ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

INVIRASE 500 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene 500 mg di saquinavir come saquinavir mesilato.

Eccipienti con effetti noti: Lattosio monoidrato 38,5 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film di colore da arancione chiaro ad arancione grigio o bruno e di forma ovale cilindrica biconvessa, con inciso "SQV 500" su un lato e "ROCHE" sull'altro lato.

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

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

In associazione con ritonavir
La dose raccomandata di Invirase è 1000 mg (2 compresse rivestite con film da 500 mg) due volte al giorno con ritonavir 100 mg due volte al giorno in associazione con altri agenti antiretrovirali. Per i pazienti naive al trattamento che iniziano la terapia con Invirase/ritonavir, la dose iniziale raccomandata di Invirase è 500 mg (1 compressa rivestita con film da 500 mg) due volte al giorno con ritonavir 100 mg due volte al giorno in associazione ad altri agenti antiretrovirali, per i primi 7 giorni di terapia. Dopo 7 giorni, la dose raccomandata di Invirase è 1000 mg due volte al giorno con ritonavir 100 mg due volte al giorno, in associazione ad altri agenti antiretrovirali. Tuttavia, i pazienti che passino direttamente dal trattamento con un altro inibitore della proteasi assunto con ritonavir o da un regime terapeutico con inibitore non-nucleosidico della trascrittasi inversa, ad eccezione di rilpivirina (vedere paragrafo 4.5), senza un periodo intermedio di *wash-out*, devono iniziare e continuare Invirase alla dose standard raccomandata di 1000 mg due volte al giorno con ritonavir 100 mg due volte al giorno.

Insufficienza renale:
Non occorrono aggiustamenti del dosaggio 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 del dosaggio per pazienti con infezione da HIV con lieve insufficienza epatica. Nessun aggiustamento del dosaggio sembra giustificato per pazienti con insufficienza epatica

Medicinale non più autorizzato

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).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'attività di sequinavir potenziato con ritonavir non sono state stabilite nei pazienti con meno di 2 anni di età affetti da HIV. Per i pazienti pediatrici di età uguale o superiore a 2 anni non possono essere stabilite raccomandazioni sul dosaggio che assicurino l'efficacia e un livello di dose al di sotto del limite di attenzione per il prolungamento dell'intervallo QT e PR.

Adulti sopra i 60 anni:
L'esperienza con Invirase negli adulti sopra i 60 anni è limitata

Metodo di somministrazione
Le capsule di Invirase devono essere deglutite intere e assunte insieme a ritonavir durante o dopo un pasto (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Invirase è controindicato in pazienti affetti da:

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- 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 medicinali 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):
  - **medicinali 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)
  - quetiapina (rischio di coma, vedere paragrafo 4.5)
  - lurasidone (possibilità di reazioni gravi e/o pericolose per la vita, vedere paragrafo 4.5).

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). Poiché le raccomandazioni posologiche relative all'associazione di Invirase e cobicistat non sono state definite, l'uso di tale associazione non è raccomandato.

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 possono manifestarsi effetti indesiderati associati alla somministrazione contemporanea di altri medicinali.

Medicinale non più autorizzato

Anomalie della conduzione e della ripolarizzazione cardiache:
In volontari sani che hanno assunto Invirase potenziato con ritonavir (vedere paragrafo 5.1) sono stati osservati prolungamenti dose-dipendente degli intervalli QT e PR. **Pertanto, l'utilizzo contemporaneo di Invirase potenziato con ritonavir e altri prodotti medicinali che prolungano l'intervallo QT e/o PR è controindicato (vedere paragrafo 4.3).**

Dal momento che l'entità del prolungamento degli intervalli QT e PR aumenta con l'aumentare delle concentrazioni di saquinavir, non si devono superare le dosi raccomandate di Invirase potenziato con ritonavir. Invirase potenziato con ritonavir al dosaggio di 2000 mg una volta al giorno in associazione a ritonavir 100 mg una volta al giorno, non è stato studiato in relazione al rischio di prolungamento di QT e pertanto non è raccomandato. Si devono utilizzare con cautela altri medicinali noti per la loro capacità di aumentare le concentrazioni plasmatiche di Invirase potenziato con ritonavir.

Le donne ed i pazienti anziani possono essere più sensibili agli effetti farmaco-correlati sull'intervallo QT e/o PR.

- **Gestione clinica:**

Deve essere considerata la possibilità di eseguire esami elettrocardiografici prima di iniziare la terapia ed in follow-up dopo l'inizio della terapia, ad esempio in pazienti che assumono contemporaneamente medicinali noti per aumentare l'esposizione a saquinavir (vedere paragrafo 4.5). Nel caso in cui insorgano segni o sintomi suggestivi di un'aritmia cardiaca, si deve eseguire un monitoraggio ECG continuo. Invirase potenziato con ritonavir deve essere interrotto se le aritmie vengono dimostrate, o se si verifica un prolungamento dell'intervallo QT o PR.

Pazienti che iniziano la terapia con Invirase potenziato con ritonavir:

- Prima dell'inizio della terapia deve essere eseguito un ECG su tutti i pazienti: i pazienti con un intervallo QT > 450 msec non devono utilizzare Invirase potenziato con ritonavir.- Per i pazienti con un intervallo QT < 450 msec si raccomanda di eseguire un ECG in corso di trattamento.
- Per i pazienti naive al trattamento che iniziano la terapia con Invirase/ritonavir 500/100 mg due volte al giorno per i primi 7 giorni di trattamento seguiti da Invirase 1000 mg due volte al giorno con ritonavir 100 mg due volte al giorno dopo 7 giorni e con un intervallo QT al basale < 450 msec, si suggerisce di eseguire un ECG in corso di trattamento dopo circa 10 giorni di terapia.
- I pazienti che mostrano un successivo aumento dell'intervallo QT fino a > 480 msec o un prolungamento rispetto al valore pre-trattamento > 20 msec devono interrompere Invirase potenziato con ritonavir.

Pazienti in terapia stabile con Invirase potenziato con ritonavir e che richiedono l'utilizzo contemporaneo di medicinali che possono incrementare l'esposizione di saquinavir o pazienti in terapia con medicinali che possono incrementare l'esposizione di saquinavir e necessitano di una contemporanea terapia con Invirase potenziato con ritonavir, quando non è disponibile una terapia alternativa e i benefici superano i rischi:

- Prima dell'inizio della terapia concomitante deve essere eseguito un esame ECG: i pazienti con intervallo QT > 450 msec non devono iniziare la terapia concomitante (vedere paragrafo 4.5).
- Per i pazienti con un valore basale di QT < 450 msec, deve essere eseguito un ECG in corso di trattamento. Per i pazienti che mostrano un successivo aumento dell'intervallo QT fino a > 480 msec o un aumento > 20 msec dopo l'inizio della terapia concomitante, il medico deve utilizzare il miglior giudizio clinico per interrompere o Invirase potenziato con ritonavir o la terapia concomitante oppure entrambi.

Medicinale non più autorizzato

- **Informazioni essenziali per il paziente:**

I medici prescrittori devono assicurarsi che i pazienti siano completamente informati relativamente alla seguenti informazioni sulle anomalie della conduzione e della ripolarizzazione cardiache:

- I pazienti che iniziano la terapia con Invirase potenziato con ritonavir devono essere avvertiti del rischio aritmogeno associato al prolungamento dell'intevallo QT e PR e deve essere chiesto loro di comunicare al medico curante qualsiasi segno o sintomo suggestivi di aritmia cardiaca (ad esempio palpitazioni toraciche, sincope, pre-sincope).
- I medici devono chiedere informazioni relative a qualsiasi storia familiare nota di morte improvvisa in giovane età, poiché questa eventualità può essere suggestiva di un prolungamento di QT congenito.
- I pazienti devono essere ben informati dell'importanza di non superare la dose raccomandata.
- A ciascun paziente (o persona che si prende cura del paziente) deve essere ricordato di leggere il foglio illustrativo presente nella confezione di Invirase.

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 peggioramento della disfunzione epatica cronica, compresa l'ipertensione portale, in pazienti affetti da epatite latente B o C, cirrosi e altre anomalie epatiche latenti.

Compromissione 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 compromissione renale non è necessario nessun aggiustamento della dose iniziale. Comunque, non sono stati effettuati studi in pazienti con grave compromissione renale e devono essere prese precauzioni durante la somministrazione di saquinavir/ritonavir in questa popolazione.

