

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

INVIRASE 200 mg capsule rigide.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Una capsula contiene 200 mg di saquinavir come saquinavir mesilato.

Eccipiente: contiene lattosio anidro 63,3 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsula rigida.

Capsula rigida opaca di colore marrone chiaro e verde, con impresso "ROCHE" e il codice "0245" su ciascuna metà della capsula.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Invirase è indicato per il trattamento di pazienti adulti con infezione da HIV-1. Invirase deve essere somministrato solo in associazione con ritonavir e altri medicinali antiretrovirali (vedere paragrafo 4.2).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

La terapia con Invirase deve essere iniziata da un medico specializzato nella cura delle infezioni da HIV.

#### ***Adulti e adolescenti di età superiore ai 16 anni:***

##### ***In associazione con ritonavir***

La dose raccomandata di Invirase è 1.000 mg (5 capsule da 200 mg) due volte al giorno con ritonavir 100 mg due volte al giorno in associazione con altri agenti antiretrovirali. Le capsule di Invirase devono essere deglutite intere e assunte insieme a ritonavir durante o dopo un pasto (vedere paragrafo 5.2).

##### ***Insufficienza renale:***

Non occorrono aggiustamenti della dose per pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata. Deve essere posta la dovuta attenzione nei pazienti con insufficienza renale grave (vedere paragrafo 4.4).

##### ***Insufficienza epatica:***

Non occorrono aggiustamenti della dose per pazienti con infezione da HIV con lieve insufficienza epatica. Nessun aggiustamento della dose sembra giustificato per pazienti con insufficienza epatica moderata sulla base dei pochi dati a disposizione. Si raccomanda un attento monitoraggio del profilo di sicurezza (compresi segni di aritmia cardiaca) e della risposta virologica, in seguito all'aumentata variabilità dell'esposizione in questa popolazione. Invirase/ritonavir è controindicato in pazienti con malattia epatica scompensata (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

### ***Bambini al di sotto dei 16 anni e adulti al di sopra dei 60 anni:***

L'esperienza sull'uso di Invirase nei bambini al di sotto dei 16 anni e negli adulti al di sopra dei 60 anni è limitata. Nei bambini, come negli adulti, Invirase deve essere somministrato solo in associazione con ritonavir.

### **4.3 Controindicazioni**

Invirase è controindicato in pazienti affetti da:

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- malattia epatica scompensata (vedere paragrafo 4.4)
- prolungamento dell'intervallo QT congenito o acquisito e documentato
- squilibri elettrolitici, in particolare ipokaliemia non corretta
- bradicardia clinicamente rilevante
- insufficienza cardiaca clinicamente rilevante con riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra
- anamnesi remota di aritmia sintomatica
- terapia concomitante con uno qualsiasi dei seguenti farmaci che possono dare luogo ad interazioni farmacologiche e ad effetti indesiderati potenzialmente pericolosi per la vita (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 4.8):
  - farmaci che prolungano l'intervallo QT e/o PR (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
  - midazolam somministrato per via orale (per le avvertenze relative a midazolam somministrato per via parenterale, vedere paragrafo 4.5), triazolam (potenziale effetto di sedazione prolungata o aumentata, depressione respiratoria)
  - simvastatina, lovastatina (aumentato rischio di miopatia, inclusa rabdomiolisi)
  - alcaloidi della segale cornuta (ad es. ergotamina, diidroergotamina, ergonovina e metilergonovina) (possibilità di tossicità acuta provocata dalla segale cornuta)
  - rifampicina (rischio di tossicità epatocellulare grave) (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 4.8).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

***Aspetti da considerare prima di iniziare la terapia con Invirase:*** Invirase non deve essere utilizzato come unico inibitore della proteasi. Invirase deve essere usato solo in associazione con ritonavir (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere informati che saquinavir non costituisce una cura dell'infezione da HIV e che essi possono continuare a sviluppare malattie associate all'infezione da HIV in fase avanzata, comprese le infezioni opportunistiche. I pazienti devono essere inoltre avvertiti che potrebbero manifestarsi effetti indesiderati associati alla somministrazione contemporanea di altri medicinali.

***Patologia epatica:*** la sicurezza e l'efficacia di saquinavir/ritonavir non sono state stabilite nei pazienti con significative alterazioni epatiche concomitanti, quindi saquinavir/ritonavir deve essere usato con cautela in questa popolazione di pazienti. Invirase/ritonavir è controindicato in pazienti con malattia epatica scompensata (vedere paragrafo 4.3). Il rischio di reazioni avverse gravi e potenzialmente fatali a carico del fegato è aumentato nei pazienti con epatite cronica B o C trattati con terapia antiretrovirale di associazione. In caso di terapia antivirale di associazione per epatite B o C, fare riferimento anche alle informazioni contenute nel riassunto delle caratteristiche del prodotto degli altri medicinali.

Nel corso della terapia antiretrovirale di associazione la frequenza di alterazioni della funzionalità epatica nei pazienti con disfunzioni epatiche preesistenti, inclusa l'epatite cronica attiva, è aumentata e tali pazienti devono essere sottoposti a monitoraggio secondo la pratica standard. In presenza di segni di deterioramento dell'epatopatia in questi pazienti, si deve prendere in considerazione la sospensione o l'interruzione del trattamento.

Nessun aggiustamento della dose sembra giustificato per pazienti con insufficienza epatica moderata sulla base dei pochi dati a disposizione. Si raccomanda un attento monitoraggio del profilo di sicurezza (compresi

segni di aritmia cardiaca) e della risposta virologica, in seguito all'aumentata variabilità dell'esposizione in questa popolazione (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Vi sono stati casi di aggravamento della disfunzione epatica cronica, compresa l'ipertensione portale, in pazienti affetti da epatite latente B o C, cirrosi e altre anomalie epatiche latenti.

**Alterata funzionalità renale:** la clearance renale costituisce solo una via di eliminazione di minore importanza, in quanto la maggior parte del metabolismo ed eliminazione di saquinavir avviene per via epatica. Perciò in pazienti con alterata funzionalità renale non è necessario nessun aggiustamento della dose iniziale. Comunque, non sono stati effettuati studi in pazienti con gravi alterazioni della funzionalità renale e devono essere prese precauzioni durante la somministrazione di saquinavir/ritonavir in questa popolazione.

**Pazienti con diarrea cronica o malassorbimento:** nessuna informazione relativa al saquinavir potenziato e solo informazioni limitate sull'efficacia e sulla sicurezza di saquinavir non potenziato sono disponibili in pazienti con diarrea cronica o malassorbimento. Non è noto se i pazienti con tali condizioni possano ricevere livelli di saquinavir subterapeutici.

**Bambini al di sotto dei 16 anni e adulti al di sopra dei 60 anni:** L'esperienza sull'uso di Invirase nei bambini al di sotto dei 16 anni e negli adulti al di sopra dei 60 anni è limitata. Nei bambini, come negli adulti, Invirase deve essere somministrato solo in associazione con ritonavir.

**Intolleranza al lattosio:** le capsule da 200 mg di Invirase contengono lattosio. I pazienti con rare forme ereditarie di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi di Lapp o sindrome da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

**Pazienti con emofilia:** sono stati riportati casi di aumento di episodi emorragici, comprendenti ematomi cutanei ed ematomi spontanei, in pazienti affetti da emofilia di tipo A e B trattati con inibitori della proteasi. In alcuni pazienti si è reso necessario un incremento di dose del fattore VIII. In più della metà dei casi riportati è stato possibile continuare il trattamento con inibitori della proteasi o riprenderlo nel caso fosse stato interrotto. È stata ipotizzata una relazione causale, sebbene non sia stato chiarito il meccanismo d'azione. I pazienti emofilici devono pertanto essere informati circa il possibile aumento di episodi emorragici.

**Diabete mellito e iperglicemia:** i pazienti che hanno assunto inibitori della proteasi hanno sviluppato diabete mellito, iperglicemia o esacerbazione del diabete mellito esistente. In alcuni di questi pazienti si è avuta iperglicemia grave, talora anche associata a chetoacidosi. Molti pazienti hanno presentato condizioni mediche fuorvianti, che in alcuni casi hanno richiesto la terapia con sostanze che sono state associate allo sviluppo di diabete mellito o iperglicemia.

**Lipodistrofia:** la terapia antiretrovirale combinata è stata associata alla redistribuzione del grasso corporeo (lipodistrofia) in pazienti con infezione da HIV. Le conseguenze a lungo termine di questi eventi sono attualmente sconosciute. La conoscenza del meccanismo è incompleta. È stata ipotizzata una associazione tra lipomatosi viscerale e PI e lipoatrofia e inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI's). Un rischio maggiore di lipodistrofia è stato associato alla presenza di fattori individuali, quali l'età avanzata, e fattori legati al medicinale, come la maggior durata del trattamento antiretrovirale e dei disturbi metabolici associati. L'esame clinico deve includere la valutazione dei segni fisici di redistribuzione del grasso. Occorre prendere in considerazione il dosaggio dei lipidi serici e della glicemia a digiuno. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere trattati in maniera clinicamente appropriata (vedere paragrafo 4.8).

**Osteonecrosi:** sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di associazione (CART). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni o difficoltà nel movimento.

**Sindrome da riattivazione immunitaria:** in pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento della istituzione della terapia antiretrovirale di associazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residui e causare condizioni cliniche serie, o il

peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della terapia antiretrovirale di associazione (CART). Esempi rilevanti di ciò sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis carinii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e deve essere instaurato un trattamento, se necessario.

