheidsfarmacologie:

Het transport via gekloonde humane cardiale kaliumkanalen (hERG) *in vitro* werd bij 30µM saquinavir voor 75% geremd. Saquinavir remde zowel de hERG-stroom als de L-type Ca⁺⁺ kanaalstroom met een IC₅₀ van respectievelijk 4,7 en 6,3 µM. In een myocardiale distributiestudie in de rat werd, na toediening van zowel saquinavir als ritonavir, een ongeveer 2-voudige ophoping van saquinavir waargenomen in het hart ten opzichte van het plasma. De klinische relevantie van deze preklinische resultaten zijn onbekend, maar cardiale geleiding en repolarisatie afwijkingen bij mensen zijn waargenomen met saquinavir en ritonavir combinatietherapie (zie rubriek 4.4 en 5.1).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose
Croscarmellose natrium
Povidon
Lactose (monohydraat)
Magnesiumstearaat

Tabletcoating:

Hypromellose
Titaniumdioxide (E171)
Talk
Glyceroltriacetaat
IJzeroxide geel en rood (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Plastic flesjes (HDPE) met 120 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/96/026/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 oktober 1996

Datum van laatste verlenging: 4 oktober 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11 oktober 2018

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.