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'attività di sequinavir potenziato con ritonavir non sono state stabilite nei pazienti con meno di 2 anni di età affetti da HIV. Per i pazienti pediatrici di età uguale o superiore a 2 anni non possono essere stabilite raccomandazioni sul dosaggio che assicurino l'efficacia e un livello di dose al di sotto del limite di attenzione per il prolungamento dell'intervallo QT e PR.

Medicinale non più autorizzato

Adulti sopra i 60 anni:
L'esperienza con Invirase negli adulti sopra i 60 anni è limitata. I pazienti anziani possono essere più suscettibili agli effetti associati ai medicinali sull'intervallo QT e/o PR.

Intolleranza al lattosio: le compresse rivestite con film da 500 mg di Invirase contengono lattosio. I pazienti con rare forme ereditarie di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi 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 emartri 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.

Peso e parametri metabolici: Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti possono in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

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 (*Combination Antiretroviral Therapy*, 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 residuali 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 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.

Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

Interazioni con CYP3A4: Saquinavir può interagire e modificare la farmacocinetica di altri farmaci che sono substrati del CYP3A4 e/o della P-gp e deve essere usato con cautela. Al contrario, altri farmaci che inducono il CYP3A4 possono anche ridurre le concentrazioni plasmatiche di saquinavir. Può essere indicato il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di saquinavir. Vedere la tabella 1, paragrafo 4.5 per i farmaci noti e/o che hanno potenziale di interagire con saquinavir e specifiche raccomandazioni.

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.

Medicinale non più autorizzato

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 con un attento monitoraggio (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 corticosteroide, 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 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 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 possono 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 può 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

Medicinale non più autorizzato

e/o PR. L’associazione di Invirase/ritonavir con medicinali 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 medicinali, vedere Tabella 1).

Medicinale non più autorizzato

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**
Agenti antiretrovirali ***Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI)***		
- Zalcitabina e/o zidovudina	- Non sono stati completati studi di interazione farmacocinetica. - Negli adulti è stato studiato l'uso di saquinavir non potenziato con zalcitabina e/o zidovudina. L'assorbimento, la distribuzione e l'eliminazione di ciascuno di questi medicinali, quando utilizzati in associazione, risultano immodificati. - 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.
Didanosina 400 mg in dose singola (saquinavir/ritonavir 1.600/100 mg una volta al giorno)	AUC di saquinavir ↓ 30 % C_{max} di saquinavir ↓ 25 % C_{min} 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_{max} di saquinavir ↓ 7 % C_{min} di saquinavir ↔	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI)		
- 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.

Medicinale non più autorizzato

Medicinale per area terapeutica (dose di Invirase usata nello studio)	**Interazione**	**Raccomandazioni sulla co-somministrazione**
Efavirenz 600 mg una volta al giorno (saquinavir/ritonavir 1.600/200 mg una volta al giorno, o saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg due volte al giorno, o saquinavir/ritonavir 1.200/100 mg una volta al giorno)	saquinavir ↔ efavirenz ↔	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose. La funzionalità epatica deve essere monitorata (vedere paragrafo 4.4).
Rilpivirina		Il passaggio diretto da un regime a base di rilpivirina al trattamento con Invirase/ritonavir, così come l'uso concomitante, è controindicato a causa del potenziale rischio di aritmia cardiaca pericolosa per la vita (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).
- Nevirapina (saquinavir/ritonavir)	- Non è stata valutata l'interazione con Invirase/ritonavir.	
- Nevirapina (saquinavir non potenziato)	- AUC di saquinavir ↓ 24 % AUC di nevirapina ↔	- Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Inibitori della proteasi dell'HIV (PI)		
Atazanavir 300 mg una volta al giorno (saquinavir/ritonavir 1.600/100 mg una volta al giorno)	AUC di saquinavir ↑ 60 % C_{max} di saquinavir ↑ 42 % AUC di ritonavir ↑ 41 % C_{max} 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_{max} di saquinavir ↓ 9 % C_{min} di saquinavir ↓ 24 % (rimasta al di sopra del limite prefissato per l'efficacia terapeutica)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per Invirase/ritonavir.

Medicinale non più autorizzato

Medicinale per area terapeutica (dose di Invirase usata nello studio)	**Interazione**	**Raccomandazioni sulla co-somministrazione**
- 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).
- 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_{max} di saquinavir ↑ 9 % (90 % IC: 27↓ - 61↑) AUC di nelfinavir ↓ 6 % (90 % IC: 28↓ - 22↑) C_{max} di nelfinavir ↓ 5 % (90 % IC: 23↓ - 16↑)	- Associazione non raccomandata.
Ritonavir 100 mg due volte al giorno (saquinavir 1.000 mg due volte al giorno)	saquinavir ↑ ritonavir ↔ In pazienti con infezione da HIV, Invirase 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_{min} di saquinavir ↓ 78 % Terapia di associazione con un inibitore della proteasi doppiamente potenziato in pazienti adulti HIV positivi precedentemente esposti a trattamento multiplo.	La co-somministrazione 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 (vedere paragrafo 4.4).

Medicinale non più autorizzato

Medicinale per area terapeutica (dose di Invirase usata nello studio)	**Interazione**	**Raccomandazioni sulla co-somministrazione**
Inibitore della fusione dell'HIV		
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.
Antagonisti del co-recettore CCR5 di HIV		
Maraviroc 100 mg bid (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg/bid)	AUC_{12} di maraviroc: ↑ 8.77 C_{max} di maraviroc: ↑ 3.78 Le concentrazioni di Saquinavir/ritonavir non sono state misurate. Nessun effetto è atteso.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di saquinavir/ritonavir. La dose di maraviroc deve essere diminuita a 150 mg bid con opportuno monitoraggio.
Medicinali contenenti cobicistat		
Cobicistat	Interazione con Invirase/ritonavir nonstudiata. La somministrazione di cobicistat in associazione a regimi contenenti ritonavir non è raccomandatain quanto cobicistat e ritonavir esercitano effetti simili sul CYP3A.	La somministrazione concomitante di Invirase/ritonavir e prodotti contenenti cobicistat non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
Altri medicinali ***Antagonisti degli adrenorecettori alpha-1***		
Alfuzosina	Si prevede un aumento dei livelli plasmatici di alfuzosina con l'utilizzo concomitante di alfuzosina e saquinavir/ritonavir.	La combinazione con invirase/ritonavir è controindicata a causa del potenziale aumento della concentrazione dell'alfuzosina che può portare ad ipotensione e al potenziale rischio di aritmia cardiaca pericolosa per la vita.
Antiaritmici		
Bepridil 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 medicinali 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).

Medicinale non più autorizzato

Medicinale per area terapeutica (dose di Invirase usata nello studio)	**Interazione**	**Raccomandazioni sulla co-somministrazione**
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).
Anticoagulanti		
Warfarin (saquinavir/ritonavir)	Le concentrazioni di warfarin possono essere influenzate quando co-somministrato con Invirase/ritonavir.	Si raccomanda di controllare l'INR (International Normalised Ratio).
Anticonvulsivanti		
- Carbamazepina Fenobarbitale Fenitoina (saquinavir/ritonavir)	- Non è stata studiata l'interazione con Invirase/ritonavir. Questi medicinali inducono CYP3A4 e potranno quindi determinare una riduzione delle concentrazioni di saquinavir.	Usare con cautela. Si raccomanda il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di saquinavir (vedere paragrafo 4.4).
Antidepressivi		
Antidepressivi triciclici (ad es. amitriptilina, imipramina, clomipramina) (saquinavir/ritonavir)	Invirase/ritonavir può aumentare le concentrazioni di antidepressivi triciclici.	Controindicati in associazione con Invirase/ritonavir dato il potenziale rischio di aritmia cardiaca pericolosa per la vita (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).
Maprotilina	Il metabolismo della maprotilina sembra coinvolgere il citocromo P450 isozimi CYP2D6 e CYP1A2. Associata al prolungamento degli intervalli QTc.	Controindicata in associazione con Invirase/ritonavir dato il potenziale rischio di aritmia cardiaca pericolosa per la vita (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).
- Nefazodone (saquinavir/ritonavir)	- Non è stata valutata l'interazione con Invirase/ritonavir. - Nefazodone inibisce CYP3A4. Le concentrazioni di saquinavir possono aumentare.	Associazione non raccomandata. Usare con cautela a causa del rischio di possibili aritmie cardiache. Si raccomanda il monitoraggio per rilevare l'eventuale insorgenza di tossicità indotta da saquinavir. (vedere paragrafo 4.4).
Trazodone (saquinavir/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 Invirase/ritonavir dato il potenziale rischio di aritmia cardiaca pericolosa per la vita (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Medicinale non più autorizzato