**Anomalie della conduzione cardiaca e della ripolarizzazione:** sono stati osservati prolungamenti degli intervalli QT e PR dose-dipendenti in volontari sani trattati con Invirase potenziato con ritonavir (vedere paragrafo 5.1). L'entità del prolungamento degli intervalli QT e PR può aumentare con l'aumentare delle concentrazioni di saquinavir. Non si deve pertanto superare la dose raccomandata di Invirase/ritonavir, e deve essere prestata molta cautela qualora si utilizzino in associazione farmaci noti per aumentare le concentrazioni plasmatiche di Invirase potenziato con ritonavir. L'utilizzo concomitante di Invirase potenziato con ritonavir in associazione con altri prodotti medicinali che prolungano l'intervallo QT e/o PR è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Le donne e i pazienti anziani possono essere più sensibili agli effetti del farmaco sull'intervallo QT e/o PR. I pazienti che iniziano la terapia con Invirase potenziato con ritonavir devono essere avvertiti del rischio aritmogeno associato al prolungamento degli intervalli QT e/o PR, e deve essere loro richiesto di riferire al medico qualsiasi segno o sintomo sospetto per aritmia cardiaca (ad es. palpitazioni, sincope, presincope). Deve essere presa in considerazione l'opportunità di eseguire tracciati elettrocardiografici al basale e in follow-up dopo l'inizio della terapia, ad es. in pazienti che stanno già assumendo farmaci noti per aumentare le concentrazioni di saquinavir (vedere paragrafo 4.5). Nel caso in cui si dovessero verificare segni o sintomi suggestivi di aritmia cardiaca, dovrà essere eseguito un monitoraggio continuo dell'ECG. Nel caso in cui dovessero essere dimostrate aritmie cardiache o nel caso del verificarsi di prolungamento dell'intervallo QT o PR, sarà necessario interrompere l'assunzione di Invirase potenziato con ritonavir.

**Interazione con ritonavir:** la dose raccomandata di Invirase e ritonavir è 1.000 mg di Invirase più 100 mg di ritonavir due volte al giorno. Dosi più elevate di ritonavir sono risultate associate ad un aumento dell'incidenza di eventi avversi. La somministrazione concomitante di saquinavir e ritonavir ha provocato eventi avversi gravi, rappresentati principalmente da chetoacidosi diabetica e disordini epatici, specialmente in pazienti con malattia epatica pre-esistente.

**Interazione con tipranavir:** l'uso concomitante di saquinavir potenziato e di tipranavir, somministrati contemporaneamente con basse dosi di ritonavir in un regime doppiamente potenziato, determina una riduzione significativa delle concentrazioni plasmatiche di saquinavir (vedere paragrafo 4.5). Quindi, la somministrazione contemporanea di saquinavir potenziato e di tipranavir, somministrati contemporaneamente con basse dosi di ritonavir, non è raccomandata.

**Interazione con gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi:** bisogna usare cautela se Invirase/ritonavir viene usato in concomitanza con atorvastatina, che è metabolizzata in misura minore dal CYP3A4. In questa situazione bisogna considerare di somministrare una dose ridotta di atorvastatina. Se è indicato il trattamento con un inibitore dell'HMG-CoA reduttasi, si raccomanda l'uso di pravastatina o fluvastatina (vedere paragrafo 4.5).

**Contraccettivi orali:** poiché la concentrazione di etinil estradiolo può essere diminuita quando somministrato insieme a Invirase/ritonavir, bisogna utilizzare misure contraccettive alternative o addizionali quando si somministrano contemporaneamente contraccettivi orali a base di estrogeni (vedere paragrafo 4.5).

**Glucocorticoidi:** l'utilizzo concomitante di saquinavir potenziato e di fluticasone o di altri glucocorticoidi che sono metabolizzati dal CYP3A4 non è raccomandato, a meno che il potenziale beneficio derivante dalla terapia sia superiore al rischio di effetti sistemici da corticosteroidi, incluse la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica (vedere paragrafo 4.5).

**Interazione con efavirenz:** si è visto che la associazione di saquinavir e ritonavir con efavirenz è associata ad un aumento del rischio di tossicità epatica; la funzionalità epatica deve essere monitorata quando saquinavir e ritonavir sono somministrati contemporaneamente a efavirenz. Non sono state notate alterazioni

cl clinicamente significative nella concentrazione sia di saquinavir che di efavirenz negli studi in volontari sani o in pazienti affetti da HIV (vedere paragrafo 4.5).

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

La maggior parte degli studi sulle interazioni farmacologiche con saquinavir è stata completata con Invirase o saquinavir capsule molli (Fortovase) non potenziati con ritonavir. Un numero limitato di studi è stato completato con Invirase o saquinavir capsule molli potenziati con ritonavir.

Le osservazioni di studi sulle interazioni farmacologiche eseguiti con saquinavir non potenziato potrebbero non essere rappresentative degli effetti osservati con la terapia con saquinavir/ritonavir. Inoltre, i risultati osservati con saquinavir capsule molli possono non essere predittivi dell'entità di queste interazioni con Invirase/ritonavir.

Il metabolismo del saquinavir è mediato dal citocromo P450, con l'isoenzima specifico CYP3A4 responsabile del 90 % del metabolismo epatico. In aggiunta, studi *in vitro* hanno mostrato che saquinavir rappresenta un substrato e un inibitore per la glicoproteina P (P-gp). Pertanto, i medicinali che condividono questa via metabolica o che modificano l'attività di CYP3A4 e/o della P-gp (vedere "*Altre potenziali interazioni*") possono modificare la farmacocinetica del saquinavir. Similmente, il saquinavir potrebbe anche modificare la farmacocinetica di altri medicinali che sono substrati per il CYP3A4 o la P-gp.

Ritonavir può influenzare la farmacocinetica di altri medicinali perchè è un potente inibitore del CYP3A4 e della P-gp. Pertanto, quando saquinavir viene somministrato contemporaneamente a ritonavir, devono essere tenuti in considerazione i potenziali effetti di ritonavir su altri medicinali (vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Norvir).

Sulla base dei risultati relativi ai prolungamenti degli intervalli QT e PR, dose-dipendenti, in volontari sani trattati con Invirase/ritonavir (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1), si possono verificare effetti additivi sul prolungamento degli intervalli QT e PR. Pertanto è controindicata la somministrazione di Invirase potenziato con ritonavir in associazione con altri prodotti medicinali che prolunghino l'intervallo QT e/o PR. L'associazione di Invirase/ritonavir con farmaci che notoriamente aumentano l'esposizione a saquinavir non è raccomandata e deve essere evitata nel caso in cui siano disponibili trattamenti alternativi. Nel caso in cui tale concomitante somministrazione si ritenga necessaria, in quanto i potenziali benefici per il paziente superano i potenziali rischi, si raccomanda particolare cautela (vedere paragrafo 4.4; per informazioni sui singoli farmaci, vedere Tabella 1).

Tabella 1: Interazioni con altri medicinali e raccomandazioni sulla dose

Medicinale per area terapeutica (dose di Invirase usata nello studio)	Interazione	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
<b>Agenti antiretrovirali</b>		
<b>Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI)</b>		
- Zalcitabina e/o zidovudina (saquinavir/ritonavir)	- Non sono stati completati studi di interazione farmacocinetica. L'interazione con zalcitabina è improbabile date le differenti vie di metabolizzazione ed escrezione. Per la zidovudina (200 mg ogni 8 ore) è stata riportata una diminuzione del 25 % dell'AUC quando somministrata in associazione con ritonavir (300 mg ogni 6 ore). La farmacocinetica di ritonavir rimane invariata.	- Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
- Zalcitabina e/o zidovudina (saquinavir non potenziato)	- saquinavir ↔ zalcitabina ↔ zidovudina ↔	
Didanosina 400 mg in dose singola (saquinavir/ritonavir 1.600/100 mg una volta al giorno)	AUC di saquinavir ↓ 30 % C <sub>max</sub> di saquinavir ↓ 25 % C <sub>min</sub> di saquinavir ↔	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una volta al giorno (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg due volte al giorno)	AUC di saquinavir ↓ 1 % C <sub>max</sub> di saquinavir ↓ 7 % C <sub>min</sub> di saquinavir ↔	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
<b>Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI)</b>		
- Delavirdina (saquinavir/ritonavir)	- Non è stata valutata l'interazione con Invirase/ritonavir.	
- Delavirdina (saquinavir non potenziato)	- AUC di saquinavir ↑ 348 %. Sono disponibili dati limitati relativi alla sicurezza e nessun dato di efficacia sull'uso di questa associazione. In un piccolo studio preliminare il rialzo degli enzimi epatocellulari si è osservato nel 13 % dei soggetti durante le prime settimane di delavirdina in associazione con saquinavir (6 % di grado 3 o 4).	- In caso di prescrizione di detta associazione è necessario monitorare frequentemente le variazioni a livello epatico.

Commento [A1]: Please be consistent in the table with all the points reported as bullet points or not.

**Chiave di lettura:** ↓ riduzione, ↑ aumento, ↔ invariato, ↑↑ marcatamente aumentato

<b>Medicinale per area terapeutica (dose di Invirase usata nello studio)</b>	<b>Interazione</b>	<b>Raccomandazioni sulla co-somministrazione</b>
Efavirenz 600 mg una volta al giorno (saquinavir/ritonavir 1.600/200 mg una volta al giorno, <i>q</i> saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg due volte al giorno, <i>q</i> saquinavir/ritonavir 1.200/100 mg una volta al giorno)	saquinavir ↔ efavirenz ↔	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
- Nevirapina (saquinavir/ritonavir)	- Non è stata valutata l'interazione con Invirase/ritonavir.	- Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
- Nevirapina (saquinavir non potenziato)	- AUC di saquinavir ↓ 24 % AUC di nevirapina ↔	
<b><i>Inibitori della proteasi dell'HIV (PI)</i></b>		
Atazanavir 300 mg una volta al giorno (saquinavir/ritonavir 1.600/100 mg una volta al giorno)	AUC di saquinavir ↑ 60 % C <sub>max</sub> di saquinavir ↑ 42 % AUC di ritonavir ↑ 41 % C <sub>max</sub> di ritonavir ↑ 34 % atazanavir ↔ Non sono disponibili dati clinici relativi alla associazione di saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg due volte al giorno e atazanavir.	Controindicato in associazione con Invirase/ritonavir a causa del potenziale rischio di aritmia cardiaca pericolosa per la vita (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).
Fosamprenavir 700 mg due volte al giorno (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg due volte al giorno)	AUC di saquinavir ↓ 15 % C <sub>max</sub> di saquinavir ↓ 9 % C <sub>min</sub> di saquinavir ↓ 24 % (rimasta al di sopra del limite prefissato per l'efficacia terapeutica)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per Invirase/ritonavir.
- Indinavir (saquinavir/ritonavir)	- Una bassa dose di ritonavir aumenta la concentrazione di indinavir.	Aumentate concentrazioni di indinavir possono provocare nefrolitiasi.
- Indinavir 800 mg tre volte al giorno (saquinavir 600-1.200 mg in singola dose)	- AUC di saquinavir ↑ 4,6-7,2 volte indinavir ↔ Non sono disponibili dati sulla sicurezza e sull'efficacia di questa associazione. Non sono state stabilite le dosi appropriate per questa associazione.	
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno (saquinavir 1.000 mg due volte al giorno in associazione con 2 or 3 NRTI)	saquinavir ↔ ritonavir ↓ (la sua efficacia come agente potenziante non è modificata). lopinavir ↔ (basandosi su un confronto storico con lopinavir non potenziato)	Controindicato in associazione con Invirase/ritonavir a causa del potenziale rischio di aritmia cardiaca pericolosa per la vita (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Commento [A2]: Please apply the same wording throughout the text.