Medicinale per area terapeutica (dose di Invirase usata nello studio)	Interazione	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
Preparazioni anti-gotta		
Colchicina	E' atteso un aumento dei livelli plasmatici di colchicina in seguito all'utilizzo concomitante di colchicina e saquinavir/ritonavir a causa dell'inibizione del P-gp e/o del CYP3A4 da parte dell'inibitore della proteasi.	L'uso concomitante di colchicina e saquinavir/ritonavir non è raccomandato a causa del potenziale aumento di tossicità correlato alla colchicina (eventi neuromuscolari che includono rabdomiolisi), soprattutto in presenza di insufficienza renale o epatica (vedere paragrafo 4.4).
Antistaminici		
Terfenadina Astemizolo (saquinavir/ritonavir)	AUC di terfenadina ↑, associata ad un prolungamento degli intervalli QTc. E' probabile una interazione con astemizolo.	Controindicati in associazione con Invirase/ritonavir dato il potenziale rischio di aritmia cardiaca pericolosa per la vita (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).
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).
Anti-infettivi		
- Claritromicina (saquinavir/ritonavir)	- Non è stata valutata l'interazione con Invirase/ritonavir. La claritromicina è un substrato del CYP3A4 ed è associata a prolungamento di QT.	- Controindicata in associazione a Invirase/ritonavir a causa del possibile rischio di aritmia cardiaca pericolosa per la vita (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).
- Claritromicina 500 mg due volte al giorno (saquinavir non potenziato 1.200 mg tre volte al giorno)	- AUC di saquinavir ↑ 177 % C_{max} di saquinavir ↑ 187 % AUC di claritromicina ↑ 40 % C_{max} di claritromicina ↑ 40 %	- Controindicato in associazione con Invirase/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. L'eritromicina è un substrato del CYP3A4 ed è associata a prolungamento di QT.	- 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_{max} di saquinavir ↑ 106 %	- 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).
Acido fusidico (saquinavir/ritonavir)	- Non è stata studiata. La co-somministrazione di acido fusidico e Invirase/ritonavir può causare un aumento della concentrazione plasmatica sia di acido fusidico che di saquinavir/ritonavir.	

Medicinale non più autorizzato

Medicinale per area terapeutica (dose di Invirase usata nello studio)	**Interazione**	**Raccomandazioni sulla co-somministrazione**
- Antibiotici streptograminici (saquinavir/ritonavir)	- Non è stata valutata l'interazione con Invirase/ritonavir. - Gli antibiotici streptograminici, come chinupristina/dalfopristina, inibiscono CYP3A4. Le concentrazioni di saquinavir possono aumentare.	- Usare con cautela a causa del rischio di possibili aritmie cardiache. Si raccomanda il monitoraggio per rilevare l'eventuale insorgenza di tossicità indotta da saquinavir (vedere paragrafo 4.4).
- Alofantrina Pentamidina Sparfloxacina (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).
Antifungini		
Ketoconazolo 200 mg una volta al giorno (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg due volte al giorno)	AUC di saquinavir ↔ C_{max} di saquinavir ↔ AUC di ritonavir ↔ C_{max} di ritonavir ↔ AUC di ketoconazolo ↑ 168 % (90 % IC 146 %-193 %) C_{max} 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.	
	- L'itraconazolo è un inibitore moderatamente potente dell'isoenzima CYP3A4. E' possibile un'interazione.	Usare con cautela a causa del rischio di possibili aritmie cardiache. Si raccomanda il monitoraggio per rilevare l'eventuale insorgenza di tossicità indotta da saquinavir (vedere paragrafo 4.4).
Fluconazolo/miconazolo (saquinavir/ritonavir)	Non è stata studiata l'interazione con Invirase/ritonavir. Entrambi i medicinali sono inibitori di CYP3A4 e possono determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di saquinavir.	Usare con cautela a causa del rischio di possibili aritmie cardiache. Si raccomanda il monitoraggio clinico per rilevare l'eventuale insorgenza di tossicità indotta da saquinavir (vedere paragrafo 4.4).
Antimicobatterici		
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).

Medicinale non più autorizzato

Medicinale per area terapeutica (dose di Invirase usata nello studio)	**Interazione**	**Raccomandazioni sulla co-somministrazione**
Rifabutina 150 mg ogni 3 giorni (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg due volte al giorno) in volontari sani	Saquinavir AUC_{0-12} ↓ 13 % (90 % IC: 31↓ - 9↑) Saquinavir C_{max} ↓ 15 % (90 % IC: 32↓ - 7↑) Ritonavir AUC_{0-12} ↔ (90 % IC: 10↓ - 9↑) Ritonavir C_{max} ↔ (90 % IC: 8↓ - 7↑) Parte attiva della rifabutina* AUC_{0-72} ↑ 134 % (90 % IC 109 %-162 %) Parte attiva della rifabutina* C_{max} ↑ 130 % (90 % IC 98 %-167 %) Rifabutina AUC_{0-72} ↑ 53 % (90 % IC 36 %-73 %) Rifabutina C_{max} ↑ 86 % (90 % IC 57 %-119 %) *Somma della rifabutina e del metabolita 25-O-desacetil rifabutina	Per prevenire il possibile sviluppo di resistenza alla rifabutina in pazienti con co-infezione TB-HIV, la dose raccomandata di rifabutina è 150 mg a giorni alterni, oppure tre volte a settimana, mantenendo invariata la dose di saquinavir/ritonavir (1000/100 mg bid). E' raccomandato il controllo della neutropenia e del livello degli enzimi epatici a causa di un previsto aumento dell'esposizione alla rifabutina.
Antipsicotici		
Lurasidone	E' previsto un aumento delle concentrazioni di lurasidone, a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di saquinavir/ritonavir,	La co-somministrazione di Invirase e lurasidone è controindicata in quanto può incrementare la tossicità correlata a lurasidone (vedere paragrafo 4.3).
Quetiapina	È previsto un aumento delle concentrazioni di quetiapina, a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di saquinavir/ritonavir.	La co-somministrazione di Invirase e quetiapina è controindicata in quanto può aumentare la tossicità correlata all'assunzione di quetiapina. L'aumento della concentrazione plasmatica di quetiapina può portare al coma (vedere paragrafo 4.3).
Pimozide (saquinavir/ritonavir)	Le concentrazioni di pimozide possono essere incrementate quando viene somministrata in concomitanza con Invirase/ritonavir. Pimozide è un substrato del CYP3A4 ed è associata a prolungamento dell'intervallo QT.	Controindicata in associazione con Invirase/ritonavir a causa del potenziale rischio di aritmia cardiaca pericolosa per la vita (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Medicinale non più autorizzato

Medicinale per area terapeutica (dose di Invirase usata nello studio)	**Interazione**	**Raccomandazioni sulla co-somministrazione**
Clozapina Aloperidolo Clorpromazina Mesoridazina Fenotiazine Sertindolo Sultopride Tioridazina Ziprasidone (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).
Benzodiazepine		
Midazolam 7,5 mg in dose singola (orale) (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg due volte al giorno)	AUC di midazolam ↑ 12,4 volte C_{max} di midazolam ↑ 4,3 volte $t_{1/2}$ 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.	La co-somministrazione di Invirase/ritonavir e midazolam somministrato per via orale è controindicata (vedere paragrafo 4.3). Deve essere usata cautela nella co-somministrazione di Invirase e midazolam per via parenterale. 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.
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 medicinale 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).

Medicinale non più autorizzato

Medicinale per area terapeutica (dose di Invirase usata nello studio)	**Interazione**	**Raccomandazioni sulla co-somministrazione**
Calcio-antagonisti		
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.
Corticosteroidi		
Desametasone (saquinavir/ritonavir)	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. Si raccomanda il monitoraggio della concentrazione plasmatica di saquinavir (vedere paragrafo 4.4).
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 corticosteroide, incluse la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica; questo può 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 co-somministrazione 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 corticosteroide (vedere paragrafo 4.4). Deve essere considerata 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.
Antagonisti del recettore dell'endotelina		
Bosentan	Non studiata. L'utilizzo concomitante di bosentan e saquinavir/ritonavir può aumentare i livelli plasmatici di bosentan e ridurre i livelli plasmatici di saquinavir/ritonavir.	Può essere necessario l'aggiustamento di dose di bosentan. La tollerabilità del paziente a bosentan deve essere monitorata in seguito alla co-somministrazione di bosentan e saquinavir/ritonavir. E' altresì raccomandato il monitoraggio della terapia HIV del paziente.

Medicinale non più autorizzato

Medicinale per area terapeutica (dose di Invirase usata nello studio)	Interazione	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
<u>Medicinali che sono substrati della glicoproteina P</u> ***Glicosidi digitalici***		
Digossina 0,5 mg in singola dose (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg due volte al giorno)	AUC_{0-72} della digossina ↑ 49 % C_{max} 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.
Antagonisti dei recettori istaminici H2		
- Ranitidina (saquinavir/ritonavir) - Ranitidina (saquinavir non potenziato)	Non è stata valutata l'interazione con Invirase/ritonavir. AUC di saquinavir ↑ 67 %	Tale aumento non è considerato clinicamente rilevante. Non è pertanto raccomandato alcun aggiustamento della dose di saquinavir.
Inibitori della HMG-CoA reduttasi		
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 (vedere paragrafo 4.4).
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 rabdomiolisi. 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, deve essere somministrata 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 creatinchinasi plasmatica, vedere paragrafo 4.4).
Immunosoppressori		
Tacrolimus	Tacrolimus è substrato di CYP3A4 e della glicoproteina P. Si prevede che l'uso concomitante di tacrolimus e saquinavir/ritonavir determini un aumento dei livelli plasmatici di tacrolimus. Tacrolimus può essere associato torsione di punta.	Controindicato in associazione a Invirase/ritonavir a causa del possibile rischio di aritmia cardiaca potenzialmente pericolosa per la vita (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Medicinale non più autorizzato

Medicinale per area terapeutica (dose di Invirase usata nello studio)	**Interazione**	**Raccomandazioni sulla co-somministrazione**
Ciclosporina 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 questi immunosoppressori quando si somministrano in concomitanza con Invirase/ritonavir.
Agonisti beta2-adrenergici a lunga durata d'azione		
Salmeterolo	E' atteso un aumento dei livelli plasmatici di salmeterolo in seguito all'utilizzo concomitante di salmeterolo e saquinavir/ritonavir.	Questa combinazione non è raccomandata in quanto può portare ad un aumentato rischio di eventi avversi cardiovascolari associati al salmeterolo, compresi il prolungamento dell'intervallo QT, palpitazioni e tachicardia sinusale (vedere paragrafo 4.4).
Analgesici narcotici		
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).
Contraccettivi orali		
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 (vedere paragrafo 4.4).
Inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5)		
- Sildenafil (saquinavir/ritonavir)	- Non è stata studiata l'interazione con Invirase/ritonavir	
- Sildenafil 100 mg (singola dose) (saquinavir non potenziato 1.200 mg tre volte al giorno)	- saquinavir ↔ C_{max} 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 verdenafil 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).

Medicinale non più autorizzato

Medicinale per area terapeutica (dose di Invirase usata nello studio)	**Interazione**	**Raccomandazioni sulla co-somministrazione**
Inibitori della pompa protonica		
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_{max} 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 co-somministrazione di Invirase/ritonavir e altri inibitori della pompa protonica.	Associazione non raccomandata.
Inibitori della tirosin-chinasi		
Tutti gli inibitori della tirosin-chinasi associati ad un rischio di prolungamento del tratto QT ad es. dasatinib sunitinib	Non è stata studiata l'interazione con Invirase/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).
Altri		
Alcaloidi della segale cornuta (e.g. ergotamina, diidroergotamina, ergonovina e metilergonovina) (saquinavir/ritonavir)	Invirase/ritonavir può incrementare l'esposizione agli alcaloidi della segale e, conseguentemente, aumentare la possibilità che si abbia ergotismo acuto.	È controindicato l'uso concomitante di Invirase/ritonavir e degli alcaloidi della segale cornuta (vedere paragrafo 4.3).
- Succo di pompelmo (saquinavir/ritonavir)	- Non è stata studiata l'interazione con Invirase/ritonavir.	
- Succo di pompelmo (singola dose) (saquinavir non boosterato)	- 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)	- Non è stata studiata l'interazione con Invirase/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)	- AUC di saquinavir ↓ 51 % C_{trough} di saquinavir ↓ 49 % (8 ore dopo l'assunzione) C_{max} 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.

Medicinale non più autorizzato

Medicinale per area terapeutica (dose di Invirase usata nello studio)	**Interazione**	**Raccomandazioni sulla co-somministrazione**
- Erba di San Giovanni (saquinavir/ritonavir)	- Non è stata studiata l'interazione con Invirase/ritonavir	
- Erba di San Giovanni (saquinavir non potenziato)	- I livelli plasmatici di saquinavir non potenziato possono essere ridotti dall'uso concomitante di preparati fitoterapici a base di erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*). 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.
Altre interazioni potenziali ***Medicinali che sono substrati di CYP3A4***		
Ad es. dapsone, disopiramide, chinino, fentanile e alfentanile	Per quanto non siano stati svolti studi specifici, la co-somministrazione 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).
Medicinali gastroenterologici		
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 medicinali 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).

Medicinale non più autorizzato

Medicinale per area terapeutica (dose di Invirase usata nello studio)	Interazione	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
Vasodilatatori (periferici)		
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).

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

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 affette da HIV di non allattare al seno al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza:

Sono disponibili dati limitati provenienti da due studi clinici in cui, per almeno 48 settimane in 311 pazienti, è stata studiata la sicurezza di saquinavir capsule molli (1000 mg due volte al giorno) utilizzato in combinazione con ritonavir a basso dosaggio (100 mg due volte al giorno).

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.

Sono stati riportati i seguenti eventi avversi di gravità più elevata (grado 3 e 4): anemia, diabete mellito, diarrea, nausea, vomito e affaticamento.

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.

Medicinale non più autorizzato

b. Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse verificatesi in due studi registrativi di saquinavir capsule molli (1000 mg due volte al giorno), utilizzato in combinazione con ritonavir a basso dosaggio (100 mg due volte al giorno) per almeno 48 settimane sono riassunte nella Tabella 2. Inoltre sono incluse reazioni avverse gravi e non gravi provenienti dalle segnalazioni spontanee di post-marketing, per le quali non può escludere una relazione causale a saquinavir.
Le reazioni avverse sono rappresentate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. Le frequenze raggruppate in accordo alla classificazione MedDRA sono: Molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, <1/10); non comune (≥1/1000, < 1/100); raro (≥ 1/10.000, < 1/1000); molto raro (<1/10.000) non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2: Incidenza delle reazioni avverse e marcate anomalie di laboratorio negli studi e nell'esperienza post-marketing in pazienti adulti

.

Sistema corporeo **Frequenza dell'evento**	**Reazioni avverse**
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto Comune	Diminuzione della conta piastrinica
Comune	Anemia, emoglobina ridotta, diminuzione della conta dei linfociti, conta dei leucociti diminuita
Non comune	Neutropenia
Patologie dell'occhio	
Non comune	Compromissione della visione
Disturbi del sistema immunitario	
Comune	Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	Aumento del colesterolo nel sangue, aumento dei trigliceridi nel sangue.
Comune	Diabete mellito, anoressia, aumento dell'appetito
Non comune	Riduzione dell'appetito
Disturbi psichiatrici	
Comune	Riduzione della libido, disturbi del sonno
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Parestesia, neuropatia periferica, capogiro, disgeusia, cefalea
Non comune	Sonnolenza, convulsioni
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune	Dispnea

Medicinale non più autorizzato

Sistema corporeo **Frequenza dell'evento**	**Reazioni avverse**
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Diarrea, nausea
Comune	Vomito, distensione addominale, dolore addominale, dolore nelle parti alte dell'addome, costipazione, bocca secca, dispepsia, eruttazioni, flatulenza, secchezza delle labbra, feci molli
Non comune	Pancreatite
Patologie epatobiliari	
Molto comune	Aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato-aminotrasferasi, aumento delle lipoproteine a bassa densità
Comune	Aumento della bilirubina nel sangue, aumento dell'amilasi nel sangue
Non comune	Epatite, ittero
Patologie renali e urinarie	
Comune	Aumento della creatinina nel sangue
Non comune	compromissione renale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Alopecia, secchezza della cute, eczema, lipoatrofia, prurito, rash
Non comune	Sindrome di Stevens Johnson, dermatite bollosa
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune	Spasmi muscolari
Patologie sistemiche e reazioni al sito di somministrazione	
Comune	Astenia, spossatezza, aumento della massa grassa, malessere
Non comune	Ulcerazione della mucosa

c. Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Parametri metabolici
Durante la terapia antiretrovirale il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

Sono stati riportati casi di aumento di episodi emorragici, comprendenti ematomi cutanei ed emartri spontanei, in pazienti affetti da emofilia di tipo A e B trattati con inibitori della proteasi (vedere paragrafo 4.4).