<b>Medicinale per area terapeutica (dose di Inivirase usata nello studio)</b>	<b>Interazione</b>	<b>Raccomandazioni sulla co-somministrazione</b>
- Nelfinavir 1250 mg due volte al giorno (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg due volte al giorno)	- AUC di saquinavir ↑ 13% (90% IC: 27↓ - 74↑) C <sub>max</sub> di saquinavir ↑ 9% (90% IC: 27↓ - 61↑) AUC di nelfinavir ↓ 6% (90% IC: 28↓ - 22↑) C <sub>max</sub> di nelfinavir ↓ 5% (90% IC: 23↓ - 16↑)	- Associazione non raccomandata.
- Nelfinavir 750 mg tre volte al giorno (saquinavir non potenziato 1.200 mg tre volte al giorno)	- AUC di saquinavir ↑ 392 % C <sub>max</sub> di saquinavir ↑ 179 % AUC di nelfinavir ↑ 18 % C <sub>max</sub> di nelfinavir ↔	- Una quadruplica terapia comprendente saquinavir capsule molli e nelfinavir in associazione con due inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa ha dato una risposta più durevole (prolungamento del tempo di recidiva virologica) della triplice terapia con ciascun singolo inibitore della proteasi. La contemporanea somministrazione di nelfinavir e saquinavir capsule molli ha determinato un moderato aumento dell'incidenza di diarrea.
Ritonavir 100 mg due volte al giorno (saquinavir 1.000 mg due volte al giorno)	saquinavir ↑ ritonavir ↔ In pazienti con infezione da HIV, Inivirase o saquinavir capsule molli in associazione con ritonavir alle dosi di 1.000/100 mg due volte al giorno forniscono una esposizione sistemica a saquinavir nelle 24 ore simile o superiore a quella ottenuta con saquinavir capsule molli 1.200 mg tre volte al giorno (vedere paragrafo 5.2).	Questo è il regime di associazione approvato. Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose.
Tipranavir/ritonavir (saquinavir/ritonavir)	C <sub>min</sub> di saquinavir ↓ 78 % Terapia di associazione con un inibitore della proteasi doppiamente potenziato in pazienti adulti HIV positivi precedentemente esposti a trattamento multiplo.	La somministrazione concomitante di tipranavir, somministrato contemporaneamente con basse dosi di ritonavir, con saquinavir/ritonavir, non è raccomandata. Se tale associazione fosse considerata necessaria, si raccomanda fortemente il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di saquinavir.
<b><i>Inibitore della fusione dell'HIV</i></b>		
Enfuvirtide (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg due volte al giorno)	saquinavir ↔ enfuvirtide ↔ Non è stata osservata alcuna interazione clinicamente significativa.	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

<b>Medicinale per area terapeutica (dose di Invirase usata nello studio)</b>	<b>Interazione</b>	<b>Raccomandazioni sulla co-somministrazione</b>
<b><u>Altri medicinali</u></b>		
<b><i>Antiarritmici</i></b>		
Bepiridil Lidocaina (sistemica) Chinidina Idrochinidina (saquinavir/ritonavir)	Le concentrazioni di bepridil, lidocaina sistemica, chinidina o idrochinidina possono essere aumentate quando vengono somministrati in concomitanza con Invirase/ritonavir.	Controindicati in associazione con Invirase/ritonavir dato il potenziale rischio di aritmia cardiaca pericolosa per la vita (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).
Amiodarone flecainide propafenone (saquinavir/ritonavir)	Le concentrazioni di amiodarone, flecainide e propafenone possono essere aumentate quando vengono somministrati in concomitanza con Invirase/ritonavir.	Controindicati in associazione con saquinavir/ritonavir dato il potenziale rischio di aritmia cardiaca pericolosa per la vita (vedere paragrafo 4.3).
Dofetilide (saquinavir/ritonavir)	Sebbene non siano stati effettuati studi specifici, la co-somministrazione di Invirase/ritonavir con farmaci che sono metabolizzati principalmente dal CYP3A4 può determinare elevate concentrazioni plasmatiche di questi prodotti medicinali.	Controindicati in associazione con Invirase/ritonavir dato il potenziale rischio di aritmia cardiaca pericolosa per la vita (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).
Ibutilide Sotalolo (saquinavir/ritonavir)		Controindicati in associazione con Invirase/ritonavir a causa del potenziale rischio di aritmia cardiaca pericolosa per la vita (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).
<b><i>Anticoagulanti</i></b>		
Warfarin (saquinavir/ritonavir)	Le concentrazioni di warfarin possono essere influenzate.	Si consiglia di controllare l'INR (International Normalised Ratio).
<b><i>Anticonvulsivanti</i></b>		
- Carbamazepina Fenobarbitale Fenitoina (saquinavir/ritonavir)	- Non è stata studiata l'interazione con Invirase/ritonavir.	
- Carbamazepina Fenobarbitale Fenitoina (saquinavir non potenziato)	- Questi medicinali indurranno CYP3A4 e potranno quindi diminuire le concentrazioni di saquinavir.	
<b><i>Antidepressivi</i></b>		
Antidepressivi triciclici (ad es. amitriptilina, imipramina) (saquinavir/ritonavir)	Invirase/ritonavir può aumentare le concentrazioni di antidepressivi triciclici.	Controindicati in associazione con saquinavir/ritonavir dato il potenziale rischio di aritmia cardiaca pericolosa per la vita (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Commento [A3]: Please use plural when needed throughout the table.

<b>Medicinale per area terapeutica (dose di Invirase usata nello studio)</b>	<b>Interazione</b>	<b>Raccomandazioni sulla co-somministrazione</b>
- Nefazodone (saquinavir/ritonavir)	- Non è stata valutata l'interazione con Invirase/ritonavir.	
- Nefazodone (saquinavir non potenziato)	- Nefazodone inibisce CYP3A4. Le concentrazioni di saquinavir possono aumentare.	- Associazione non raccomandata.
Trazodone (ritonavir)	Le concentrazioni plasmatiche di trazodone possono aumentare. Sono stati osservati eventi avversi quali nausea, vertigini, ipotensione e sincope a seguito della co-somministrazione di trazodone e ritonavir.	Controindicati in associazione con saquinavir/ritonavir dato il potenziale rischio di aritmia cardiaca pericolosa per la vita (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).
<b>Antistaminici</b>		
Terfenadina Astemizolo (saquinavir/ritonavir)	AUC di terfenadina ↑, associata ad un prolungamento degli intervalli QTc. E' probabile una interazione con astemizolo.	Terfenadina e astemizolo sono controindicati con saquinavir potenziato o non potenziato (vedere paragrafo 4.3).
Mizolastina (saquinavir/ritonavir)		Controindicato in associazione con Invirase/ritonavir a causa del potenziale rischio di aritmia cardiaca pericolosa per la vita (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).
<b>Anti-infettivi</b>		
- Claritromicina (saquinavir/ritonavir)	- Non è stata valutata l'interazione con Invirase/ritonavir.	
- Claritromicina 500 mg due volte al giorno (saquinavir non potenziato 1.200 mg tre volte al giorno)	- AUC di saquinavir ↑ 177 % C <sub>max</sub> di saquinavir ↑ 187 % AUC di claritromicina ↑ 40 % C <sub>max</sub> di claritromicina ↑ 40 %	- Controindicati in associazione con saquinavir/ritonavir dato il potenziale rischio di aritmia cardiaca pericolosa per la vita (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).
- Eritromicina (saquinavir/ritonavir)	- Non è stata valutata l'interazione con Invirase/ritonavir.	- Controindicato in associazione con Invirase/ritonavir a causa del potenziale rischio di aritmia cardiaca pericolosa per la vita (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)..
Eritromicina 250 mg quattro volte al giorno (saquinavir non potenziato (1.200 mg tre volte al giorno)	- AUC di saquinavir ↑ 99 % C <sub>max</sub> di saquinavir ↑ 106 %	- Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
- Antibiotici streptograminici (saquinavir/ritonavir)	- Non è stata valutata l'interazione con Invirase/ritonavir.	
- Antibiotici streptograminici (saquinavir non potenziato)	- Antibiotici streptograminici quali chinupristina/dalfopristina inibiscono CYP3A4. Le concentrazioni di saquinavir possono essere aumentate.	- Si raccomanda il monitoraggio della tossicità di saquinavir.