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).

Medicinale non più autorizzato

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. Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

d. Popolazione pediatrica

Sono disponibili dati limitati provenienti da uno studio pediatrico (NV20911, n=18) in cui è stata studiata la sicurezza di saquinavir capsule rigide (50 mg/kg due volte al giorno, non superare 1000 mg due volte al giorno) in combinazione con una bassa dose di ritonavir soluzione orale (3 mg/kg per peso corporeo dai 5 a < 15 kg, 2,5 mg/kg due volte al giorno per peso corporeo dai 15 ai 40 kg e 100 mg due volte al giorno per peso corporeo > 40 kg) in pazienti pediatrici di età compresa tra 4 mesi e 6 anni.

In questo studio, in quattro pazienti si sono manifestati cinque eventi avversi che sono stati correlati al trattamento in esame. Questi eventi sono stati: vomito (3 pazienti), dolore addominale (1 paziente), e diarrea (1 paziente). In questo studio non sono stati osservati eventi avversi inattesi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

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 della bocca, 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 Invirase/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. E' stato scelto come momento di valutazione il

Medicinale non più autorizzato

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 Invirase 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† (msec) al giorno 3 per dosi di Invirase/ritonavir terapeutica e sovraterapeutica e per il controllo con principio attivo moxifloxacina in volontari sani nello studio approfondito sul QT (TQT)

Trattamento	**Tempo dopo la somministrazione del medicinale**	**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^	4 ore	12,18	1,93	15,36

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

^ 400 mg sono stati somministrati solo il giorno 3

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

In questo studio, al giorno 3 è stato anche osservato un 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. Intervalli 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.

L'effetto dell'inizio del trattamento con un regime posologico Invirase/ritonavir 500/100 mg due volte al giorno in associazione a 2 NRTI per i primi 7 giorni di trattamento seguiti da Invirase/ritonavir 1000/100 mg due volte al giorno in associazione a 2 NRTI nei successivi 7 giorni sull'intervallo QTc, sulla farmacocinetica e sulla viremia è stato valutato in uno studio osservazionale in aperto della durata di 2 settimane condotto su 23 pazienti naive al trattamento con infezione da HIV-1 che hanno iniziato la terapia con Invirase/ritonavir. Le misurazioni dell'ECG e della farmacocinetica sono state effettuate nei giorni 3, 4, 7, 10 e 14 del trattamento con Invirase/ritonavir modificato. La variabile primaria dello studio era la variazione massima dal valore denso pre-dose al basale del QTcF

Medicinale non più autorizzato

($\Delta QTcF_{dense}$). Il regime Invirase/ritonavir modificato ha ridotto il $\Delta QTcF_{dense}$ medio massimo nella prima settimana di trattamento rispetto allo stesso valore in volontari sani a cui era somministrato il regime posologico Invirase/ritonavir standard nello studio TQT al giorno 3, sulla base di un confronto incrociato tra studi in una popolazione diversa (Tabella 4). In tutti i giorni dello studio solo 2 pazienti su 21 (9%) hanno presentato una variazione massima del QTcF dal valore denso pre-dose al basale ≥ 30 ms in seguito alla somministrazione del regime Invirase/ritonavir modificato nella popolazione di pazienti naive al trattamento con infezione da HIV-1, e la variazione media massima dal valore denso pre-dose al basale del QTcF era < 10 ms in tutti i giorni dello studio. Tali risultati suggeriscono che il ruolo del QTc risulta ridotto con il regime posologico Invirase/ritonavir modificato, sulla base di un confronto incrociato tra studi in una popolazione diversa (Tabella 4). La percentuale di pazienti che hanno riportato un prolungamento dell'intervallo PR > 200 ms in questo studio rientrava in un intervallo compreso tra 3 su 22 (14%) (giorno 3) e 8 su 21 (38%) (giorno 14).

In seguito alla somministrazione del regime Invirase/ritonavir modificato, l'esposizione a saquinavir nel corso della prima settimana ha raggiunto valori di picco al giorno 3 per poi ridursi fino a valori minimi di esposizione al giorno 7 con effetti di induzione di ritonavir, mentre i parametri farmacocinetici di saquinavir al giorno 14 (in seguito a dosi piene di Invirase/ritonavir nella seconda settimana) hanno raggiunto l'intervallo dei valori medi storici per i valori di saquinavir allo steady-state nei pazienti con infezione da HIV-1 (Tabella 9). La C_{max} media di Invirase con il regime Invirase/ritonavir modificato era inferiore di circa il 53-83% nei pazienti con infezione da HIV-1 nei giorni dello studio rispetto alla C_{max} media raggiunta in volontari sani nello studio TQT il giorno 3. Nel corso del periodo di trattamento di due settimane è stata osservata una riduzione continua dell'HIV-RNA in tutti i pazienti naive al trattamento a cui era somministrato il regime posologico Invirase/ritonavir modificato, il che suggerisce soppressione virale dell'HIV nel periodo dello studio. Con il regime modificato non è stata valutata l'efficacia a lungo termine.

Tabella 4: Sintesi dei parametri elettrocardiografici in seguito alla somministrazione del regime Invirase/ritonavir modificato a pazienti naive al trattamento con infezione da HIV-1 che hanno iniziato il trattamento con Invirase/ritonavir

Parametro	**Giorno 3 500/100 mg (n=22)**	**Giorno 4 500/100 mg (n=21)**	**Giorno 7 500/100 mg (n=21)**	**Giorno 10 1000/100 mg (n=21)**	**Giorno 14 1000/100 mg (n=21)**	**Studio TQT Giorno 3* (n=57)**
$\Delta QTcF_{dense}$ medio massimo in ms (DS)	3,26 ± 7,01	0,52 ± 9,25	7,13 ± 7,36	11,97 ± 11,55	7,48 ± 8,46	32,2 ± 13,4
Pazienti con $\Delta QTcF_{dense}$ massimo ≥ 30 ms (%)	0	0	0	2/21 (9%)	0	29/57 (51%)

*Dati storici provenienti dallo studio approfondito sul QT condotto su volontari sani

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_{50} e di EC_{90} 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_{50} sierica (50 % del siero umano) modificata corrispondente varia da 25 a 250 nM. Gli isolati clinici di HIV-2 hanno dimostrato valori di EC_{50} 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).

Medicinale non più autorizzato

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 5). 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 5: 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) Popolazione naive a saquinavir**		**RESIST 1 & 2 Popolazione naive a saquinavir/Popolazione già trattata**	
	N=138	**Cambiamenti nell’HIV-1 RNA plasmatico basale a 12-20 settimane**	**N=114**	**Cambiamenti nell’HIV-1 RNA plasmatico basale alla settimana 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

* 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.

Medicinale non più autorizzato

Tabella 6: Caratteristiche demografiche di MaxCmin1 e di MaxCmin2†

	MaxCmin1		**MaxCmin2**	
	SQV/r N=148	**IDV/r N=158**	**SQV/r N=161**	**LPV/r N=163**
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_{10} 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 $CD4^+$ al basale, cellule/mm^3 (IQR)	272 (135-420)	280 (139-453)	241 (86-400)	239 (95-420)

† dati tratti dal rapporto dello studio clinico

Tabella 7: Risultati alla settimana 48 di MaxCmin1 e di MaxCmin2†

Risultati	**MaxCmin1**		**MaxCmin2**	
	SQV/r	**IDV/r**	**SQV/r**	**LPV/r**
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*#	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#	97/144 (67 %)	106/154 (69 %)	90/158 (57 %)	106/162 (65 %)
	P >0,05‡		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‡		P=0,48	
Incremento mediano della conta delle cellule CD4 alla settimana 48 (cellule/mm^3)	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 12, o ≥ 200 copie/ml alla settimana 24 o dopo. MaxCmin2: qualsiasi aumento ≥ 0,5 log a una specifica visita; riduzione ≤ 0,5 log se VL ≥ 200 copie/ml alla settimana 4; riduzione rispetto al basale ≤ 1,0 log se VL ≥ 200 copie/ml alla settimana 12; e un VL ≥ 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

Medicinale non più autorizzato

Risultati clinici da studi pediatrici

Il profilo di farmacocinetica, sicurezza ed attività di saquinavir è stato studiato in uno studio in aperto, multicentrico, condotto su 18 bambini di età compresa tra 4 mesi e meno di 6 anni, nel quale saquinavir (50 mg/kg bid fino al dosaggio da adulto di 1000 mg bid) è stato somministrato in associazione a ritonavir soluzione orale (3 mg/kg bid per un peso corporeo compreso tra 5 e <15 kg, 2,5 mg/kg bid per un peso corporeo compreso tra 15 e 40 kg e 100 mg bid per un peso corporeo >40 kg) più associazione di ≥ 2 ARV. I lattanti e i bambini piccoli sono stati stratificati in 2 gruppi: Gruppo A "Gruppo di Età Bassa", da 4 mesi a meno di 2 anni (n=5), e Gruppo B "Gruppo di Età Alta", bambini con età compresa tra 2 e meno di 6 anni (n=13).

Nel "Gruppo di Età Alta", il numero di pazienti con viremia < 400 copie/mL alla settimana 48 è stato di 11 su 13. Il numero di pazienti con viremia < 50 copie/mL è stato di 9 su 13 per lo stesso periodo. La conta dei linfociti CD4 (espressa come percentuale media di CD4) è aumentata mediamente del 2,97 % nell'arco dello stesso periodo di 48 settimane. La dimensione dello studio è stata troppo piccola per consentire di trarre conclusioni sul beneficio clinico.

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: in pazienti adulti 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 8). La farmacocinetica di saquinavir risulta stabile durante il trattamento a lungo termine.

Medicinale non più autorizzato

Tabella 8: 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**	**AUCτ (ng·h/ml)**	**AUC0-24 (ng·h/ml) †**	**Cmax (ng/ml)**	**Cmin (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	1,509 (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	5,208 (1.536-14.369)	1.179 (334-5.176) ††

τ = 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.

Nei pazienti naive al trattamento con infezione da HIV-1 che hanno iniziato il trattamento con Invirase/ritonavir con un regime posologico Invirase/ritonavir modificato di Invirase 500 mg due volte al giorno con ritonavir 100 mg due volte al giorno per i primi 7 giorni di trattamento, incrementato a Invirase 1000 mg due volte al giorno con ritonavir 100 mg due volte al giorno nei successivi 7 giorni, l'esposizione sistemica a saquinavir si è generalmente avvicinata o ha superato l'intervallo di valori

Medicinale non più autorizzato

storici allo steady-state con il regime posologico standard Invirase/ritonavir 1000 mg/100 mg bid nei giorni dello studio (vedere Tabelle 9 e 8).

Tabella 9: Parametri farmacocinetici medi (% CV) in seguito alla somministrazione del regime Invirase/ritonavir modificato a pazienti naive al trattamento con infezione da HIV-1 che hanno iniziato il trattamento con Invirase/ritonavir

Parametro	**Giorno 3 500/100 mg (n=22)**	**Giorno 4 500/100 mg (n=21)**	**Giorno 7 500/100 mg (n=21)**	**Giorno 10 1000/100 mg (n=21)**	**Giorno 14 1000/100 mg (n=21)**
AUC_{0-12} **(ng*hr/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)

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, 1,019 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 %). E' 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.

Biotrasformazione 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 endovena, 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).

Medicinale non più autorizzato

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 %) µg·hr/ml e di 3,6 (83 %) µg/ml per i pazienti con infezione da HIV e moderata insufficienza epatica. I corrispondenti valori nel gruppo di controllo sono stati 28,5 (71 %) µg·hr/ml e di 4,3 (68 %) µg/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).

Pazienti Pediatrici: Le informazioni di farmacocinetica allo steady state sono disponibili dai pazienti pediatrici con infezione da HIV che hanno partecipato allo studio NV20911. In questo studio, 5 pazienti avevano un'età < 2 anni e 13 avevano un'età compresa tra 2 e < 6 anni e hanno assunto saquinavir al dosaggio di 50 mg/kg bid (senza superare il dosaggio di 1000 mg bid) potenziato con ritonavir a 3 mg/kg per i pazienti con peso corporeo compreso tra 5 e <15 kg o 2,5 mg/kg per i pazienti con peso corporeo compreso tra 15 e 40 kg (senza superare il dosaggio complessivo di 100 mg bid). Sedici dei 18 bambini non erano in grado di deglutire le capsule rigide di Invirase e hanno assunto il medicinale aprendo le capsule e miscelandone il contenuto con diversi veicoli. I parametri di esposizione farmacocinetica per il "Gruppo di Età Alta" sono elencati a seguire, nella Tabella 10. I risultati per il"Gruppo di Età Bassa"non sono mostrati, poiché, a causa della dimensione ridotta del gruppo, i dati sono limitati.

Medicinale non più autorizzato

Tabella 10: Parametri farmacocinetici di saquinavir allo steady-state in pazienti pediatrici con infezione da HIV

			Parametri Farmacocinetici di Saquinavir Media ± SD (% CV)*		
Studio	**Gruppo di età** (Anni)	**N**	**AUC_{0-12h} (ng•h/mL)**	**C_{trough} (ng/mL)**	**C_{max} (ng/mL)**
NV20911	da 2 a < 6 anni	13	38000 ± 18100 (48%)	1860 ± 1060 (57%)	5570 ± 2780 (50%)

***** Tutti i parametri sono stati normalizzati alla dose di 50 mg/kg

Le esposizioni a saquinavir osservate allo stady state, negli studi pediatrici sono state sostanzialmente più elevate rispetto ai dati storici negli adulti dove è stato osservato che il prolungamento QTc e PR è dipendente dalla dose e dall'esposizione (vedere paragrafo 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).

Sicurezza farmacologica: Il traffico dei canali del potassio cardiaci umani clonati (hERG) in vitro è risultato inibito del 75 % ad una concentrazione di saquinavir di 30 μM. Saquinavir ha inibito la corrente sia dei canali hERG che dei canali del calcio di tipo L con una IC_{50} rispettivamente di 4.7 e di 6.3 μM. In uno studio di distribuzione miocardica nel ratto si è osservato un accumulo di saquinavir nel cuore di circa 2 volte rispetto al plasma, dopo co-somministrazione di saquinavir/ritonavir. La rilevanza clinica di questi risultati pre-clinici non è nota, tuttavia in soggetti umani trattati con saquinavir e ritonavir in terapia di combinazione sono state osservate anomalie della conduzione e della ripolarizzazione cardiaca (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Medicinale non più autorizzato

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
Cellulosa microcristallina,
Croscarmellosa sodica,
Povidone,
Lattosio (monoidrato),
Magnesio stearato.

Rivestimento della compressa:
Ipromellosa,
Titanio diossido (E 171),
Talco,
Glicerolo triacetato,
Ossido di ferro giallo e rosso (E 172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in plastica (HDPE) contenenti 120 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/026/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 ottobre 1996
Data del rinnovo più recente: 04 ottobre 2006

Medicinale non più autorizzato

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.

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1,
79639 Grenzach-Wyhlen,
Germania.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
TESTO PER IL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Invirase 500 mg compresse rivestite con film
Saquinavir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa rivestita con film contiene 500 mg di saquinavir in forma di saquinavir mesilato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio (monoidrato) 38,5 mg, coloranti (titanio diossido E 171, ossido di ferro E 172) ed altri costituenti. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

120 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Le compresse rivestite con film devono essere deglutite intere
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Medicinale non più autorizzato

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/026/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

invirase 500 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

TESTO PER L'ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Invirase 500 mg compresse rivestite con film
Saquinavir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa rivestita con film contiene 500 mg di saquinavir in forma di saquinavir mesilato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio (monoidrato) 38,5 mg, coloranti (titanio diossido E 171, ossido di ferro E 172) ed altri costituenti. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

120 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Le compresse rivestite con film devono essere deglutite intere
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Medicinale non più autorizzato

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/026/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

Non pertinente

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Invirase 500 mg compresse rivestite con film
Saquinavir

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere sezione 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Invirase e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Invirase
3. Come prendere Invirase
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Invirase
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Invirase e a cosa serve

Invirase contiene come principio attivo saquinavir che è un agente antivirale. Appartiene ad una classe di medicinali chiamati inibitori della proteasi. Viene utilizzato per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV).