<b>Medicinale per area terapeutica (dose di Invirase usata nello studio)</b>	<b>Interazione</b>	<b>Raccomandazioni sulla co-somministrazione</b>
- Alofantrina Pentamidina Sparfloxacina (saquinavir/ritonavir)	-	- Controindicato in associazione con Invirase/ritonavir a causa del potenziale rischio di aritmia cardiaca pericolosa per la vita (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).
<b>Antifungini</b>		
Ketoconazolo 200 mg una volta al giorno (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg due volte al giorno)	AUC di saquinavir ↔ C <sub>max</sub> di saquinavir ↔ AUC di ritonavir ↔ C <sub>max</sub> di ritonavir ↔ AUC di ketoconazolo ↑ 168 % (90% IC 146 %-193 %) C <sub>max</sub> di ketoconazolo ↑ 45 % (90 % IC 32 %-59 %)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose quando saquinavir/ritonavir è usato in associazione con ketoconazolo ≤ 200 mg al giorno. Alte dosi di ketoconazolo (> 200 mg al giorno) non sono raccomandate.
- Itraconazolo (saquinavir/ritonavir)	- Non è stata valutata l'interazione con Invirase/ritonavir.	
- Itraconazolo (saquinavir non potenziato)	- L'itraconazolo è un inibitore moderatamente potente dell'isoenzima CYP3A4. E' possibile un'interazione.	E' raccomandato il monitoraggio della tossicità di saquinavir.
Fluconazolo/miconazolo (saquinavir/ritonavir)	Non è stata studiata l'interazione con Invirase/ritonavir.	
<b>Antimicobatterici</b>		
Rifampicina 600 mg una volta al giorno (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg due volte al giorno)	In uno studio clinico 11 su 17 volontari sani (65 %) hanno sviluppato tossicità epatocellulare severa con aumento delle transaminasi fino a più di 20 volte il limite superiore della norma dopo 1 - 5 giorni di co-somministrazione.	La rifampicina è controindicata in associazione con Invirase/ritonavir (vedere paragrafo 4.3).
Rifabutina 150 mg ogni 3 giorni (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg due volte al giorno)	Saquinavir AUC <sub>0-12</sub> ↓ 13% (90% IC: 31↓ - 9↑) Saquinavir C <sub>max</sub> ↓ 15% (90% IC: 32↓ - 7↑) Ritonavir AUC <sub>0-12</sub> ↔ (90% IC: 10↓ - 9↑) Ritonavir C <sub>max</sub> ↔ (90% IC: 8↓ - 7↑)  Parte attiva della rifabutina* AUC <sub>0-72</sub> ↑ 134% (90% IC 109%-162%) Parte attiva della rifabutina* C <sub>max</sub> ↑ 130% (90% IC 98%-167%) Rifabutina AUC <sub>0-72</sub> ↑ 53% (90% IC 36%-73%) Rifabutina C <sub>max</sub> ↑ 86% (90% IC 57%-119%)	Non è richiesto alcun aggiustamento posologico di saquinavir/ritonavir 1000/100 mg due volte al giorno se Invirase potenziato con ritonavir è somministrato in combinazione con la rifabutina.

Medicinale per area terapeutica (dose di Invirase usata nello studio)	Interazione	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
Rifabutina 150 mg ogni 4 giorni (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg due volte al giorno)	<p>*Somma della rifabutina e del metabolita 25-O-desacetil rifabutina</p> <hr/> <p>Parte attiva della rifabutina*  AUC<sub>0-96</sub> ↑ 60%  (90% IC 43%-79%)  Parte attiva della rifabutina*  C<sub>max</sub> ↑ 111%  (90% IC 75%-153%)  Rifabutina AUC<sub>0-96</sub> ↔  (90% IC 10↓ - 13↑)  Rifabutina C<sub>max</sub> ↑ 68%  (90% IC 38%-105%)</p> <p>*Somma della rifabutina e del metabolita 25-O-desacetil rifabutina</p>	<p>La dose raccomandata di rifabutina è 150 mg due volte alla settimana in giorni prestabiliti (ad esempio lunedì e giovedì), con la dose Invirase/ritonavir non modificata (1000/100 mg due volte al giorno).</p> <p>Si raccomanda il monitoraggio della neutropenia e degli enzimi epatici. La diminuzione della dose di rifabutina a 150 mg ogni quattro giorni potrebbe essere giustificata in caso di neutropenia marcata.</p>
<b>Benzodiazepine</b>		
Midazolam 7,5 mg in dose singola (orale) (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg due volte al giorno)	<p>AUC di midazolam ↑ 12,4 volte  C<sub>max</sub> di midazolam ↑ 4,3 volte  t<sub>1/2</sub> di midazolam ↑ 4,7 - 14,9 ore.  Non sono disponibili dati sull'uso concomitante di saquinavir potenziato con ritonavir e midazolam endovena. Studi con altri modulatori di CYP3A e midazolam e.v. suggeriscono un possibile aumento di 3-4 volte dei livelli plasmatici di midazolam.</p>	<p>La somministrazione contemporanea di Invirase/ritonavir e midazolam somministrato per via orale è controindicata (vedere paragrafo 4.3). Deve essere usata cautela nella somministrazione contemporanea di Invirase e midazolam per via parenterale.</p> <p>Se Invirase viene somministrato contemporaneamente a midazolam per via parenterale, ciò deve essere fatto in una unità di terapia intensiva o in un ambiente simile che assicuri un attento monitoraggio clinico e una gestione medica appropriata in caso di depressione respiratoria e/o sedazione prolungata. Occorre considerare un aggiustamento del dosaggio, specialmente se viene somministrata più di una singola dose di midazolam.</p>
Alprazolam Clorazepato Diazepam Flurazepam (saquinavir/ritonavir)	Le concentrazioni di questi medicinali possono essere aumentate quando vengono somministrati in concomitanza con Invirase/ritonavir.	Si richiede un attento monitoraggio dei pazienti in relazione agli effetti sedativi. Può essere richiesta una riduzione della dose della benzodiazepina.
Triazolam (saquinavir/ritonavir)	Le concentrazioni di triazolam possono essere aumentate quando il farmaco è somministrato in concomitanza a Invirase/ritonavir.	Controindicato in associazione e con saquinavir/ritonavir, dato il rischio di potenziale sedazione prolungata o aumentata e depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.3).

<b>Medicinale per area terapeutica (dose di Invirase usata nello studio)</b>	<b>Interazione</b>	<b>Raccomandazioni sulla co-somministrazione</b>
<b><i>Calcio-antagonisti</i></b>		
Felodipina, nifedipina, nicardipina, diltiazem, nimodipina, verapamil, amlodipina, nisoldipina, isradipina (saquinavir/ritonavir)	Le concentrazioni di questi medicinali possono essere aumentate quando somministrate in concomitanza con Invirase/ritonavir.	Si richiede cautela e si raccomanda il monitoraggio clinico dei pazienti.
<b><i>Corticosteroidi</i></b>		
- Desametasone (saquinavir/ritonavir) - Desametasone (saquinavir non potenziato)	- Non è stata studiata l'interazione con Invirase/ritonavir. - Il desametasone induce il citocromo CYP3A4 e può ridurre le concentrazioni di saquinavir.	- Usare con cautela. Saquinavir può essere meno efficace in pazienti che assumono desametasone.
Fluticasone propionato 50 mcg una volta al giorno, intranasale (ritonavir 100 mg due volte al giorno)	Fluticasone propionato ↑ Cortisolo intrinseco ↓ 86 % (90 % IC 82 %-89 %) E' possibile riscontrare maggiori effetti quando fluticasone propionato viene inalato. In pazienti in trattamento con ritonavir e fluticasone propionato somministrato per via inalatoria o intranasale sono stati segnalati effetti sistemici da corticosteroidi, incluse la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica; questo potrebbe accadere anche con altri corticosteroidi metabolizzati attraverso la via P450 3A, ad esempio con budesonide.  Sono ancora sconosciuti gli effetti di una esposizione sistemica elevata a fluticasone sui livelli plasmatici di ritonavir.	Non è raccomandata la somministrazione concomitante di saquinavir potenziato e fluticasone propionato o altri corticosteroidi metabolizzati attraverso la via P450 3A (ad esempio la budesonide), a meno che il potenziale beneficio derivante dalla terapia sia superiore al rischio di effetti sistemici da corticosteroidi (vedere paragrafo 4.4). Si deve considerare una riduzione del dosaggio del glucocorticoide con un attento monitoraggio degli effetti locali e sistemici o la sostituzione del glucocorticoide con un altro che non sia un substrato del CYP3A4 (ad es. beclometasone). in caso di sospensione del glucocorticoide, la riduzione progressiva del dosaggio dovrà essere effettuata in un periodo di tempo più lungo.
<b><u>Medicinali che sono substrati della glicoproteina P</u></b>		
<b><i>Glicosidi digitalici</i></b>		
Digossina 0,5 mg in singola dose (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg due volte al giorno)	AUC <sub>0-72</sub> della digossina ↑ 49 % C <sub>max</sub> della digossina ↑ 27 % I livelli della digossina possono variare nel tempo. Grandi incrementi di digossina possono essere previsti quando saquinavir/ritonavir viene introdotto in pazienti già in trattamento con digossina	Deve essere usata cautela quando Invirase/ritonavir e digossina sono somministrati contemporaneamente. La concentrazione sierica della digossina deve essere monitorata e, se necessario, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di digossina.

<b>Medicinale per area terapeutica (dose di Invirase usata nello studio)</b>	<b>Interazione</b>	<b>Raccomandazioni sulla co-somministrazione</b>
<b>Antagonisti dei recettori istaminici H<sub>2</sub></b>		
- Ranitidina (saquinavir/ritonavir)	- Non è stata valutata l'interazione con Invirase/ritonavir.	- Tale aumento non è considerato clinicamente rilevante. Non è pertanto raccomandato alcun aggiustamento della dose di saquinavir.
- Ranitidina (saquinavir non potenziato)	- AUC di saquinavir ↑ 67 %	
<b>Inibitori della HMG-CoA reduttasi</b>		
Pravastatina Fluvastatina (saquinavir/ritonavir)	Interazione non studiata. Il metabolismo della pravastatina e della fluvastatina non dipende dal CYP3A4. Non può essere esclusa l'interazione attraverso gli effetti sulle proteine di trasporto.	Interazione sconosciuta. Se non è disponibile alcun trattamento alternativo, utilizzare con accurato monitoraggio.
Simvastatina Lovastatina (saquinavir/ritonavir)	simvastatina ↑↑ lovastatina ↑↑ Le concentrazioni plasmatiche sono altamente dipendenti dal metabolismo del citocromo CYP3A4.	L'aumento delle concentrazioni di simvastatina e lovastatina è stato associato a rhabdmiolisi. Questi medicinali sono controindicati per l'impiego con Invirase/ritonavir (vedere paragrafo 4.3).
Atorvastatina (saquinavir/ritonavir)	L'atorvastatina è meno dipendente dal citocromo CYP3A4 per il proprio metabolismo.	Se usata con Invirase/ritonavir, si deve somministrare la dose minima possibile di atorvastatina e il paziente deve essere accuratamente monitorato per identificare segni/sintomi di miopatia (debolezza muscolare, dolore muscolare, aumento della creatininasia plasmatica).
<b>Immunosoppressori</b>		
Ciclosporina Tacrolimo Rapamicina (saquinavir/ritonavir)	Le concentrazioni di questi medicinali aumentano diverse volte quando somministrati in concomitanza con Invirase/ritonavir.	È necessario un attento monitoraggio terapeutico per gli immunosoppressori quando si somministrano in concomitanza con Invirase/ritonavir.
<b>Analgesici narcotici</b>		
Metadone 60-120 mg una volta al giorno (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg due volte al giorno)	AUC di metadone ↓ 19 % (90 % IC 9 % - 29 %) Nessuno dei 12 pazienti ha manifestato sintomi di astinenza.	Controindicato in associazione con Invirase/ritonavir a causa del potenziale rischio di aritmia cardiaca pericolosa per la vita (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).
<b>Neurolettici</b>		
Pimozide (saquinavir/ritonavir)	Le concentrazioni di pimozide possono essere incrementate quando viene somministrato in concomitanza con Invirase/ritonavir.	Dato il rischio potenziale di aritmia cardiaca pericolosa per la vita, Invirase/ritonavir è controindicato in associazione con pimozide (vedere paragrafo 4.3).

<b>Medicinale per area terapeutica (dose di Invirase usata nello studio)</b>	<b>Interazione</b>	<b>Raccomandazioni sulla co-somministrazione</b>
Clozapina Aloperidolo Mesoridazina Fenotiazina Sertindolo Sultopride Tioridazina Ziprasidone (saquinavir/ritonavir)		Controindicato in associazione con Invirase/ritonavir a causa del potenziale rischio di aritmia cardiaca pericolosa per la vita (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).
<b>Contraccettivi orali</b>		
Etinilestradiolo (saquinavir/ritonavir)	La concentrazione di etinilestradiolo può essere diminuita se viene somministrato in concomitanza con Invirase/ritonavir.	Devono essere usate misure contraccettive alternative o supplementari quando si somministrano in concomitanza contraccettivi orali a base di estrogeni.
<b>Inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5)</b>		
- Sildenafil (saquinavir/ritonavir) - Sildenafil 100 mg (singola dose) (saquinavir non potenziato 1.200 mg tre volte al giorno)	- Non è stata studiata l'interazione con Invirase/ritonavir - saquinavir ↔ C <sub>max</sub> di sildenafil ↑ 140 % AUC di sildenafil ↑ 210 % - sildenafil è un substrato del CYP3A4.	- Controindicato in associazione con Invirase/ritonavir a causa del potenziale rischio di aritmia cardiaca pericolosa per la vita (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).
Vardenafil (saquinavir/ritonavir)	Le concentrazioni di vardenafil possono essere incrementate quando somministrato in concomitanza con Invirase/ritonavir.	Controindicato in associazione con Invirase/ritonavir a causa del potenziale rischio di aritmia cardiaca pericolosa per la vita (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).
Tadalafil (saquinavir/ritonavir)	Le concentrazioni di tadalafil possono essere incrementate quando somministrato in concomitanza con Invirase/ritonavir.	Controindicato in associazione con Invirase/ritonavir a causa del potenziale rischio di aritmia cardiaca pericolosa per la vita (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).
<b>Inibitori della pompa protonica</b>		
Omeprazolo 40 mg una volta al giorno (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg due volte al giorno)	AUC di saquinavir ↑ 82 % (90 % IC 44-131 %) C <sub>max</sub> di saquinavir ↑ 75 % (90 % IC 38-123 %) ritonavir ↔	Associazione non raccomandata.
Altri inibitori della pompa protonica (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg due volte al giorno)	Non sono disponibili dati sulla somministrazione concomitante di Invirase/ritonavir e altri inibitori della pompa protonica.	Associazione non raccomandata.
<b>Altri</b>		
Alcaloidi della segale cornuta (e.g. ergotamina, diidroergotamina,	Invirase/ritonavir può incrementare l'esposizione agli alcaloidi della segale e, conseguentemente,	È controindicato l'uso concomitante di Invirase/ritonavir e degli alcaloidi della segale cornuta (vedere

<b>Medicinale per area terapeutica (dose di Invirase usata nello studio)</b>	<b>Interazione</b>	<b>Raccomandazioni sulla co-somministrazione</b>
ergonovina e metilergonovina) (saquinavir/ritonavir)	aumentare la possibilità che si abbia ergotismo acuto.	paragrafo 4.3).
- Succo di pompelmo (saquinavir/ritonavir) - Succo di pompelmo (singola dose) (saquinavir non boosterato)	- Non è stata studiata l'interazione con Invirase/ritonavir. - saquinavir ↑ 50 % (succo di pompelmo normale) - saquinavir ↑ 100 % (succo di pompelmo a doppia concentrazione)	- Tale incremento non è ritenuto clinicamente rilevante. Non è richiesto aggiustamento della dose.
- Capsule di aglio (saquinavir/ritonavir) - Capsule di aglio (dose equivalente a circa due spicchi di aglio da 4 g al giorno) (saquinavir non potenziato 1.200 mg tre volte al giorno)	- Non è stata studiata l'interazione con Invirase/ritonavir. - AUC di saquinavir ↓ 51 % C <sub>trough</sub> di saquinavir ↓ 49 % (8 ore dopo l'assunzione) C <sub>max</sub> di saquinavir ↓ 54 %.	- I pazienti in trattamento con saquinavir non devono assumere aglio in capsule dato il rischio di diminuzione delle concentrazioni plasmatiche e di una riduzione della risposta virologica, e la possibile resistenza ad uno o più componenti del regime antiretrovirale.
- Erba di San Giovanni (saquinavir/ritonavir) - Erba di San Giovanni (saquinavir non potenziato)	- Non è stata studiata l'interazione con Invirase/ritonavir - I livelli plasmatici di saquinavir possono essere ridotti dall'uso concomitante di preparati fitoterapici a base di erba di S. Giovanni ( <i>Hypericum perforatum</i> ). Questo perché l'erba di S. Giovanni ha un effetto di induzione sugli enzimi che metabolizzano il medicinale e/o sulle proteine di trasporto.	- I preparati fitoterapici contenenti l'erba di S. Giovanni non devono essere usati in concomitanza con Invirase. Se un paziente sta già assumendo l'erba di San Giovanni, interrompere l'assunzione dell'erba di San Giovanni, controllare la carica virale e, se possibile, i livelli di saquinavir. I livelli di saquinavir possono aumentare dopo l'interruzione dell'assunzione dell'erba di S. Giovanni e può essere necessario aggiustare la dose di saquinavir. L'effetto d'induzione dell'erba di S. Giovanni può continuare per almeno 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento.

Medicinale per area terapeutica (dose di Invirase usata nello studio)	Interazione	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
<b><i>Altre interazioni potenziali</i></b> <b><i>Medicinali che sono substrati di CYP3A4</i></b>		
Ad es. dapstone, disopiramide, chinino, fentanile e alfentanile (saquinavir non potenziato)	Per quanto non siano stati svolti studi specifici, la somministrazione concomitante di Invirase/ritonavir con medicinali che sono principalmente metabolizzati dalla via del CYP3A4 può determinare elevate concentrazioni plasmatiche di questi medicinali.	Controindicati in associazione con saquinavir/ritonavir dato il potenziale rischio di aritmia cardiaca pericolosa per la vita (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).
<b><i>Prodotti medicinali gastroenterologici</i></b>		
Metoclopramide	Non è noto se medicinali che riducono il tempo di transito intestinale possano determinare ridotte concentrazioni plasmatiche di saquinavir.	
Cisapride (saquinavir/ritonavir)	Sebbene non siano stati effettuati studi specifici, la co-somministrazione di Invirase/ritonavir con farmaci che sono metabolizzati principalmente dal CYP3A4 può determinare elevate concentrazioni plasmatiche di questi prodotti medicinali.	Controindicati in associazione con saquinavir/ritonavir dato il potenziale rischio di aritmia cardiaca pericolosa per la vita (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).
Difemanil (saquinavir/ritonavir)		Controindicati in associazione con saquinavir/ritonavir dato il potenziale rischio di aritmia cardiaca pericolosa per la vita (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).
<b><i>Vasodilatatori (periferici)</i></b>		
Vincamina i.v.		Controindicato in associazione con Invirase/ritonavir a causa del potenziale rischio di aritmia cardiaca pericolosa per la vita (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

**Gravidanza:** la valutazione dei dati sperimentali negli animali non indica effetti dannosi diretti o indiretti nei confronti dello sviluppo dell'embrione o del feto, dell'andamento della gravidanza e dello sviluppo peri e post-natale. Sono limitate le esperienze cliniche nelle donne in stato di gravidanza. Nelle donne in stato di gravidanza che sono state trattate con saquinavir in associazione con altri agenti antiretrovirali sono stati riportati raramente malformazioni congenite, difetti alla nascita ed altri disordini (senza una malformazione congenita). Tuttavia, i dati finora disponibili sono insufficienti e non identificano rischi specifici per il feto. Saquinavir deve essere usato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio potenziale per il feto (vedere paragrafo 5.3).

**Allattamento:** non esistono dati di laboratorio, su animali o sull'uomo, che valutino la secrezione di saquinavir nel latte materno. Le possibili reazioni avverse a saquinavir nei bambini allattati non possono

essere valutate e, pertanto, l'allattamento deve essere interrotto prima di assumere saquinavir. Si raccomanda alle donne con infezione da HIV di non allattare in alcun caso i propri figli, per evitare la trasmissione dell'HIV.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Invirase altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Durante il trattamento con Invirase sono stati riportati capogiri e affaticamento. Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

I seguenti eventi avversi con almeno una possibile relazione con saquinavir potenziato con ritonavir (quindi le reazioni avverse), sono stati quelli riportati più frequentemente: nausea, diarrea, astenia, vomito, flatulenza e dolore addominale.

Per raccomandazioni complete su aggiustamenti del dosaggio e reazioni avverse farmaco-associate per ritonavir ed altri medicinali utilizzati in associazione con saquinavir, i medici devono fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ciascuno di questi medicinali.

All'interno di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

#### Reazioni avverse da studi clinici dove saquinavir è stato potenziato con ritonavir

Dati limitati sono disponibili da due studi nei quali è stata valutata la sicurezza di saquinavir capsule molli (1.000 mg due volte al giorno) utilizzato in associazione con una bassa dose di ritonavir (100 mg due volte al giorno) per almeno 48 settimane in 311 pazienti. Le reazioni avverse in questi due studi registrativi sono riassunte nella Tabella 2. La lista include anche marcate anomalie di laboratorio che sono state osservate con saquinavir capsule molli in associazione con ritonavir (a 48 settimane).

Tabella 2: Incidenza delle reazioni avverse e marcate anomalie di laboratorio dallo studio MaxCmin1 e MaxCmin2. (molto comuni (≥ 10 %), comuni (≥ 1 % e < 10 %))

<b>Sistema corporeo</b> <b>Frequenza dell'evento</b>	<b>Reazioni avverse</b>	
	<b>Grado 3 e 4</b>	<b>Tutti i gradi</b>
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i> Comuni	Anemia	Anemia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i> Comuni		Ipersensibilità
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i> Comuni	Diabete mellito	Diabete mellito, anoressia, aumento dell'appetito
<i>Disturbi psichiatrici</i> Comuni		Diminuzione della libido, disturbi del sonno
<i>Patologie del sistema nervoso</i> Comuni		Parestesie, neuropatia periferica, stordimento, disgeusia, cefalea
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i> Comuni		Dispnea



- Patologie vascolari: sono stati riportati casi di aumento di episodi emorragici, comprendenti ematomi cutanei ed ematomi spontanei, in pazienti affetti da emofilia di tipo A e B trattati con inibitori della proteasi (vedere paragrafo 4.4).
- Patologie epatobiliari: epatite.
- Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e del tessuto osseo: sono stati riportati aumenti della CPK, mialgia, miosite e, raramente, rabdomiolisi con gli inibitori della proteasi, in particolare in associazione con analoghi nucleosidici. Casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di associazione (CART). La frequenza di tali casi è sconosciuta (vedere paragrafo 4.4).
- Patologie renali e urinarie: anomalie della funzionalità renale.
- In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di associazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali (vedere paragrafo 4.4).

#### 4.9 Sovradosaggio

L'esperienza in caso di sovradosaggio di saquinavir è limitata. Se il sovradosaggio acuto o cronico di saquinavir da solo non ha comportato complicanze maggiori, in associazione con altri inibitori della proteasi si sono osservati sintomi e segni da sovradosaggio quali astenia generalizzata, affaticamento, diarrea, nausea, vomito, caduta dei capelli, secchezza delle fauci, iponatriemie, perdita di peso e ipotensione ortostatica. Non esiste uno specifico antidoto in caso di sovradosaggio di saquinavir. Il trattamento del sovradosaggio di saquinavir deve avvenire tramite misure di supporto generali, che comprendono il monitoraggio dei segni vitali e l'ECG, e l'osservazione dello stato clinico del paziente. Se necessario, può essere considerata la prevenzione dell'ulteriore assorbimento. Dal momento che saquinavir è altamente legato alle proteine plasmatiche, è improbabile che la dialisi sia efficace nell'eliminazione significativa della sostanza attiva.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agente antivirale, codice ATC: J05AE01

**Meccanismo d'azione:** la proteasi dell'HIV è un enzima virale essenziale richiesto per lo specifico clivaggio delle poliproteine virali Gag e Gag-Pol. Saquinavir inibisce selettivamente la proteasi dell'HIV, prevenendo di conseguenza la creazione di particelle virali mature in grado di provocare infezione.

**Prolungamento degli intervalli QT e PR sull'elettrocardiogramma:** gli effetti della dose terapeutica (1000/100 mg due volte al giorno) e della dose sovra-terapeutica (1500/100 mg due volte al giorno) di Inivirase/ritonavir sull'intervallo QT sono stati valutati in uno studio crossover a 4 bracci, in doppio cieco, controllato con placebo e con principio attivo (moxifloxacina 400 mg), condotto su volontari sani di entrambi i sessi di età compresa tra i 18 e i 55 anni (N=59). Al giorno 3, sono state eseguite valutazioni ECG nell'arco di un periodo di 20 ore. È stato scelto come momento di valutazione il giorno 3 perché da uno studio precedente di farmacocinetica a dosi multiple, della durata di 14 giorni, l'esposizione farmacocinetica era risultata massima in quel giorno. Al Giorno 3 di studio i valori medi di  $C_{max}$  risultavano essere superiori di circa 3 e 4 volte, rispettivamente con la dose terapeutica e quella sovra-terapeutica, rispetto al valore di  $C_{max}$  medio osservato allo stato stazionario con la dose terapeutica somministrata ai pazienti HIV positivi. Al giorno 3, il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% (test a una coda) della massima differenza media del QTcS (intervallo QT corretto per frequenza cardiaca, specifico dello studio) pre-dose corretto al basale tra i bracci del principio attivo e quello del placebo era > 10 msec per i due gruppi di trattamento con Inivirase potenziato con ritonavir (vedere risultati in Tabella 3). Mentre la dose sovra-terapeutica di

Invirase/ritonavir sembra avere un effetto maggiore sull'intervallo QT rispetto alla dose terapeutica di Invirase/ritonavir, non è certo che il massimo effetto venga osservato per entrambe le dosi. Nel braccio terapeutico e sovra-terapeutico, rispettivamente l'11% ed il 18% dei soggetti ha presentato un QTcS compreso tra 450 e 480 msec. Nello studio non si è osservato alcun prolungamento del QT > 500 msec o torsioni di punta (torsade de pointes) (vedere anche paragrafo 4.4).

Tabella 3: media massima di ddQTcS<sup>†</sup> (msec) al giorno 3 per dosi di Invirase/ritonavir terapeutica e sovraterapeutica e per il controllo con principio attivo moxifloxacina in volontari sani

Trattamento	Tempo dopo la somministrazione del farmaco	Media ddQTcS	Errore standard	Limite superiore dell'IC al 95% di ddQTcS
Invirase/ritonavir 1000/100 mg BID	12 ore	18,86	1,91	22,01
Invirase/ritonavir 1500/100 mg BID	20 ore	30,22	1,91	33,36
Moxifloxacina <sup>^</sup>	4 ore	12,18	1,93	15,36

<sup>†</sup> Differenza derivata del QTcS pre-dose corretto al basale tra i bracci di trattamento con principio attivo e con placebo

<sup>^</sup> 400 mg sono stati somministrati solo il giorno 3

Nota: il QTcS in questo studio era QT/RR<sup>0,319</sup> per gli uomini e QT/RR<sup>0,337</sup> per le donne, che sono valori simili alle correzioni di Fridericia (QTcF=QT/RR<sup>0,333</sup>).

In questo studio, al giorno 3 è stato anche osservato un prolungamento dell'intervallo PR > 200 msec rispettivamente nel 40% e nel 47% dei soggetti trattati con Invirase/ritonavir 1000/100 mg due volte al giorno e 1500/100 mg due volte al giorno. Allungamenti dell'intervallo PR > 200 msec sono stati osservati nel 3% dei soggetti nel gruppo con controllo attivo (moxifloxacina) e nel 5% nel braccio placebo. Le massime variazioni medie dell'intervallo PR rispetto ai valori basali pre-dose sono state rispettivamente di 25 msec e 34 msec nei due gruppi di trattamento con Invirase potenziato con ritonavir, 1000/100 mg due volte al giorno e 1500/100 mg due volte al giorno (vedere anche paragrafo 4.4).

Eventi di sincope/presincope si sono verificati a frequenze più elevate rispetto a quanto atteso e si sono osservati più frequentemente in corso di trattamento con saquinavir (11 su 13). La rilevanza clinica dei risultati di questo studio condotto su volontari sani per l'impiego di Invirase/ritonavir in pazienti HIV positivi non è chiara, tuttavia si devono evitare dosi di Invirase/ritonavir superiori a 1000/100 mg due volte al giorno.

**Attività antivirale in vitro:** saquinavir dimostra la propria attività antivirale contro un pannello di ceppi virali di laboratorio e isolati clinici dell'HIV-1 con valori tipici di EC<sub>50</sub> e di EC<sub>90</sub> nell'intervallo di 1-10 nM e di 5-50 nM rispettivamente, senza alcuna apparente differenza tra i cluster virali del sottotipo B e del sottotipo non-B. La EC<sub>50</sub> sierica (50% del siero umano) modificata corrispondente varia da 25 a 250 nM. Gli isolati clinici di HIV-2 hanno dimostrato valori di EC<sub>50</sub> nell'intervallo di 0,3-2,4 nM

## Resistenza

*Attività antivirale secondo il genotipo e il fenotipo basale:*

*I cut-off clinici genotipici e fenotipici in grado di predire l'efficacia clinica di saquinavir potenziato con ritonavir sono stati dedotti da analisi retrospettive degli studi clinici RESIST 1 e 2 e dall'analisi di una grande coorte ospedaliera (Marcelin et al 2007).*

*E' stato dimostrato che il fenotipo basale di saquinavir (cambio di sensibilità rispetto allo standard, PhenoSense Assay) è un fattore predittivo della risposta virologica. Si è visto che la risposta virologica in un*

*primo momento tende a diminuire quando la variabilità è superiore a 2,3 volte; mentre il beneficio virologico non è stato osservato quando la variabilità è superiore a 12 volte.*

*In Marcelin et al (2007) sono stati individuati nove codoni della proteasi (L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M) associati ad una diminuzione della risposta virologica a saquinavir/ritonavir (1000/100 mg due volte al giorno) in 138 pazienti naive a saquinavir. La presenza di 3 o più mutazioni è stata associata ad una ridotta risposta a saquinavir/ritonavir. La correlazione tra il numero di queste mutazioni di resistenza associata a saquinavir e la risposta virologica è stata confermata in uno studio clinico indipendente (RESIST 1 e 2) che ha coinvolto una popolazione di pazienti già esposta ad un più severo trattamento, incluso il 54% che aveva ricevuto in precedenza saquinavir (p=0,0133, vedere Tabella 4). La mutazione G48V, precedentemente identificata in vitro come un'evidenza di mutazione a saquinavir, era presente al basale nel virus di tre pazienti, nessuno dei quali ha risposto alla terapia.*

Tabella 4: Risposta virologica a saquinavir/ritonavir stratificata per il numero di mutazioni di resistenza associata a saquinavir al basale

Numero di mutazioni di resistenza associata a saquinavir al basale*	Marcelin et al (2007)		RESIST 1 & 2	
	Popolazione naive a saquinavir		Popolazione naive a saquinavir/Popolazione già trattata	
	N=138	Cambiamenti nell'HIV-1 RNA plasmatico basale a <u>12-20 settimane</u>	N=114	Cambiamenti nell'HIV-1 RNA plasmatico basale <u>alla settimana 4</u>
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

\* Mutazioni secondo il Punteggio di Mutazione di Saquinavir: L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M

#### **Risultati clinici derivanti da studi con pazienti naive e con pazienti già trattati con terapia antiretrovirale**

Nello studio MaxCmin1, si sono confrontate la sicurezza e l'efficacia di saquinavir capsule molli/ritonavir 1.000/100 mg due volte al giorno in associazione a 2 NRTI/inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) con quelle di indinavir/ritonavir 800/100 mg due volte al giorno in associazione a 2 NRTI/NNRTI in più di 300 soggetti (sia naive che già trattati con l'inibitore della proteasi). La associazione di saquinavir e

ritonavir ha mostrato un'attività virologica superiore rispetto al braccio indinavir e ritonavir quando il cambio del trattamento assegnato veniva contato come fallimento virologico.

Nello studio MaxCmin2, la sicurezza e l'efficacia di saquinavir capsule molli/ritonavir 1.000/100 mg due volte al giorno più 2 NRTI/NNRTI è stata confrontata con lopinavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno più 2 NRTI/NNRTI in 324 soggetti (sia naive che già trattati con l'inibitore della proteasi). Nessuno dei soggetti nel braccio lopinavir/ritonavir era stato esposto a lopinavir prima della randomizzazione, mentre 16 soggetti nel braccio saquinavir/ritonavir erano stati precedentemente esposti a saquinavir.

Tabella 5: Caratteristiche demografiche di MaxCmin1 e di MaxCmin2<sup>†</sup>

	<b>MaxCmin1</b>		<b>MaxCmin2</b>	
	<b>SQV/r</b> <b>N=148</b>	<b>IDV/r</b> <b>N=158</b>	<b>SQV/r</b> <b>N=161</b>	<b>LPV/r</b> <b>N=163</b>
Sesso				
Maschio	82 %	74 %	81 %	76 %
Razza (Bianco/Nero/Asiatico) %	86/9/1	82/12/4	75/19/1	74/19/2
Età, mediana, anni	39	40	40	40
Categoria C CDC (%)	32%	28%	32%	31%
Naive agli antiretrovirali (%)	28%	22%	31%	34%
Naive ai PI (%)	41%	38%	48%	48%
Mediana dell'HIV-1 RNA al basale, log <sub>10</sub> copie/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)
Mediana della conta delle cellule CD4 <sup>+</sup> al basale, cellule/mm <sup>3</sup> (IQR)	272 (135-420)	280 (139-453)	241 (86-400)	239 (95-420)

<sup>†</sup> = dati tratti dal rapporto dello studio clinico

Tabella 6: Risultati alla settimana 48 di MaxCmin1 e di MaxCmin2<sup>†</sup>

<b>Risultati</b>	<b>MaxCmin1</b>		<b>MaxCmin2</b>	
	<b>SQV/r</b>	<b>IDV/r</b>	<b>SQV/r</b>	<b>LPV/r</b>
Trattamenti assegnati intrapresi, n (%)	148 (94 %)	158 (99 %)	161 (94 %)	163 (98 %)
Trattamenti assegnati sospesi, n (%)	40 (27 %)	64 (41 %)	48 (30 %)	23 (14 %)
	P=0,01		P=0,001	
Fallimento virologico ITT/e* <sup>#</sup>	36/148 (24 %)	41/158 (26 %)	53/161 (33 %)	29/163 (18 %)
	P=0,76		P=0,002	
Percentuale con VL < 50 copie/ml alla settimana 48, ITT/e <sup>#</sup>	97/144 (67 %)	106/154 (69 %)	90/158 (57 %)	106/162 (65 %)
	P >0,05 <sup>‡</sup>		P=0,12	
Percentuale con VL < 50 copie/ml alla settimana 48, in trattamento	82/104 (79 %)	73/93 (78 %)	84/113 (74 %)	97/138 (70 %)
	P >0,05 <sup>‡</sup>		P=0,48	
Incremento mediano della conta delle cellule CD4 alla settimana 48 (cellule/mm <sup>3</sup> )	85	73	110	106

\* Per entrambi gli studi: per i pazienti entrati nello studio con VL < 200 copie/ml, FV definito come ≥ 200 copie/ml. MaxCmin1: per quelli entrati con VL ≥ 200 copie/ml, FV definito come qualsiasi incremento ≥ 0,5 logs e/o VL ≥ 50000 copie/ml alla settimana 4, ≥ 5000 copie/ml alla settimana 48.

settimana 12, o  $\geq 200$  copie/ml alla settimana 24 o dopo. MaxCmin2: qualsiasi aumento  $\geq 0,5$  log a una specifica visita; riduzione  $\leq 0,5$  log se VL  $\geq 200$  copie/ml alla settimana 4; riduzione rispetto al basale  $\leq 1,0$  log se VL  $\geq 200$  copie/ml alla settimana 12; e un VL  $\geq 200$  copie/ml alla settimana 24.

# ITT/e = Intent-to-treat/esposti

† Dati tratti dal rapporto dello studio clinico

‡ Dati tratti dalla pubblicazione dello studio MaxCmin1

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Saquinavir è essenzialmente metabolizzato completamente dalla CYP3A4. Ritonavir inibisce il metabolismo di saquinavir, aumentando (“potenziando”) quindi i livelli plasmatici di saquinavir.

**Assorbimento e biodisponibilità negli adulti:** in pazienti con infezione da HIV, Invirase in associazione con ritonavir alle dosi di 1.000/100 mg due volte al giorno garantisce una concentrazione sistemica di saquinavir nelle 24 ore simile o maggiore di quella ottenuta con saquinavir capsule molli alla dose di 1.200 mg tre volte al giorno (vedere Tabella 7). La farmacocinetica di saquinavir risulta stabile durante il trattamento a lungo termine.

Tabella 7: AUC,  $C_{max}$  e  $C_{min}$  medie (% CV) di saquinavir in pazienti dopo dosi multiple di Invirase, saquinavir capsule molli, Invirase/ritonavir e saquinavir capsule molli/ritonavir

Trattamento	N	AUC $\tau$ (ng·h/ml)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/ml) †	$C_{max}$ (ng/ml)	$C_{min}$ (ng/ml)
Invirase (capsule rigide) 600 mg tre volte al giorno	10	866 (62)	2.598	197 (75)	75 (82)
saquinavir capsule molli 1.200 mg tre volte al giorno	31	7.249 (85)	21.747	2.181 (74)	216 (84)
Invirase (compresse) 1.000 mg due volte al giorno più ritonavir 100 mg due volte al giorno* (condizione di digiuno)	22	10.320 (2.530-30.327)	20.640	1509 (355-4.101)	313 (70-1.725) ††
Invirase (compresse) 1.000 mg due volte al giorno più ritonavir 100 mg due volte al giorno* (pasto ricco di grassi)	22	34.926 (11.826-105.992)	69.852	5208 (1.536-14.369)	1.179 (334-5.176) ††

$\tau$  = intervallo tra le dosi, in particolare 8 ore per il dosaggio tre volte al giorno e 12 ore per il dosaggio due volte al giorno

$C_{min}$  = la concentrazione plasmatica osservata alla fine dell'intervallo tra le dosi

\* = risultati espressi come medie geometriche (min-max)

† = derivata dalla somministrazione tre o due volte al giorno

†† = valori di  $C_{trough}$

La biodisponibilità assoluta media è stata del 4 % (CV 73 %, intervallo 1-9 %) in 8 volontari sani che hanno assunto una singola dose di 600 mg (3 x 200 mg capsule rigide) di Invirase dopo una colazione abbondante. Si ritiene che la bassa biodisponibilità sia dovuta alla associazione di un assorbimento incompleto e di un

intenso metabolismo di primo passaggio. Il pH gastrico ha dimostrato di essere soltanto un componente minore nel grande incremento di biodisponibilità osservato durante la somministrazione con il cibo. La biodisponibilità assoluta di saquinavir somministrato in associazione a ritonavir non è stata stabilita negli esseri umani.

In associazione con ritonavir, la bioequivalenza di Invirase capsule rigide e compresse rivestite con film è stata dimostrata a stomaco pieno.

Livelli terapeutici efficaci in pazienti naive al trattamento sono associati ad una  $C_{min}$  di circa 50 ng/ml e ad una  $AUC_{0-24}$  di circa 20.000 ng·h/ml. Livelli terapeutici efficaci in pazienti già sottoposti in precedenza al trattamento sono associati ad una  $C_{min}$  di circa 100 ng/ml e ad una  $AUC_{0-24}$  di circa 20.000 ng·h/ml.

Studi *in vitro* hanno mostrato che saquinavir è un substrato per la glicoproteina P (P-gp).

**Effetto del cibo:** in uno studio cross-over su 22 pazienti con infezione da HIV trattati con Invirase/ritonavir 1.000 mg/100 mg due volte al giorno e che hanno ricevuto tre dosi consecutive in condizioni di digiuno o dopo un pasto ricco di grassi e altamente calorico (46 g di grassi, 1019 Kcal), i valori di  $AUC_{0-12}$ ,  $C_{max}$  e  $C_{trough}$  di saquinavir in condizioni di digiuno erano di circa il 70 per cento inferiori rispetto a quelli ottenuti dopo un pasto ricco di grassi. Tutti i pazienti, eccetto uno, hanno raggiunto valori di  $C_{trough}$  di saquinavir al di sopra della soglia terapeutica (100 ng/ml) in condizioni di digiuno. Non si sono avute differenze clinicamente significative nel profilo farmacocinetico di ritonavir in condizioni di digiuno e a stomaco pieno ma la  $C_{trough}$  di ritonavir (media geometrica di 245 rispetto a 348 ng/ml) è risultata inferiore in condizioni di digiuno rispetto alla somministrazione con del cibo. Invirase/ritonavir deve essere somministrato durante o dopo un pasto.

**Distribuzione negli adulti:** saquinavir si distribuisce estensivamente nei tessuti. La media del volume di distribuzione allo stato stazionario dopo somministrazione per endovena di una dose di 12 mg di saquinavir è stata di 700 l (CV 39 %). È stato dimostrato che saquinavir è approssimativamente legato alle proteine plasmatiche per il 97 % fino ad una concentrazione di 30 µg/ml. In due pazienti che hanno ricevuto Invirase 600 mg tre volte al giorno, le concentrazioni di saquinavir nel fluido cerebrospinale sono state trascurabili in confronto con le concentrazioni di campioni plasmatici di controllo.

**Metabolismo ed eliminazione negli adulti:** studi *in vitro* su microsomi epatici umani hanno dimostrato che il metabolismo di saquinavir è mediato dal citocromo P450 con lo specifico isoenzima, CYP3A4, responsabile per più del 90 % del metabolismo epatico. Sulla base di studi *in vitro*, saquinavir viene rapidamente metabolizzato in diversi composti inattivi mono e di-idrossilati. Con metodi di equilibrio di massa nei quali  $^{14}C$ -saquinavir è stato utilizzato alla dose di 600 mg (n=8), l'88 % e l'1 % della radioattività somministrata per via orale è stata rintracciata rispettivamente nelle feci e nelle urine entro 4 giorni dalla somministrazione. In ulteriori 4 pazienti trattati con 10,5 mg di  $^{14}C$ -saquinavir per via endovenosa, è stato rinvenuto nelle feci e nelle urine rispettivamente l'81 % ed il 3 % della radioattività somministrata per via endovenosa, entro 4 giorni dalla somministrazione. Il 13 % di saquinavir circolante nel plasma è presente come composto immodificato dopo somministrazione orale ed il rimanente come metaboliti. Dopo somministrazione endovenosa, il 66 % di saquinavir circolante è presente come composto immodificato ed il rimanente come metaboliti, suggerendo che il saquinavir ha un ampio metabolismo di primo passaggio. Gli esperimenti *in vitro* hanno mostrato che il metabolismo epatico del saquinavir diviene saturabile a concentrazioni superiori a 2 µg/ml.

La clearance sistemica di saquinavir è elevata, 1,14 l/h/kg (CV 12 %), leggermente superiore al flusso plasmatico epatico e costante dopo somministrazione endovenosa di 6, 36 e 72 mg. Il tempo medio di persistenza di saquinavir è di 7 ore (n=8).

### **Popolazioni particolari**

**Effetto del sesso sul trattamento con Invirase/ritonavir:** nello studio di bioequivalenza che ha confrontato Invirase 500 mg compresse rivestite con film e Invirase 200 mg capsule rigide, entrambi in associazione con ritonavir, è stata osservata una differenza tra i sessi, con le femmine che hanno mostrato una maggiore esposizione al saquinavir rispetto ai maschi ( $AUC$  in media più elevata del 56 % e  $C_{max}$  in media più elevata

del 26 %). Non c'è stata alcuna evidenza che l'età e il peso corporeo possano spiegare la differenza tra i sessi emersa in questo studio. Dati limitati provenienti da studi clinici controllati e condotti con il regime posologico approvato indicano che non vi è una grossa differenza nel profilo di efficacia e sicurezza tra gli uomini e le donne.

**Pazienti con insufficienza epatica:** l'effetto dell'insufficienza epatica sullo stato stazionario farmacocinetico di saquinavir/ritonavir (1000 mg/100 mg due volte al giorno per 14 giorni) è stato studiato in 7 pazienti con infezione da HIV e con moderata insufficienza epatica (Child Pugh Grade B con score da 7 a 9). Lo studio ha incluso anche un gruppo di controllo costituito da 7 pazienti con infezione da HIV con normale funzionalità epatica confrontati con i pazienti con insufficienza epatica paragonabili per età, sesso, peso e uso di tabacco. I valori medi (coefficiente di variazione percentuale tra parentesi) per saquinavir di  $AUC_{0-12}$  e  $C_{max}$  sono stati rispettivamente di 24,3 (102%)  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$  e di 3,6 (83%)  $\mu\text{g}/\text{ml}$  per i pazienti con infezione da HIV e moderata insufficienza epatica. I corrispondenti valori nel gruppo di controllo sono stati 28,5 (71%)  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$  e di 4,3 (68%)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Il rapporto della media geometrica (rapporto dei parametri farmacocinetici nei pazienti con insufficienza epatica rispetto ai pazienti con normale funzionalità epatica) (90% di intervallo di confidenza) è stato 0,7 (0,3 – 1,6) sia per  $AUC_{0-12}$  che per la  $C_{max}$  e ciò suggerisce una riduzione di circa il 30% nell'esposizione farmacocinetica nei pazienti con moderata insufficienza epatica. I risultati si basano sulla concentrazione totale di saquinavir (quota legata e non legata alle proteine). Le concentrazioni di saquinavir non legato alle proteine, allo stato stazionario non sono state valutate. Nessun aggiustamento della dose sembra giustificato per pazienti con moderata insufficienza epatica sulla base dei pochi dati a disposizione. Si raccomanda un attento monitoraggio del profilo di sicurezza (compresi segni di aritmia cardiaca) e della risposta virologica, in seguito all'aumentata variabilità dell'esposizione in questa popolazione (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

**Tossicità acuta e cronica:** il saquinavir è stato ben tollerato in studi sulla tossicità orale acuta e cronica condotti nel topo, nel ratto, nel cane e nella marmosetta.

**Mutagenesi:** gli studi di mutagenicità e genotossicità, con o senza attivazione metabolica dove appropriato, hanno mostrato che saquinavir non presenta attività mutagenica *in vitro* sia in cellule batteriche (test di Ames) che in cellule di mammiferi (test con cellule V79/HPRT di polmone di criceto cinese). Saquinavir non induce danno cromosomico *in vivo* nel micronucleo del topo o *in vitro* nei linfociti umani di sangue periferico e non induce danno primario del DNA *in vitro* nel test di sintesi non programmata di DNA.

**Carcinogenesi:** non ci sono indicazioni di attività carcinogenetica dopo la somministrazione di saquinavir mesilato per 96-104 settimane a ratti e topi. Le esposizioni plasmatiche (valori di AUC) nei ratti (dose massima 1.000 mg/kg/die) e nei topi (dose massima 2.500 mg/kg/die) sono state inferiori alle esposizioni plasmatiche previste ottenute nell'uomo alla dose clinica raccomandata di Invirase potenziato con ritonavir.

**Tossicità nella riproduzione:** la fertilità, lo sviluppo peri- e postnatale non risultano alterati, e gli effetti teratogeni/embriotossici non sono stati osservati nei ratti e nei conigli ad esposizioni plasmatiche inferiori a quelle raggiunte nell'uomo alla dose clinica raccomandata di Invirase potenziato con ritonavir. Studi sulla distribuzione in queste specie hanno mostrato che il passaggio attraverso la placenta di saquinavir è basso (meno del 5 % delle concentrazioni plasmatiche materne).

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

*Contenuto della capsula:*  
Lattosio (anidro),  
Cellulosa microcristallina,  
Povidone,  
Sodio amido glicolato,

Talco,  
Magnesio stearato.

*Involucro delle capsule:*

Gelatina,  
Ossido di ferro nero, rosso e giallo (E172),  
Indigotina (E132),  
Biossido di titanio (E171).

*Inchiostro di stampa:*

Biossido di titanio (E171),  
Gomma lacca,  
Lecitina di soia,  
Polidimetilsilossano.

**6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

**6.3 Periodo di validità**

3 anni.

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nel contenitore originale.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconi di vetro ambrato con cappuccio di plastica a vite contenenti 270 capsule di Invirase.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Regno Unito

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/026/001

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 04 ottobre 1996  
Data dell'ultimo rinnovo: 04 ottobre 2006

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.