Invirase è utilizzato da individui adulti con infezione da HIV-1. Invirase è prescritto per l'utilizzo in associazione con ritonavir (Norvir) e altri medicinali antiretrovirali.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Invirase

Non prenda Invirase se ha:
- allergia al saquinavir, al ritonavir o ad uno qualsiasi degli altri componenti di Invirase (vedere "Invirase contiene lattosio" più avanti in questo paragrafo e "Cosa contiene Invirase" nel paragrafo 6)
- qualsiasi problematica cardiaca che si evidenzia all'elettrocardiogramma (ECG, registrazione elettrica cardiaca) - può essere nato con tale problematica
- battito cardiaco molto lento (bradicardia)
- cuore debole (insufficienza cardiaca)
- precedenti episodi di battito cardiaco irregolare (aritmia)
- uno squilibrio di sali nel sangue, in particolare basse concentrazioni di potassio nel sangue (ipocaliemia) che non è al momento controllato con la terapia
- problemi al fegato gravi, quali ittero, epatite o insufficienza epatica – situazione nella quale si forma una raccolta di liquido nell'addome, presenta episodi di confusione o ha sanguinamenti dall'esofago (il tubo che collega la bocca allo stomaco)
- recentemente assunto il medicinale per l'HIV rilpivirina.

Non assuma Invirase se verifica una qualsiasi delle precedenti condizioni. In caso di incertezza, parli con il medico o con il farmacista prima di assumere Invirase.

Medicinale non più autorizzato

Non prenda Invirase se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:
Qualsiasi medicinale che può modificare il battito cardiaco, come**:**

- alcuni medicinali per il trattamento dell'HIV - come atazanavir, lopinavir, rilpivirina
- alcuni medicinali per il cuore - amiodarone, bepridil, disopiramide, dofetilide, flecainide, idrochinidina, ibutilide, lidocaina, propafenone, chinidina, sotalolo
- alcuni medicinali per il trattamento della depressione - amitriptilina, imipramina, trazodone, maprotilina
- medicinali per il trattamento di altri problemi di salute mentale gravi – quali clozapina, aloperidolo, mesoridazina, fenotiazine, sertindolo, sultopride, tioridazina, ziprasidone
- alcuni medicinali per il trattamento delle infezioni - quali claritromicina, dapsone, eritromicina, alofantrina, pentamidina, sparfloxacina
- alcuni antidolorifici molto forti (narcotici) - quali alfentanil, fentanil, metadone
- medicinali per il trattamento della disfunzione erettile - sildenafil, vardenafil, tadalafil
- alcuni medicinali che possono essere utilizzati per trattare una varietà di condizioni: cisapride, difemanile, mizolastina, chinina, vincamina
- alcuni medicinali usati per prevenire il rigetto di nuovi organi dopo il trapianto come tacrolimus
- alcuni medicinali usati per trattare i sintomi dell'iperplasia prostatica benigna (aumento delle dimensioni della prostata), come alfuzosina
- alcuni medicinali comunemente usati per trattare i sintomi delle allergie, come terfenadina e astemizolo
- alcuni medicinali usati per trattare disturbi mentali gravi, come pimozide
- alcuni medicinali (chiamati inibitori della tirosin-chinasi) usati per trattare alcune tipologie di tumori, come dasatinib e sunitinib.

Uno qualsiasi di questi altri medicinali:

- alcaloidi della segale cornuta - utilizzati per il trattamento degli attacchi di emicrania
- triazolam e midazolam (presi per bocca) - utilizzati per aiutarla a dormire o per alleviare l'ansia
- rifampicina - utilizzata per la prevenzione o il trattamento della tubercolosi
- simvastatina e lovastatina - utilizzati per ridurre il colesterolo nel sangue
- la quetiapina - utilizzata per trattare la schizofrenia, il disturbo bipolare e il disturbo depressivo maggiore
- lurasidone - utilizzato per il trattamento della schizofrenia.

Non assuma Invirase con altri medicinali senza prima averne parlato con il medico. I medicinali di cui sopra, se presi insieme a Invirase, possono causare effetti indesiderati gravi.

Non assuma Invirase se verifica una qualsiasi delle precedenti condizioni. In caso di incertezza, parli con il medico o con il farmacista prima di assumere Invirase.

Avvertenze e precauzioni
Deve sapere che Invirase/ritonavir non cura l'infezione da HIV ed è possibile che continui a sviluppare infezioni o altre patologie associate alla malattia da HIV. Pertanto, deve rimanere sotto controllo medico durante l'assunzione di Invirase/ritonavir.

Allo stato attuale, ci sono solo informazioni limitate sull'uso di Invirase/ritonavir nei bambini e negli adulti di età superiore ai 60 anni.

Medicinale non più autorizzato

Anomalie del battito cardiaco (aritmie):
Invirase può modificare il battito cardiaco – questo evento può essere molto grave. Ciò può accadere in particolare nelle donne o nelle persone anziane.

- Se sta assumendo qualsiasi medicinale che riduce i livelli di potassio nel sangue, consulti il medico prima di prendere Invirase.
- **Se durante il trattamento si presentano palpitazioni o battito cardiaco irregolare**, **informi immediatamente il medico** che valuterà se effettuare un ECG per controllare il ` battito cardiaco.

Altre condizioni
Esistono altre condizioni, che può avere o di cui può aver sofferto in passato, che richiedono particolare attenzione prima o in corso di assunzione di Invirase/ritonavir. Pertanto, prima di assumere questo medicinale, deve informare il medico se soffre di diarrea, o se ha allergie (vedere Paragrafo 4) o se ha intolleranze ad alcuni zuccheri (vedere paragrafo "Invirase contiene lattosio").

Malattia renale: Consulti il medico se ha una storia di malattia renale.

Malattia del fegato: Se ha una storia di malattia al fegato, ne parli al medico. I pazienti con epatite cronica B o C trattati con agenti antiretrovirali sono a maggior rischio di sviluppare eventi avversi gravi e potenzialmente fatali a carico del fegato e può essere necessario eseguire esami del sangue per controllare la funzionalità del fegato.

Infezioni: In alcuni pazienti con infezione avanzata da HIV (AIDS) e con una storia di infezione opportunistica, subito dopo aver iniziato il trattamento anti-HIV, possono insorgere segni e sintomi infiammatori di precedenti infezioni. Si ritiene che tali sintomi siano dovuti ad un miglioramento della risposta immunitaria organica, che permette all'organismo di combattere le infezioni che possono essere state presenti senza chiari sintomi. Se nota qualsiasi sintomo di infezione, informi il medico immediatamente (vedere Paragrafo 4).

In aggiunta alle infezioni opportunistiche, possono verificarsi anche disturbi autoimmuni (una condizione che accade quando il sistema immunitario attacca il tessuto sano del corpo) dopo che ha iniziato l'assunzione dei medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. I disturbi autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota qualsiasi sintomo di infezione od altri sintomi quali debolezza muscolare, debolezza iniziale a mani e piedi che risale verso il tronco del corpo, palpitazioni, tremore o iperattività, informi immediatamente il medico per richiedere il trattamento necessario.

Problemi dell'osso: alcuni pazienti che assumono una terapia antiretrovirale di associazione possono sviluppare una malattia dell'osso chiamata osteonecrosi (morte del tessuto osseo causata da un mancato afflusso di sangue all'osso). La durata della terapia antiretrovirale di associazione, l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, una grave immunosoppressione, un più elevato indice di massa corporea, tra gli altri, possono essere alcuni dei numerosi fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia. Segni di osteonecrosi sono rigidità delle articolazioni, fastidio e dolore (specialmente alle anche, alle ginocchia e alle spalle) e difficoltà nel movimento. Si rivolga al medico se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi sintomi.

Altri medicinali e Invirase
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Invirase/ritonavir *può essere assunto* con un certo numero di altri medicinali comunemente usati in caso di infezione da HIV.

Medicinale non più autorizzato

Ci sono alcuni medicinali che non devono essere presi con Invirase/ritonavir (vedere paragrafo "Non prenda Invirase se sta assumento uno qualsiasi dei seguenti medicinali"sopra riportato). Esistono anche alcuni medicinali che *richiedono una riduzione del dosaggio* del medicinale stesso o di Invirase o di ritonavir (vedere paragrafo "I medicinali che possono interagire con saquinavir o ritonavir comprendono" riportato sotto). Chieda al medico o al farmacista ulteriori informazioni riguardo l'assunzione di Invirase/ritonavir con altri medicinali.

I medicinali che possono interagire con saquinavir o ritonavir comprendono:

- altri medicinali anti-HIV – quali nelfinavir, indinavir, nevirapina, delavirdina, efavirenz, maraviroc, cobicistat
- alcuni medicinali che agiscono sul sistema immunitario - quali ciclosporina, sirolimus (rapamicina), tacrolimus
- diversi steroidi - quali desametasone, etinilestradiolo, fluticasone
- alcuni medicinali per il cuore - quali i bloccanti dei canali del calcio, chinidina, digossina
- medicinali utilizzati per abbassare il colesterolo nel sangue – quali le statine
- antifungini - ketoconazolo, itraconazolo, fluconazolo, miconazolo
- anticonvulsivanti – quali fenobarbitale, fenitoina, carbamazepina
- agenti sedativi – quali midazolam somministrato tramite iniezione
- certi antibiotici - quali chinopristina/dalfopristina, rifabutina, acido fusidico
- medicinali per trattare la depressione - quali nefazodone, antidepressivi triciclici
- anticoagulanti - warfarin
- preparazioni di erboristeria contenenti l'erba di S. Giovanni o capsule di aglio
- alcuni medicinali per il trattamento di malattie correlate ad acidità nello stomaco – quali omeprazolo o altri inibitori della pompa protonica
- medicinali utilizzati per il trattamento dell'asma o di altre malattie respiratorie come la Broncopneumopatia Cronico Ostruttiva (BPCO) quali il salmeterolo
- medicinali per la gotta, come la colchicina
- medicinali per il trattamento della pressione sanguigna elevata a livello dei polmoni (una malattia nota come ipertensione polmonare), quali il bosentan.

Per questo motivo non deve assumere Invirase/ritonavir con altri medicinali senza il consenso del medico.

Se sta prendendo un contraccettivo orale per prevenire una gravidanza, deve usare un ulteriore metodo di contraccezione o un diverso metodo di contraccezione, poiché ritonavir può ridurre l'efficacia dei contraccettivi orali.

Invirase con cibi e bevande
Invirase deve essere assunto con ritonavir e durante o dopo un pasto.

Gravidanza e allattamento
Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale. Informi il medico se è in stato di gravidanza o se intende iniziare una gravidanza. Questo medicinale deve essere assunto in gravidanza soltanto su decisione del medico.

L'allattamento ***non è raccomandato*** per le donne sieropositive poiché l'infezione da HIV può essere trasmessa al bambino con il latte materno.
Se sta allattando o sta pensando di allattare al seno, ***deve parlarne con*** il medico ***il prima possibile.***
Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Non sono stati testati gli effetti di Invirase sulla capacità di guidare la macchina o di utilizzare macchinari. Comunque, durante il trattamento con Invirase sono stati riportati capogiri, affaticamento e riduzione della vista. Non guidi o utilizzi macchinari se ha mostrato questi sintomi.

Medicinale non più autorizzato

Invirase contiene lattosio
Ogni compressa rivestita con film contiene lattosio (monoidrato) 38,5 mg. Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Invirase

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista. Invirase è fornito come compressa rivestita con film da 500 mg. Il medico le prescriverà Invirase in associazione con ritonavir (Norvir) ed altri medicinali contro l'HIV.

Come assumerlo
- Assuma Invirase nello stesso momento in cui assume le capsule di ritonavir (Norvir).
- Assuma le compresse rivestite con film di Invirase con o subito dopo il pasto.
- Deglutisca le compresse rivestite con film intere con acqua.

Quanto prenderne

Dose standard
- Assuma due compresse rivestite con film di Invirase da 500 mg due volte al giorno.
- Assuma una capsula di ritonavir (Norvir) da 100 mg due volte al giorno.

Se questo è il primo medicinale per il trattamento dell'HIV o la prima volta che assume ritonavir (Norvir)
Per la prima settimana, deve assumere una dose ridotta di Invirase.

Settimana 1:
- Assuma una compressa rivestita con film di Invirase 500 mg due volte al giorno
- Assuma una capsula di ritonavir (Norvir) da 100 mg due volte al giorno.

Settimana 2 e settimane successive:
- Continui con la dose standard.

Se prende più Invirase di quanto deve
Se ha preso più Invirase/ritonavir di quanto prescritto, contatti il medico o il farmacista.

Se dimentica di prendere Invirase
Non prenda una dose doppia per compensare eventuali dimenticanze. Se si dimentica di assumere una dose, la deve assumere non appena se ne accorge, insieme a del cibo. Continui quindi con lo schema regolare, come prescritto. Non modifichi da solo la dose prescritta.

Se interrompe il trattamento con Invirase
Continui ad assumere questo medicinale fino a quando il medico non decide diversamente.
Per ogni ulteriore richiesta sull'uso di questo medicinale, chieda al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.
Durante la terapia per l'HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli dei lipidi e del glucosio nel sangue. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e nel caso dei lipidi del sangue, talvolta agli stessi medicinali contro l'HIV. Il medico verificherà questi cambiamenti.

Durante il trattamento dell'infezione da HIV non è sempre possibile distinguere gli effetti indesiderati causati da Invirase da quelli provocati da altri medicinali che si stanno assumendo o dalle

Medicinale non più autorizzato

complicazioni dell'infezione. Per questi motivi è molto importante informare il medico di qualsiasi cambiamento delle proprie condizioni.

Gli effetti indesiderati di saquinavir assunto con ritonavir comunemente riportati (*in più di 10 persone su 100*) riguardano il tratto gastroenterico, soprattutto malessere, diarrea, stanchezza, vomito, aerofagia e dolore addominale. Inoltre, sono state riportate molto comunemente modifiche negli indicatori di laboratorio (ad es. esami del sangue o delle urine).

Altri effetti indesiderati, riportati (*in più di 1 persona su 100 ma in meno di 1 persona su 10*), che possono verificarsi sono: eruzione cutanea, prurito, eczema e secchezza della pelle, perdita di capelli, secchezza della bocca, cefalea, neuropatia periferica (un disturbo nervoso che colpisce mani e piedi che può assumere la forma di intorpidimento, formicolio, dolori acuti o bruciori), debolezza, vertigini, , disturbi della libido, alterazioni del gusto, ulcere alla bocca, labbra secche, disturbi addominali, indigestione, perdita di peso,stitichezza, aumento dell'appetito spasmi muscolari, e affanno respiratorio.

Altri effetti indesiderati riportati meno frequentemente (*in più di 1 persona su 1000 ma in meno di 1 persona su 100*) includono: diminuzione dell'appetito, disturbi della vista,infiammazione del fegato, convulsioni, reazioni allergiche, vesciche,sonnolenza, funzione renale anormale, infiammazione del pancreas, ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi causati da problemi al fegato e della sindrome di Steven's Johnson (una malattia grave con comparsa di vesciche su pelle, occhi, bocca e genitali).

Alcuni pazienti affetti da emofilia di tipo A e B hanno presentato un aumento degli episodi emorragici durante il trattamento con questo o un altro inibitore della proteasi. Se ciò dovesse accaderle, consulti immediatamente il medico.

Sono stati segnalati dolore, dolorabilità o debolezza muscolari, in particolare associati a terapia antiretrovirale comprendente inibitori della proteasi e analoghi nucleosidici. In rare occasioni questi disturbi muscolari sono risultati gravi (rabdomiolisi).

Segnalazione di effetti indesiderati
Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.
Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Invirase

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone e sull'astuccio. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Invirase non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Medicinale non più autorizzato

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Invirase

- Il principio attivo è saquinavir. Una compressa rivestita con film di Invirase contiene 500 mg di saquinavir in forma di saquinavir mesilato.
- Gli altri componenti (eccipienti) sono cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, povidone, lattosio (monoidrato) 38,5 mg, magnesio stearato, ipromellosa, titanio diossido (E 171), talco, glicerolo triacetato, ossido di ferro giallo (E 172) e ossido di ferro rosso (E 172) (vedere sezione 2 “Invirase contiene lattosio”).

Descrizione dell’aspetto di Invirase e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di Invirase 500 mg sono di colore da arancione chiaro ad arancione grigio o bruno e di forma ovale con inciso “SQV 500” su un lato e “ROCHE” sull’altro lato. Un flacone di plastica (HDPE) contiene 120 compresse.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

Produttore
Roche Pharma AG,
Emil-Barell-Strasse 1,
79639 Grenzach-Wyhlen,
Germania.

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all’immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Malta
(See Ireland)

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Medicinale non più autorizzato

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα
Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska
Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος
Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7039831

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Medicinale non più autorizzato

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato a {MM/AAAA}

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione Europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali.