▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

INVIRASE 500 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Filmtablette enthält 500 mg Saquinavir als Saquinavir-Mesilat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 38,5 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Hellorange bis gräulich- oder bräunlich-orange, ovale, zylindrische, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „SQV 500“ auf der einen und „ROCHE“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Invirase ist zur Behandlung HIV-1-infizierter erwachsener Patienten angezeigt. Invirase ist nur in Kombination mit Ritonavir und anderen antiretroviralen Arzneimitteln anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie mit Invirase ist durch einen Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von HIV-Infektionen einzuleiten.

Kombinationstherapie mit Ritonavir

Die empfohlene Dosis von Invirase beträgt 1000 mg (2 x 500 mg Filmtabletten) zweimal täglich plus Ritonavir 100 mg zweimal täglich zusammen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln. Bei zuvor unbehandelten Patienten, die eine Behandlung mit Invirase/Ritonavir beginnen, wird für die ersten 7 Behandlungstage eine Startdosis von Invirase 500 mg (1 Filmtablette Invirase 500 mg) zweimal täglich sowie Ritonavir 100 mg zweimal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln empfohlen. Die empfohlene Dosis nach 7 Tagen ist Invirase 1000 mg zweimal täglich mit Ritonavir 100 mg zweimal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln. Für Patienten, die direkt nach der Behandlung mit einem anderen Proteaseinhibitor zusammen mit Ritonavir oder einer Behandlung mit einem nicht-nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitor jeweils ohne eine Auswaschphase umgestellt werden, ist die empfohlene Dosis zu Beginn der Behandlung und zur Weiterführung Invirase 1000 mg zweimal täglich mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich. Die Invirase Filmtabletten sollen unzerkaut geschluckt und gleichzeitig mit Ritonavir während oder nach einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörungen:

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörungen:

Bei HIV-infizierten Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung scheint basierend auf begrenzten Daten keine Dosisanpassung angezeigt zu sein. Eine engmaschige Überwachung der Sicherheit (einschließlich Anzeichen kardialer Arrhythmien) und des virologischen Ansprechens wird aufgrund der erhöhten Variabilität der systemischen Verfügbarkeit von Saquinavir bei dieser Patientengruppe empfohlen. Invirase/Ritonavir ist bei Patienten mit dekompensierter Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Kinder und Jugendliche:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ritonavir-geboostetem Saquinavir bei HIV-infizierten Patienten unter 2 Jahren ist nicht erwiesen. Für pädiatrische Patienten im Alter von ≥2 Jahren konnten keine Dosierungsempfehlungen ermittelt werden, die sowohl wirksam sind als auch unter den Grenzwerten, ab denen Bedenken für eine QT- und PR-Intervallverlängerung bestehen, liegen.

Erwachsene über 60 Jahre:

Die Erfahrungen mit Invirase bei Erwachsenen über 60 Jahre sind begrenzt.

4.3 Gegenanzeigen

Invirase ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- dekompensierter Lebererkrankung (siehe Abschnitt 4.4)
- angeborener oder dokumentierter erworbener QT-Verlängerung
- Elektrolytstörungen, insbesondere unkorrigierter Hypokaliämie
- klinisch relevanter Bradykardie
- klinisch relevanter Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Auswurffraktion
- symptomatischen Arrhythmien in der Vorgeschichte
- gleichzeitiger Behandlung mit einem der nachfolgenden Arzneimittel, die zu Interaktionen und zu mög-

licherweise lebensbedrohlichen Nebenwirkungen führen können (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8):
- Arzneimittel, die das QT- und/oder PR-Intervall verlängern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
- Midazolam zur oralen Anwendung (bezüglich Vorsichtshinweisen für parenteral angewendetes Midazolam siehe Abschnitt 4.5), Triazolam (aufgrund des Potenzials einer verlängerten oder vertieften Sedierung und einer Atemdepression)
- Simvastatin, Lovastatin (aufgrund des erhöhten Risikos einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse)
- Mutterkornalkaloide (z.B. Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergonovin und Methylergonovin) (aufgrund des Potenzials von akutem Ergotismus)
- Rifampicin (aufgrund des Risikos schwerer hepatozellulärer Nebenwirkungen) (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8)
- Quetiapin (aufgrund des Risikos eines Komas, siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hinweise zu Behandlungsbeginn mit Invirase: Invirase soll nicht als einziger Proteaseinhibitor angewendet werden. Invirase darf nur in Kombination mit Ritonavir gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die Patienten sollen darauf hingewiesen werden, dass Saquinavir nicht zur Heilung einer HIV-Infektion führt und, dass weiterhin Begleiterkrankungen, einschließlich opportunistischer Infektionen, die typischerweise mit einer fortgeschrittenen HIV-Infektion einhergehen, auftreten können. Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretroviralen Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

Die Patienten sollen außerdem darüber aufgeklärt werden, dass bedingt durch gleichzeitig angewendete Arzneimittel Nebenwirkungen auftreten könnten.

Erregungsleitungs- und Repolarisationsstörungen:

Bei gesunden Freiwilligen, die Ritonavir-geboostete Invirase erhalten hatten, wurden dosisabhängige Verlängerungen des QT- und PR-Intervalls beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir-geboosteter Invirase mit anderen Arzneimitteln, die das QT- und/oder PR-Intervall verlängern, ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Das Ausmaß der QT- und PR-Intervallverlängerung kann sich mit steigenden Konzentrationen von Saquinavir erhöhen. Daher darf die empfohlene Dosis von Ritonavir-geboosteter Invirase nicht überschritten werden. Die Anwendung von Ritonavir-geboosteter Invirase in einer Dosierung von 2000 mg einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich wurde nicht im Hinblick auf das Risiko einer QT-Verlängerung untersucht und wird nicht empfohlen. Andere Arzneimittel, die bekanntlich die Plasmakonzentration von Ritonavir-geboosteter Invirase erhöhen, sollten mit Vorsicht angewendet werden.

Frauen und ältere Patienten können anfälliger für arzneimittelinduzierte Wirkungen auf das QT- und/oder PR-Intervall sein.

- ***Klinisches Management:***

Nach Einleitung der Behandlung sollte die Durchführung eines Ausgangs-EKGs und zusätzlicher Kontroll-EKGs in Betracht gezogen werden, z.B. bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel anwenden, die bekanntlich die Saquinavir-Exposition erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn Anzeichen oder Symptome auftreten, die auf eine Arrhythmie hindeuten, sollten kontinuierliche EKG-Kontrollen durchgeführt werden. Die Therapie mit Ritonavir-geboosteter Invirase sollte abgebrochen werden, wenn Arrhythmien festgestellt werden oder wenn eine QT- oder PR-Verlängerung auftritt.

Patienten, bei denen eine Therapie mit Ritonavir-geboosteter Invirase eingeleitet wird:

- Vor der Einleitung der Therapie sollte ein EKG durchgeführt werden: Patienten mit einem QT-Intervall > 450 ms sollten Ritonavir-geboostete Invirase nicht anwenden.
- Bei Patienten mit einem Ausgangs-QT-Intervall von < 450 ms sollte nach etwa 3 bis 4 Behandlungstagen ein Kontroll-EKG durchgeführt werden. Bei Patienten, die einen nachträglichen Anstieg des QT-Intervalls auf > 480 ms oder während der Vorbehandlung einen Anstieg um > 20 ms verzeichnen, sollte die Therapie mit Ritonavir-geboosteter Invirase abgebrochen werden.

Patienten, die auf Ritonavir-geboostete Invirase stabil eingestellt sind und eine gleichzeitige Behandlung mit einem Arzneimittel benötigen, welches den Saquinavirspiegel erhöhen kann, oder Patienten, die Arzneimittel einnehmen, welche den Saquinavirspiegel erhöhen können, und eine gleichzeitige Gabe von Ritonavir-geboosteter Invirase benötigen, wenn keine alternative Behandlung zur Verfügung steht und der Nutzen die Risiken überwiegt:

- Vor der Einleitung der Kombinationstherapie sollte ein EKG durchgeführt werden: Bei Patienten mit einem QT-Intervall >450 ms sollte keine Kombinationstherapie eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.5).
- Bei Patienten mit einem Ausgangs-QT-Intervall von <450 ms sollte während der Behandlung ein Kontroll-EKG durchgeführt werden. Bei Patienten, die einen nachträglichen Anstieg des QT-Intervalls auf >480 ms oder nach Beginn der Kombinationstherapie einen Anstieg um >20 ms verzeichnen, sollte der Arzt nach bestem klinischen Ermessen entscheiden, entweder die Therapie mit Ritonavir-geboosteter Invirase oder dem gleichzeitig verabreichten Arzneimittel oder die Behandlung mit beiden Arzneimitteln abzubrechen.

- ***Wesentliche Informationen für den Patienten:***

Der verschreibende Arzt muss sicherstellen, dass die Patienten vollständig über die folgenden Punkte zu Erregungsleitungs- und Repolarisationsstörungen informiert sind:

– Patienten, die eine Therapie mit Ritonavir-geboosteter Invirase beginnen, sollten vor dem Risiko von Herzrhythmusstörung mit QT- und PR-Verlängerung einhergehend gewarnt und aufgefordert werden, ihrem Arzt jegliche Anzeichen oder Symptome zu berichten, die auf eine Arrhythmie schließen lassen (z.B. Palpitationen, Synkope, Präsynkope).
– Der Arzt sollte nachfragen, ob plötzliche Todesfälle bei jungen Angehörigen in der Familienanamnese bekannt sind, da dies auf eine kongenitale QT-Verlängerung hindeuten kann.
– Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass es wichtig ist, die empfohlene Dosierung nicht zu überschreiten.
– Jeder Patient (oder die Pflegeperson) sollte darauf hingewiesen werden, die Packungsbeilage, die in der Packung von Invirase enthalten ist, zu lesen.

Lebererkrankung: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Saquinavir/Ritonavir wurde bei Patienten mit vorbestehender, bedeutsamer Lebererkrankung nicht untersucht. Deshalb darf Invirase/Ritonavir bei dieser Patientengruppe nur mit Vorsicht angewendet werden. Invirase/Ritonavir ist bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwere und möglicherweise letale hepatische Nebenwirkungen. Im Falle einer antiviralen Begleittherapie gegen Hepatitis B oder C beachten Sie bitte auch die Fachinformationen dieser Arzneimittel.

Patienten mit vorbestehenden Leberfunktionsstörungen einschließlich chronischer aktiver Hepatitis haben während einer antiretroviralen Kombinationstherapie häufiger Veränderungen der Leberwerte und müssen nach den üblichen Richtlinien überwacht werden. Bei Hinweisen auf eine Verschlechterung der Lebererkrankung bei solchen Patienten muss eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Therapie erwogen werden.

Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung scheint basierend auf begrenzten Daten keine Dosisanpassung angezeigt zu sein. Eine engmaschige Überwachung der Sicherheit (einschließlich Anzeichen kardialer Arrhythmien) und des virologischen Ansprechens wird aufgrund der erhöhten Variabilität der systemischen Verfügbarkeit von Saquinavir bei dieser Patientengruppe empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Bei Patienten mit bestehender Hepatitis B oder C, Leberzirrhose und anderen bestehenden Leberfunktionsstörungen wurde über Verschlechterungen der chronischen Lebererkrankung einschließlich portaler Hypertonie berichtet.

Nierenfunktionsstörungen: Für Saquinavir ist die renale Elimination nur von untergeordneter Bedeutung, die Metabolisierung und Exkretion erfolgen hauptsächlich über die Leber. Daher ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen keine initiale Dosisanpassung erforderlich. Da bisher noch keine Untersuchungen bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vorliegen, ist bei dieser Patientengruppe bei der Anwendung von Saquinavir/Ritonavir Vorsicht angebracht.

Patienten mit chronischer Diarrhö oder Malabsorption: Bei Patienten mit chronischer Diarrhö oder Malabsorption liegen für geboostetes Saquinavir keine und für ungeboostetes Saquinavir nur begrenzte Informationen zur Sicherheit und Wirksamkeit vor. Es ist nicht bekannt, ob bei Patienten mit solchen Erkrankungen die Saquinavirspiegel möglicherweise im subtherapeutischen Bereich liegen.

Kinder und Jugendliche: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ritonavir-geboostetem Saquinavir bei HIV-infizierten Patienten unter 2 Jahren ist nicht erwiesen. Für pädiatrische Patienten im Alter von ≥2 Jahren konnten keine Dosierungsempfehlungen ermittelt werden, die sowohl wirksam sind als auch unter den Grenzwerten, ab denen Bedenken für eine QT- und PR-Intervallverlängerung bestehen, liegen. Deswegen wird die Anwendung in dieser Patientenpopulation nicht empfohlen.

Erwachsene über 60 Jahre: Die Erfahrungen mit Invirase bei Erwachsenen über 60 Jahre sind begrenzt. Ältere Patienten können anfälliger sein für arzneimittelbedingte Wirkungen auf das QT- und/oder PR-Intervall.

Lactose-Intoleranz: Invirase 500 mg Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Patienten mit Hämophilie: Es liegen Berichte über gehäufte Blutungen, einschließlich spontaner kutaner Hämatome und Hämarthrosen, bei hämophilen Patienten (Typ A und B) vor, die mit Proteaseinhibitoren behandelt wurden. Einigen Patienten wurde zusätzlich Faktor VIII gegeben. In über der Hälfte dieser Fälle wurde die Behandlung mit Proteaseinhibitoren fortgesetzt bzw. wieder aufgenommen, wenn sie unterbrochen worden war. Ein Kausalzusammenhang zwischen der Proteaseinhibitor-Therapie und den oben genannten Ereignissen wurde nicht eindeutig hergestellt. Hämophile Patienten sollen daher auf die Möglichkeit einer Zunahme von Blutungen aufmerksam gemacht werden.

Diabetes mellitus und Hyperglykämie: Es liegen Berichte vor, denen zufolge es bei der Behandlung von Patienten mit Proteaseinhibitoren zu einem erstmaligen Auftreten von Diabetes mellitus, Hyperglykämie oder zur Verschlechterung eines bestehenden Diabetes mellitus gekommen ist. In einigen Fällen war die Hyperglykämie schwer, und in einigen Fällen war sie mit Ketoazidose verbunden. Bei vielen Patienten überlagerten sich verschiedene Krankheitsbilder, von denen einige mit Arzneimitteln behandelt werden mussten, die

mit der Auslösung eines Diabetes mellitus oder einer Hyperglykämie in Verbindung gebracht werden.
Lipodystrophie: Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit einer Fettumverteilung (Lipodystrophie) bei HIV-Patienten in Verbindung gebracht. Die Langzeitwirkungen dieser Ereignisse sind derzeit nicht bekannt. Die Kenntnisse über den Mechanismus sind unvollständig. Es wurde ein Zusammenhang zwischen der viszeralen Lipomatose und PIs sowie der Lipoatrophie und nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) hergestellt. Ein erhöhtes Risiko für eine Lipodystrophie wurde mit individuellen Faktoren, wie z.B. höherem Alter, und mit arzneimittelabhängigen Faktoren, wie eine länger andauernde antiretrovirale Behandlung und den damit verbundenen metabolischen Störungen, assoziiert. Im Rahmen der klinischen Untersuchung sollte auf körperliche Anzeichen von Fettumverteilung geachtet werden. Die Messung der Serumlipide im Nüchternzustand und der Blutglucose sollte erwogen werden. Lipidstörungen sollten entsprechend der klinischen Situation behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8).
Osteonekrose: Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (CART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.
Immun-Reaktivierungs-Syndrom: Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Zuständen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und Pneumocystis carinii-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z.B. Morbus Basedow) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.
Wechselwirkung mit Ritonavir: Die empfohlene Dosis für Invirase und Ritonavir beträgt 1000 mg Invirase plus 100 mg Ritonavir zweimal täglich. Bei höheren Ritonavir-Dosen wurde ein Zusammenhang mit einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen festgestellt. Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir und Saquinavir führte zu schweren unerwünschten Ereignissen, meist zu einer diabetischen Ketoazidose und zu Leberfunktionsstörungen, insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung.
Wechselwirkung mit Tipranavir: Die gleichzeitige Anwendung von geboostetem Saquinavir mit Tipranavir und niedrig dosiertem Ritonavir in einem doppelt geboosteten Anwendungsschema führt zu einer signifikanten Abnahme der Saquinavir-Plasmakonzentration (siehe Abschnitt 4.5). Deshalb wird die gleichzeitige Anwendung von geboostetem Saquinavir und Tipranavir und niedrig dosiertem Ritonavir nicht empfohlen.
Wechselwirkungen mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren: Bei gleichzeitiger Anwendung von Invirase/ Ritonavir und Atorvastatin, das in geringerem Ausmaß über CYP3A4 metabolisiert wird, ist ebenfalls Vorsicht geboten. In diesem Fall soll eine Dosisreduktion von Atorvastatin erwogen werden. Wenn eine Behandlung mit einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor angezeigt ist, werden Pravastatin oder Fluvastatin empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).
Orale Kontrazeptiva: Da bei gleichzeitiger Gabe von Invirase/Ritonavir die Ethinylestradiol-Konzentration verringert sein kann, sollten bei Anwendung von oralen Kontrazeptiva auf Östrogen-Basis alternative oder zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen getroffen werden (siehe Abschnitt 4.5).
Glukokortikoide: Die gleichzeitige Anwendung von geboostetem Saquinavir mit Fluticason oder anderen Glukokortikoiden, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden, wird nicht empfohlen, es sei denn, dass der mögliche Nutzen einer Behandlung das Risiko systemischer kortikosteroider Wirkungen einschließlich Morbus Cushing und Suppression der Nebennierenfunktion überwiegt (siehe Abschnitt 4.5).
Wechselwirkung mit Efavirenz: Es hat sich gezeigt, dass die Kombination von Saquinavir und Ritonavir mit Efavirenz mit einem erhöhten Risiko für Lebertoxizitäten verbunden ist. Bei gleichzeitiger Anwendung von Saquinavir/Ritonavir und Efavirenz soll die Leberfunktion überwacht werden. In Studien an gesunden Freiwilligen oder HIV-infizierten Patienten wurde keine klinisch signifikante Veränderung der Saquinavir- oder Efavirenz-Konzentration beobachtet (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die meisten Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Saquinavir wurden mit ungeboosteter Invirase oder mit ungeboosteten Saquinavir-Weichkapseln durchgeführt. Eine begrenzte Anzahl von Studien wurde mit Ritonavir-geboosteter Invirase oder mit Ritonavir-geboosteten Saquinavir-Weichkapseln durchgeführt.
Beobachtungen aus Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen, die mit ungeboostetem Saquinavir durchgeführt wurden, sind möglicherweise für die Saquinavir/Ritonavir-Therapie nicht repräsentativ. Darüber hinaus lassen Wechselwirkungen, die bei Saquinavir-Weichkapseln beobachtet wurden, nicht unbedingt Voraussagen über die Größenordnung dieser Wechselwirkungen mit Invirase/Ritonavir zu.
Saquinavir wird über Cytochrom P450 metabolisiert, wobei das spezifische Isoenzym CYP3A4 90% des hepatischen Metabolismus übernimmt. Darüber hinaus zeigten In-vitro-Studien, dass Saquinavir ein Substrat

und ein Inhibitor des P-Glykoproteins (P-gp) ist. Daher können Arzneimittel, die ebenfalls über diesen Stoffwechselweg metabolisiert werden oder die die Aktivität von CYP3A4 und/oder P-gp modifizieren (siehe unter „Andere mögliche Wechselwirkungen“), die Pharmakokinetik von Saquinavir beeinflussen. In gleicher Weise kann Saquinavir die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel, die Substrate für CYP3A4 oder P-gp sind, beeinflussen.
Ritonavir kann als starker CYP3A4- und P-gp-Inhibitor die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel beeinträchtigen. Daher sind bei gleichzeitiger Gabe von Saquinavir und Ritonavir die möglichen Wirkungen von Ritonavir auf andere Arzneimittel zu berücksichtigen (siehe Fachinformation von Norvir).
Basierend auf der Erkenntnis der dosisabhängigen Verlängerungen der QT- und PR-Intervalle bei gesunden Freiwilligen, die Invirase/Ritonavir erhalten haben (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1), können additive Effekte auf QT- und PR-Intervallverlängerung auftreten. Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir-geboosteter Invirase mit anderen Arzneimitteln, die das QT- oder PR-Intervall verlängern, kontraindiziert. Die Kombination von Invirase/Ritonavir mit Arzneimitteln, die bekanntlich die Saquinavir-Exposition erhöhen, wird nicht empfohlen und sollte vermieden werden, wenn andere Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung als notwendig erachtet wird, da der mögliche Nutzen die Risiken für den Patienten überwiegt, ist besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4; Informationen zu einzelnen Arzneimitteln, siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Therapiegebiet (in der Studie verwendete Dosis von Invirase)	***Wechselwirkung***	***Empfehlung bei gleichzeitiger Gabe***
Antiretrovirale Arzneimittel		
Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs):		
Zalcitabin und/oder Zidovudin (Saquinavir/Ritonavir) -	Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudien abgeschlossen. Eine Wechselwirkung mit Zalcitabin ist unwahrscheinlich aufgrund unterschiedlicher Stoffwechsel- und Ausscheidungswege. Für Zidovudin (200 mg alle 8 Stunden) wurde bei Kombination mit Ritonavir (300 mg alle 6 Stunden) eine Abnahme der AUC um 25% berichtet. Die Pharmakokinetik von Ritonavir wurde nicht beeinflusst.	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Zalcitabin und/oder Zidovudin (ungeboostetes Saquinavir)	Saquinavir ↔ Zalcitabin ↔ Zidovudin ↔	
Didanosin 400 mg Einmaldosis (Saquinavir/Ritonavir 1600/100 mg qd)	Saquinavir AUC ↓ 30% Saquinavir C_{max} ↓ 25% Saquinavir C_{min} ↔	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Tenofovir-Disoproxilfumarat 300 mg qd (Saquinavir/Ritonavir 1000/100 mg bid)	Saquinavir AUC ↓ 1% Saquinavir C_{max} ↓ 7% Saquinavir C_{min} ↔	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs):		
Delavirdin (Saquinavir/Ritonavir)	Wechselwirkung mit Invirase/Ritonavir wurde nicht untersucht.	
Delavirdin (ungeboostetes Saquinavir)	Saquinavir AUC ↑ 348%. Es liegen erst wenige Daten zur Sicherheit und keine Daten zur Wirksamkeit dieser Kombination vor. In einer kleinen, vorläufigen Studie kam es bei 13% der Probanden während der ersten Wochen einer Kombinationstherapie mit Delavirdin und Saquinavir zu einem Anstieg der Leberwerte (6% Grad 3 oder 4).	Bei Verschreibung dieser Kombination sollen Veränderungen der Leberwerte regelmäßig überwacht werden.
Efavirenz 600 mg qd (Saquinavir/Ritonavir 1600/ 200 mg qd, oder Saquinavir/Ritonavir 1000/100 mg bid, oder	Saquinavir ↔ Efavirenz ↔	Keine Dosisanpassung erforderlich.

Saquinavir/Ritonavir 1200/100 mg qd)		
Nevirapin (Saquinavir/Ritonavir)	Wechselwirkung mit Invirase/Ritonavir wurde nicht untersucht.	
Nevirapin (ungeboostetes Saquinavir)	Saquinavir AUC ↓ 24% Nevirapin AUC ↔	Keine Dosisanpassung erforderlich.
HIV-Proteaseinhibitoren (PIs)		
Atazanavir 300 mg qd (Saquinavir/Ritonavir 1600/100 mg qd)	Saquinavir AUC ↑ 60% Saquinavir C_{max} ↑ 42% Ritonavir AUC ↑ 41% Ritonavir C_{max} ↑ 34% Atazanavir ↔ Zur Kombination von Saquinavir/Ritonavir 1000/100 mg bid und Atazanavir liegen keine klinischen Daten vor.	Aufgrund der Möglichkeit lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen ist die gleichzeitige Anwendung mit Invirase/Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Fosamprenavir 700 mg bid (Saquinavir/Ritonavir 1000/100 mg bid)	Saquinavir AUC ↓ 15% Saquinavir C_{max} ↓ 9% Saquinavir C_{min} ↓ 24% (blieb über dem Ziel-Schwellenwert für eine wirksame Therapie.)	Keine Dosisanpassung für Invirase/ Ritonavir erforderlich.
Indinavir (Saquinavir/Ritonavir)	Ritonavir in niedriger Dosierung erhöht die Indinavir-Konzentration.	Erhöhte Indinavir-Konzentrationen können zu einer Nephrolithiasis führen.
Indinavir 800 mg tid (Saquinavir 600 – 1200 mg Einzeldosis)	Saquinavir AUC ↑ 4,6- bis 7,2-fach Indinavir ↔ Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit dieser Kombination vor. Es wurden keine geeigneten Dosierungen dieser Kombination ermittelt.	
Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg bid (Saquinavir 1000 mg bid in Kombination mit 2 oder 3 NRTIs)	Saquinavir ↔ Ritonavir ↓ (Wirksamkeit als Booster unverändert). Lopinavir ↔ (auf Grundlage eines historischen Vergleichs mit ungeboostetem Lopinavir).	Aufgrund der Möglichkeit lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen ist die gleichzeitige Anwendung mit Invirase/Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Nelfinavir 1250 mg bid (Saquinavir/Ritonavir 1000/100 mg bid)	-Saquinavir AUC ↑ 13% (90% CI: 27 ↓ – 74 ↑) Saquinavir C_{max} ↑ 9% (90% CI: 27 ↓ – 61 ↑) Nelfinavir AUC ↓ 6% (90% CI: 28 ↓ – 22 ↑) Nelfinavir C_{max} ↓ 5% (90% CI: 23 ↓ – 16 ↑)	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
Nelfinavir 750 mg tid (ungeboostetes Saquinavir 1200 mg tid)	Saquinavir AUC ↑ 392% Saquinavir C_{max} ↑ 179% Nelfinavir AUC ↑ 18% Nelfinavir C_{max} ↔	Die Behandlung mit einer Vierfach-Kombination aus Saquinavir-Weichkapseln, Nelfinavir und zwei nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren ergab ein dauerhafteres Ansprechen (Verlängerung der Zeit bis zum virologischen Versagen) als die Dreifachbehandlung mit nur einem der beiden Proteaseinhibitoren. Die gleichzeitige Anwendung von Nelfinavir und Saquinavir-Weichkapseln führte zu einer mäßigen Zunahme der Diarrhö-Inzidenz.
Ritonavir 100 mg bid (Saquinavir 1000 mg bid)	Saquinavir ↑ Ritonavir ↔ Bei HIV-infizierten Patienten führt die Anwendung von Invirase oder	Dies ist die zugelassene Kombinationsbehandlung. Keine Dosisanpassung erforderlich.

	Saquinavir-Weichkapseln in Kombination mit Ritonavir in einer Dosierung von 1000/100 mg zweimal täglich zu einer systemischen Saquinavir-Exposition über 24 Stunden, die vergleichbar oder größer zu derjenigen bei Gabe von Saquinavir-Weichkapseln 1200 mg dreimal täglich ist (siehe Abschnitt 5.2).	
Tipranavir/Ritonavir (Saquinavir/Ritonavir)	Saquinavir C_{min} ↓ 78% Doppelt geboostete Protease-Inhibitor-Kombinationstherapie bei mehrfach vorbehandelten HIV-positiven Erwachsenen.	Die gleichzeitige Gabe von Tipranavir und niedrig dosiertem Ritonavir zusammen mit Saquinavir/Ritonavir wird nicht empfohlen. Wird die Kombination als notwendig erachtet, wird eine Kontrolle der Saquinavir-Plasmaspiegel dringend empfohlen.
HIV Fusionsinhibitoren		
Enfuvirtid (Saquinavir/Ritonavir 1000/100 mg bid)	Saquinavir ↔ Enfuvirtid ↔ Es wurde keine klinisch signifikante Wechselwirkung festgestellt.	Keine Dosisanpassung erforderlich.
HIV CCR5-Antagonisten		
Maraviroc 100 mg bid (Saquinavir/Ritonavir 1000/100 mg bid)	Maraviroc AUC_{12} ↑ 9,77 Maraviroc C_{max} ↑ 4,78 Die Saquinavir/Ritonavir Konzentrationen wurden nicht gemessen, eine Wechselwirkung wird nicht erwartet.	Keine Dosisanpassung von Saquinavir/Ritonavir erforderlich. Die Dosis von Maraviroc sollte unter Überwachung auf 150 mg bid gesenkt werden.
Andere Arzneimittel		
Alpha-1-Adrenozeptorantagonisten		
Alfuzosin	Es wird erwartet, dass die gleichzeitige Anwendung von Alfuzosin und Saquinavir/Ritonavir die Plasmaspiegel von Alfuzosin erhöht.	Aufgrund eines möglichen Anstiegs der Alfuzosin-Konzentration, welcher zu Hypotonie führen kann, ist die Kombination mit Invirase/Ritonavir kontraindiziert.
Antiarrhythmika		
Bepridil Lidocain (systemisch) Chinidin Hydrochinidin (Saquinavir/Ritonavir)	Bei gleichzeitiger Gabe mit Invirase/ Ritonavir können die Konzentrationen von Bepridil, systemischem Lidocain, Chinidin oder Hydrochinidin erhöht sein.	Aufgrund der Möglichkeit lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen ist die gleichzeitige Anwendung mit Invirase/Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Amiodaron Flecainid Propafenon (Saquinavir/Ritonavir)	Bei gleichzeitiger Gabe mit Invirase/ Ritonavir können die Konzentrationen von Amiodaron, Flecainid oder Propafenon erhöht sein.	Aufgrund der Möglichkeit lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen ist die gleichzeitige Anwendung mit Saquinavir/Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Dofetilid (Saquinavir/Ritonavir)	Obwohl spezifische Studien nicht durchgeführt wurden, kann die gleichzeitige Anwendung von Invirase/Ritonavir mit Arzneimitteln, die hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert werden, zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen.	Aufgrund der Möglichkeit lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen ist die gleichzeitige Anwendung mit Invirase/Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Ibutilid Sotalol (Saquinavir/Ritonavir)		Aufgrund der Möglichkeit lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen ist die gleichzeitige Anwendung mit Invirase/Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Antikoagulanzien		
Warfarin (Saquinavir/Ritonavir)	Die Konzentrationen von Warfarin können verändert sein.	Überwachung des INR-Wertes (International Normalized Ratio) wird empfohlen.

Antikonvulsiva		
Carbamazepin Phenobarbital Phenytoin (Saquinavir/Ritonavir)	Wechselwirkung mit Invirase/Ritonavir wurde nicht untersucht.	
Carbamazepin Phenobarbital Phenytoin (ungeboostetes Saquinavir)	Diese Arzneistoffe sind CYP3A4-Induktoren und können die Saquinavir-Konzentrationen erniedrigen.	
Antidepressiva		
Trizyklische Antidepressiva (z.B. Amitriptylin, Imipramin) (Saquinavir/Ritonavir)	Invirase/Ritonavir kann die Konzentrationen trizyklischer Antidepressiva erhöhen.	Aufgrund der Möglichkeit lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen ist die gleichzeitige Anwendung mit Invirase/Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Nefazodon (Saquinavir/Ritonavir)	-Die Wechselwirkung mit Invirase/ Ritonavir wurde nicht untersucht.	
Nefazodon (ungeboostetes Saquinavir)	Nefazodon ist ein CYP3A4-Inhibitor und kann die Saquinavir-Konzentrationen erhöhen.	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
Trazodon (Ritonavir)	Die Plasmakonzentrationen von Trazodon können ansteigen. Unerwünschte Ereignisse wie Übelkeit, Schwindel, Hypotension und Synkopen sind nach gleichzeitiger Anwendung von Trazodon und Ritonavir beobachtet worden.	Aufgrund der Möglichkeit lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen ist die gleichzeitige Anwendung mit Invirase/Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Arzneimittel gegen Gicht		
Colchicin	Es wird erwartet, dass die gleichzeitige Anwendung von Colchicin und Saquinavir/Ritonavir, aufgrund der durch den Proteasehemmer bedingten P-gp- und/oder CYP3A4-Hemmung, die Plasmaspiegel von Colchicin erhöht.	Aufgrund des potenziellen Anstiegs Colchicin-bedingter Toxizität (neuromuskuläre Ereignisse einschließlich Rhabdomyolyse) wird die gleichzeitige Anwendung mit Saquinavir/Ritonavir nicht empfohlen, insbesondere nicht bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.4).
Antihistaminika		
Terfenadin Astemizol (Saquinavir/Ritonavir)	Terfenadin AUC ↑, in Verbindung mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls. Eine ähnliche Wechselwirkung mit Astemizol ist wahrscheinlich.	Terfenadin und Astemizol sind kontraindiziert bei Anwendung von geboostetem oder ungeboostetem Saquinavir (siehe Abschnitt 4.3).
Mizolastin (Saquinavir/Ritonavir)		Aufgrund der Möglichkeit lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen ist die gleichzeitige Anwendung mit Invirase/Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Antiinfektiva		
Clarithromycin (Saquinavir/Ritonavir)	Wechselwirkung mit Invirase/Ritonavir wurde nicht untersucht.	
Clarithromycin 500 mg bid (ungeboostetes Saquinavir 1200 mg tid)	Saquinavir AUC ↑ 177% Saquinavir C_{max} ↑ 187% Clarithromycin AUC ↑ 40% Clarithromycin C_{max} ↑ 40%	Aufgrund der Möglichkeit lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen ist die gleichzeitige Anwendung mit Invirase/Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Erythromycin (Saquinavir/Ritonavir)	Wechselwirkung mit Invirase/Ritonavir wurde nicht untersucht.	Aufgrund der Möglichkeit lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen ist die gleichzeitige Anwendung mit Invirase/Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Erythromycin 250 mg qid	Saquinavir AUC ↑ 99%	Keine Dosisanpassung erforderlich.

(ungeboostetes Saquinavir 1200 mg tid)	Saquinavir C_{max} ↑ 106%	
Fusidinsäure (Saquinavir/Ritonavir)	Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Fusidinsäure und Invirase/Ritonavir kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen sowohl von Fusidinsäure als auch von Saquinavir/Ritonavir führen.	
Streptogramin-Antibiotika (Saquinavir/Ritonavir)	Wechselwirkung mit Invirase/Ritonavir wurde nicht untersucht.	
Streptogramin-Antibiotika (ungeboostetes Saquinavir)	Streptogramin-Antibiotika wie Quinupristin/Dalfopristin hemmen CYP3A4. Saquinavir-Konzentrationen können erhöht sein.	Es wird eine Überwachung bezüglich toxischer Wirkungen von Saquinavir empfohlen.
Halofantrin Pentamidin Sparfloxacin (Saquinavir/Ritonavir)		Aufgrund der Möglichkeit lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen ist die gleichzeitige Anwendung mit Invirase/Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Antimykotika		
Ketoconazol 200 mg qd (Saquinavir/Ritonavir 1000/100 mg bid)	Saquinavir AUC ↔ Saquinavir C_{max} ↔ Ritonavir AUC ↔ Ritonavir C_{max} ↔ Ketoconazol AUC ↑ 168% (90% CI 146% – 193%) Ketoconazol C_{max} ↑ 45% (90% CI 32% – 59%)	Keine Dosisanpassung erforderlich, wenn Saquinavir/Ritonavir mit Ketoconazol in Dosen von ≤ 200 mg/Tag kombiniert wird. Höhere Dosen Ketoconazol (> 200 mg/Tag) werden nicht empfohlen.
Itraconazol (Saquinavir/Ritonavir)	Wechselwirkung mit Invirase/Ritonavir wurde nicht untersucht.	
Itraconazol (ungeboostetes Saquinavir)	Itraconazol ist ein mäßig starker Inhibitor von CYP3A4. Eine Wechselwirkung ist möglich.	Es wird eine Überwachung bezüglich toxischer Wirkungen von Saquinavir empfohlen.
Fluconazol/Miconazol (Saquinavir/Ritonavir)	Wechselwirkung mit Invirase/Ritonavir wurde nicht untersucht.	
Tuberkulosemittel		
Rifampicin 600 mg qd (Saquinavir/Ritonavir 1000/100 mg bid)	In einer klinischen Studie entwickelten sich bei 11 von 17 gesunden Freiwilligen (65%) nach 1 bis 5 Tagen der gleichzeitigen Gabe schwere hepatozelluläre Nebenwirkungen mit Transaminase-Erhöhungen auf bis zu mehr als das 20-Fache des Normalwertes.	Rifampicin ist kontraindiziert in Kombination mit Invirase/Ritonavir (siehe Abschnitt 4.3).
Rifabutin 150 mg/jeden 3. Tag (Saquinavir/Ritonavir 1000/100 mg bid) in Probanden	Saquinavir AUC_{0-12} ↓ 13% (90% CI: 31↓ – 9↑) Saquinavir C_{max} ↓ 15% (90% CI: 32↓ – 7↑) Ritonavir AUC_{0-12} ↔ (90% CI: 10↓ – 9↑) Ritonavir C_{max} ↔ (90% CI: 8↓ – 7↑) Rifabutin aktiver Teil* AUC_{0-72} ↑ 134% (90% CI 109% – 162%) Rifabutin aktiver Teil* C_{max} ↑ 130% (90% CI 98% – 167%) Rifabutin AUC_{0-72} ↑ 53% (90% CI 36% – 73%) Rifabutin C_{max} ↑ 86%	Um der Entwicklung einer möglichen Rifabutin-Resistenz bei TB- und HIV-koinfizierten Patienten vorzubeugen, beträgt die empfohlene Dosis Rifabutin 150 mg/alle zwei Tage, oder dreimal pro Woche, bei unveränderter Saquinavir/Ritonavir-Dosis (1000/100 mg bid). Aufgrund eines erwarteten Anstiegs der Exposition von Rifabutin wird eine Überwachung im Hinblick auf Neutropenie und Leberenzymspiegel empfohlen.

	(90% CI 57% – 119%) * Summe aus Rifabutin + 25-O-Des-acetylrifabutin-Metabolit	
Antipsychotika		
Quetiapin	Aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Saquinavir/Ritonavir wird eine Erhöhung der Quetiapin Konzentration erwartet.	Die gleichzeitige Anwendung von Invirase und Quetiapin ist, aufgrund des potenziellen Anstiegs der Quetiapin-bedingten Toxizität, kontraindiziert. Erhöhte Plasmakonzentrationen von Quetiapin können zum Koma führen.
Benzodiazepine		
Midazolam 7,5 mg Einzeldosis (oral) (Saquinavir/Ritonavir 1000/100 mg bid)	Midazolam AUC ↑ 12,4-fach Midazolam C_{max} ↑ 4,3-fach Midazolam $t_{1/2}$ ↑von 4,7 h zu 14,9 h Zur gleichzeitigen Anwendung von Ritonavir-geboostetem Saquinavir und intravenösem Midazolam liegen keine Daten vor. Studien an anderen CYP3A-Modulatoren und i.v. Midazolam legen eine mögliche Erhöhung des Midazolam-Plasmaspiegels um das Drei- bis Vierfache nahe.	Die gleichzeitige Anwendung von Invirase/Ritonavir und oralen Darreichungsformen von Midazolam ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei gleichzeitiger Anwendung von Invirase und parenteralen Darreichungsformen von Midazolam ist Vorsicht geboten. Wenn Invirase gleichzeitig mit parenteralem Midazolam gegeben wird, sollte dies auf einer Intensivstation oder unter damit vergleichbaren Bedingungen erfolgen, bei denen eine engmaschigeklinische Überwachung und angemessene medizinische Intervention im Falle einer Atemdepression und/oder einer verlängerten Sedierung sichergestellt sind. Insbesondere wenn mehr als eine Einmaldosis Midazolam gegeben wird, sollte eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden.
Alprazolam Clorazepat Diazepam Flurazepam (Saquinavir/Ritonavir)	Bei gleichzeitiger Gabe von Invirase/ Ritonavir können die Konzentrationen dieser Arzneistoffe erhöht sein.	Die Patienten sind hinsichtlich sedierender Wirkungen sorgfältig zu überwachen; eine Dosisreduktion des jeweiligen Benzodiazepins kann erforderlich werden.
Triazolam (Saquinavir/Ritonavir)	Bei gleichzeitiger Gabe von Invirase/ Ritonavir kann die Triazolam-Konzentration erhöht sein.	Triazolam ist bei gleichzeitiger Anwendung von Invirase/Ritonavir aufgrund des Risikos einer verlängerten oder verstärkten Sedierung und einer Atemdepression kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Calciumkanalblocker		
Felodipin, Nifedipin, Nicardipin, Diltiazem, Nimodipin, Verapamil, Amlodipin, Nisoldipin, Isradipin (Saquinavir/Ritonavir)	Bei gleichzeitiger Gabe von Invirase/ Ritonavir können die Konzentrationen dieser Arzneistoffe erhöht sein.	Es ist Vorsicht geboten und eine klinische Überwachung der Patienten wird empfohlen.
Kortikosteroide		
Dexamethason (Saquinavir/Ritonavir)	Wechselwirkung mit Invirase/Ritonavir wurde nicht untersucht.	
Dexamethason (ungeboostetes Saquinavir)	Dexamethason induziert CYP3A4 und kann die Saquinavir-Konzentrationen erhöhen.	Es ist Vorsicht geboten; Saquinavir kann bei Patienten, die Dexamethason einnehmen, weniger wirksam sein.
Fluticasonpropionat 50 µg qid, intranasal (Ritonavir 100 mg bid)	Fluticasonpropionat ↑ endogenes Kortisol ↓ 86% (90% CI 82% – 89%) Stärkere Effekte sind nach Inhalation	Gleichzeitige Gabe von geboostetem Saquinavir zusammen mit Fluticasonpropionat und anderen Kortikosteroiden, die über P450 3A

	von Fluticasonpropionat zu erwarten. Systemische kortikosteroide Wirkungen einschließlich Morbus Cushing und Suppression der Nebennierenfunktion wurden bei Patienten berichtet, die Ritonavir zusammen mit inhalativ oder intranasal verabreichtem Fluticasonpropionat erhalten hatten; diese könnten auch bei anderen Kortikosteroiden, die über P450 3A verstoffwechselt werden (z.B. Budesonid), auftreten. Die Wirkung einer hohen systemischen Fluticason-Exposition auf die Plasmaspiegel von Ritonavir ist bisher nicht bekannt.	verstoffwechselt werden (z.B. Budesonid), wird nicht empfohlen, es sei denn, dass der mögliche Nutzen einer Behandlung das Risiko systemischer kortikosteroider Wirkungen überwiegt (siehe Abschnitt 4.4). Eine Reduktion der Glukokortikoid-Dosis sollte zusammen mit einer engmaschigen Überwachung auf lokale und systemische Wirkungen oder einem Wechsel auf ein Glukokortikoid, das kein Substrat von CYP3A4 darstellt (z.B. Beclometason), in Erwägung gezogen werden. Im Falle eines Absetzens der Glukokortikoide muss die schrittweise Dosisreduktion über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden.
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten		
Bosentan	Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Bosentan und Saquinavir/Ritonavir kann die Plasmaspiegel von Bosentan erhöhen sowie die Plasmaspiegel von Saquinavir/Ritonavir erniedrigen.	Eine Dosisanpassung von Bosentan kann notwendig sein. Bei gleichzeitiger Anwendung von Bosentan mit Saquinavir/Ritonavir sollte die Verträglichkeit von Bosentan überwacht werden. Die Überwachung der HIV-Therapie des Patienten wird ebenfalls empfohlen.
Substrate des P-Glykoproteins		
Digitalisglykoside		
Digoxin 0,5 mg Einzeldosis (Saquinavir/Ritonavir 1000/100 mg bid)	Digoxin AUC_{0-72} ↑ 49% Digoxin C_{max} ↑ 27% Die Digoxin-Spiegel können sich im Laufe der Zeit verändern. Deutliche Erhöhungen der Digoxin-Spiegel sind zu erwarten, wenn eine Behandlung mit Saquinavir/Ritonavir bei Patienten begonnen wird, die bereits mit Digoxin behandelt werden.	Die gleichzeitige Anwendung von Invirase/Ritonavir und Digoxin muss mit Vorsicht erfolgen. Die Digoxin-Serumkonzentration muss überwacht werden und eine Digoxin-Dosisverringerung muss erforderlichenfalls in Betracht gezogen werden.
Histamin-H_2-Rezeptorantagonisten		
Ranitidin (Saquinavir/Ritonavir)	Wechselwirkung mit Invirase/Ritonavir wurde nicht untersucht.	
Ranitidin (ungeboostetes Saquinavir)	Saquinavir AUC ↑ 67%	Anstieg wird als klinisch nicht relevant erachtet. Es wird keine Dosisanpassung von Saquinavir empfohlen.
HMG-CoA-Reduktasehemmer		
Pravastatin Fluvastatin (Saquinavir/Ritonavir)	Wechselwirkung wurde nicht untersucht. Der Metabolismus von Pravastatin und Fluvastatin hängt nicht von CYP3A4 ab. Wechselwirkung aufgrund von Wirkungen auf Transportproteine kann nicht ausgeschlossen werden.	Wechselwirkung unbekannt. Wenn keine Behandlungsalternative vorhanden ist, unter sorgfältiger Beobachtung anwenden.
Simvastatin Lovastatin (Saquinavir/Ritonavir)	Simvastatin ↑↑ Lovastatin ↑↑ Die Plasmakonzentrationen sind in hohem Maße vom CYP3A4-Metabolismus abhängig.	Erhöhte Konzentrationen von Simvastatin und Lovastatin wurden mit dem Auftreten von Rhabdomyolyse in Verbindung gebracht. Diese Arzneistoffe sind bei gleichzeitiger Anwendung von Invirase/Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Atorvastatin (Saquinavir/Ritonavir)	Der Metabolismus von Atorvastatin ist in geringerem Ausmaß von CYP3A4	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Invirase/Ritonavir soll die kleinst-

	abhängig.	mögliche Dosis von Atorvastatin gegeben werden und der Patient soll hinsichtlich Anzeichen und Symptomen einer Myopathie (Muskelschwäche, Muskelschmerzen, steigende Plasma-Creatinkinase) sorgfältig überwacht werden.
Immunsuppressiva		
Ciclosporin Tacrolimus Rapamycin (Saquinavir/Ritonavir)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Invirase/Ritonavir erhöht sich die Konzentration dieser Arzneistoffe mehrfach.	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Invirase/Ritonavir ist eine engmaschige Überwachung der therapeutisch wirksamen Konzentration der Immunsuppressiva erforderlich.
Lang wirksame Beta-2-Adrenozeptoragonisten		
Salmeterol	Es wird erwartet, dass die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol und Saquinavir/Ritonavir die Plasmaspiegel von Salmeterol erhöht.	Die Kombination wird nicht empfohlen, da sie zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse, die mit Salmeterol in Zusammenhang stehen, einschließlich QT-Verlängerung, Palpitationen und Sinustachykardie, führen kann.
Narkotika		
Methadon 60 – 120 mg qd (Saquinavir/Ritonavir 1000/100 mg bid)	Methadon AUC ↓ 19% (90% CI 9% – 29%) Bei keinem der 12 Studienteilnehmer kam es zu Entzugssymptomen.	Aufgrund der Möglichkeit lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen ist die gleichzeitige Anwendung mit Invirase/Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Neuroleptika		
Pimozid (Saquinavir/Ritonavir)	Bei gleichzeitiger Anwendung von Invirase/Ritonavir kann die Pimozid-Konzentration erhöht sein.	Aufgrund der Möglichkeit lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen ist Invirase/Ritonavir in Kombination mit Pimozid kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Clozapin Haloperidol Mesoridazin Phenothiazin Sertindol Sultoprid Thioridazin Ziprasidon (Saquinavir/Ritonavir)		Aufgrund der Möglichkeit lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen ist die gleichzeitige Anwendung mit Invirase/Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Orale Kontrazeptiva		
Ethinylestradiol (Saquinavir/Ritonavir)	Bei gleichzeitiger Anwendung von Invirase/Ritonavir kann die Ethinylestradiol-Konzentration erniedrigt sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung von östrogenhaltigen oralen Kontrazeptiva sollten andere oder zusätzliche Maßnahmen zur Empfängnisverhütung ergriffen werden.
Phosphodiesterase-Typ 5-(PDE5)Inhibitoren		
Sildenafil (Saquinavir/Ritonavir)	Wechselwirkung mit Invirase/Ritonavir wurde nicht untersucht.	
Sildenafil 100 mg (Einzeldosis) (ungeboostetes Saquinavir 1200 mg tid)	Saquinavir ↔ Sildenafil C_{max} ↑ 140% Sildenafil AUC ↑ 210% Sildenafil ist ein Substrat von CYP3A4.	Aufgrund der Möglichkeit lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen ist die gleichzeitige Anwendung mit Invirase/Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Vardenafil (Saquinavir/Ritonavir)	Bei gleichzeitiger Anwendung von Invirase/Ritonavir können die Vardenafil-Konzentrationen erhöht sein.	Aufgrund der Möglichkeit lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen ist die gleichzeitige Anwendung mit Invirase/Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Tadalafil	Bei gleichzeitiger Anwendung von	Aufgrund der Möglichkeit lebensbe-

(Saquinavir/Ritonavir)	Invirase/Ritonavir können die Tadalafil-Konzentrationen erhöht sein.	drohlicher Herzrhythmusstörungen ist die gleichzeitige Anwendung mit Invirase/Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Protonenpumpeninhibitoren		
Omeprazol 40 mg qd (Saquinavir/Ritonavir 1000/100 mg bid)	Saquinavir AUC ↑ 82% (90% CI 44% – 131%) Saquinavir C_{max} ↑ 75% (90% CI 38% – 123%) Ritonavir ↔	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
Andere Protonenpumpeninhibitoren (Saquinavir/Ritonavir 1000/100 mg bid)	Es liegen keine Daten bezüglich der gleichzeitigen Gabe von Invirase/Ritonavir mit anderen Protonenpumpeninhibitoren vor.	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
Andere		
Mutterkornalkaloide (z.B. Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergonovin und Methylergonovin) (Saquinavir/Ritonavir)	Invirase/Ritonavir kann die Exposition von Mutterkornalkaloiden und in deren Folge das Potenzial für das Auftreten von akutem Ergotismus erhöhen.	Die gleichzeitige Anwendung von Invirase/Ritonavir und Mutterkornalkaloiden ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Grapefruitsaft (Saquinavir/Ritonavir)	Wechselwirkung mit Invirase/Ritonavir wurde nicht untersucht.	
Grapefruitsaft (Einzeldosis) (ungeboostetes Saquinavir)	Saquinavir ↑ 50% (Grapefruitsaft in normaler Konzentration) Saquinavir ↑ 100% (doppelt konzentrierter Grapefruitsaft)	Anstieg wird als klinisch nicht relevant erachtet. Keine Dosisanpassung erforderlich.
Knoblauch-Kapseln (Saquinavir/Ritonavir)	Wechselwirkung mit Invirase/Ritonavir wurde nicht untersucht.	
Knoblauch-Kapseln (Dosierung, die etwa zwei Knoblauchzehen von jeweils 4 g täglich entspricht) (ungeboostetes Saquinavir 1200 mg tid)	Saquinavir AUC ↓ 51% Saquinavir C_{trough} ↓ 49% (8 Stunden nach Einnahme) Saquinavir C_{max} ↓ 54%	Patienten, die mit Saquinavir behandelt werden, dürfen aufgrund des Risikos verminderter Plasmakonzentrationen, des Verlustes des virologischen Ansprechens und der möglichen Resistenz gegenüber einem oder mehreren Bestandteilen der antiretroviralen Therapie keine Knoblauch-Kapseln einnehmen.
Johanniskraut (Saquinavir/Ritonavir)	Wechselwirkung mit Invirase/Ritonavir wurde nicht untersucht.	
Johanniskraut (ungeboostetes Saquinavir)	Die Plasmakonzentration von Saquinavir kann bei gleichzeitiger Anwendung von pflanzlichen Zubereitungen, die Johanniskraut (Hypericum perforatum) enthalten, reduziert sein. Dies ist bedingt durch die Induktion der Enzyme des Arzneimittelmetabolismus und/oder von Transportproteinen durch Johanniskraut.	Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut enthalten, dürfen nicht gleichzeitig mit Invirase angewendet werden. Falls ein Patient bereits Johanniskraut nimmt, ist die Einnahme von Johanniskraut zu beenden und die Viruslast sowie, wenn möglich, die Saquinavir-Spiegel zu überprüfen. Die Saquinavir-Konzentration kann sich erhöhen, wenn die Einnahme von Johanniskraut beendet wird, und eine Anpassung der Dosierung von Saquinavir kann notwendig sein. Der Induktionseffekt von Johanniskraut kann mindestens 2 Wochen nach Ende der Behandlung andauern.
Andere mögliche Wechselwirkungen		
Substrate von CYP3A4		
z.B. Dapson, Disopyramid, Chinin, Fentanyl und Alfentanil (ungeboostetes Saquinavir)	Obwohl bisher noch keine spezifischen Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt wurden, kann die gleichzeitige Anwendung von Invirase/Rito-	Aufgrund der Möglichkeit lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen ist die gleichzeitige Anwendung mit Invirase/Ritonavir kontraindiziert

	navir und Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert werden, zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen.	(siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Gastroenterologische Arzneimittel		
Metoclopramid	Es ist nicht bekannt, ob Arzneimittel, die die gastrointestinale Verweildauer verkürzen, zu einer erniedrigten Plasmakonzentration von Saquinavir führen können.	
Cisaprid (Saquinavir/Ritonavir)	Obwohl spezifische Studien nicht durchgeführt wurden, kann die gleichzeitige Anwendung von Invirase/Ritonavir mit Arzneimitteln, die hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert werden, zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen.	Aufgrund der Möglichkeit lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen ist die gleichzeitige Anwendung mit Invirase/Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Diphemanil (Saquinavir/Ritonavir)		Aufgrund der Möglichkeit lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen ist die gleichzeitige Anwendung mit Invirase/Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Vasodilatatoren (periphere)		
Vincamin i.v.		Aufgrund der Möglichkeit lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen ist die gleichzeitige Anwendung mit Invirase/Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Zeichenerklärung: ↓ reduziert, ↑ erhöht, ↔ unverändert, ↑↑ deutlich erhöht

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft: Die Ergebnisse tierexperimenteller Studien lassen nicht auf mittelbare oder unmittelbare schädigende Wirkungen auf die Entwicklung von Embryo und Fetus, den Schwangerschaftsverlauf oder die peri- und postnatale Entwicklung schließen. Die klinischen Erkenntnisse über die Anwendung bei schwangeren Frauen sind begrenzt. Selten wurde über kongenitale Missbildungen, Geburtsfehler und andere Störungen (ohne eine kongenitale Missbildung) bei schwangeren Frauen berichtet, die Saquinavir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln erhalten hatten. Die bisher vorliegenden Daten sind jedoch noch ungenügend und lassen keine Aussagen über spezifische Risiken für das Ungeborene zu. Saquinavir sollte in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit: Es liegen keine Daten von Labortieren oder Menschen darüber vor, ob Saquinavir in die Muttermilch übertritt. Die Möglichkeit unerwünschter Wirkungen von Saquinavir beim gestillten Kind kann nicht beurteilt werden. Daher soll vor der Anwendung von Saquinavir abgestillt werden. HIV-infizierten Frauen wird unter allen Umständen davon abgeraten, ihre Kinder zu stillen, um eine Ansteckung mit HIV zu verhindern.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Invirase hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Während der Behandlung mit Invirase wurden Schwindel, Erschöpfung und Beeinträchtigung des Sehens berichtet. Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Aus zwei klinischen Studien, in denen die Sicherheit der Anwendung von Saquinavir-Weichkapseln (1000 mg zweimal täglich) in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir (100 mg zweimal täglich) über mindestens 48 Wochen an 311 Patienten untersucht wurde, liegen begrenzte Daten vor.

Die folgenden unerwünschten Ereignisse (Nebenwirkungen) mit zumindest möglichem Zusammenhang mit Ritonavir-geboostetem Saquinavir wurden am häufigsten berichtet: Übelkeit, Diarrhö, Erschöpfung, Erbrechen, Flatulenz und Bauchschmerzen.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden mit dem höchsten Schweregrad gemeldet (Grad 3 und 4): Anämie, Diabetes mellitus, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, erworbene Lipodystrophie und Erschöpfung.

Zu umfassenden Empfehlungen zur Dosisanpassung und zu arzneimittelbedingten Nebenwirkungen von Ritonavir und anderen Arzneimitteln, die zusammen mit Saquinavir angewendet werden, sollten Ärzte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels jedes dieser Arzneimittel heranziehen.

b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In Tabelle 2 sind Nebenwirkungen aus zwei Schlüsselstudien zur Untersuchung von Saquinavir-Weichkapseln (1000 mg zweimal täglich) in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir (100 mg zweimal täglich) über mindestens 48 Wochen zusammengefasst. Ebenfalls eingeschlossen sind nach der Markteinführung spontan gemeldete schwerwiegende und nicht schwerwiegende Nebenwirkungen, für die ein Kausalzusammenhang mit der Saquinavir-Anwendung nicht ausgeschlossen werden kann.
Die Nebenwirkungen sind gemäß der MedDRA Systemorganklassen angegeben. Die Häufigkeiten sind gemäß der MedDRA-Konventionen: sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100 bis <1/10); gelegentlich (≥1/1000 bis <1/100); selten (≥1/10 000 bis <1/1000); sehr selten (<1/10 000); unbekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).
Tabelle 2: Häufigkeiten von Nebenwirkungen und deutlichen Laborwertveränderungen bei erwachsenen Patienten in klinischen Studien und nach der Markteinführung

Körpersystem ***Häufigkeit der Nebenwirkung***	***Nebenwirkungen***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig	erniedrigte Blutplättchenzahl
Häufig	Anämie, erniedrigtes Hämoglobin, erniedrigte Lymphozytenzahl, erniedrigte Leukozytenzahl
Gelegentlich	Neutropenie
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	Beeinträchtigung des Sehens
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufig	Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Erhöhtes Serum-Cholesterin, erhöhte Serum-Triglyceride
Häufig	Diabetes mellitus, Anorexie, gesteigerter Appetit
Gelegentlich	Verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Verminderte Libido, Schlafstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Parästhesie, periphere Neuropathie, Schwindel, Dysgeusie, Kopfschmerzen
Gelegentlich	Somnolenz, Konvulsionen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Diarrhö, Übelkeit
Häufig	Erbrechen, abdominelles Spannungsgefühl, Bauchschmerzen, Schmerzen im Oberbauch, Verstopfung, trockener Mund, Dyspepsie, Aufstoßen (Eruktation), Flatulenz, trockene Lippen, weicher Stuhl
Gelegentlich	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr häufig	Erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhtes LDL (lowdensity Lipoprotein)

Häufig	Erhöhtes Serum-Bilirubin, erhöhte Serum-Amylase
Gelegentlich	Hepatitis, Gelbsucht
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Erhöhtes Serum-Creatinin
Gelegentlich	Nierenfunktionsstörung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Erworbene Lipodystrophie, Alopezie, trockene Haut, Ekzeme, Lipoatrophie, Pruritus, Exanthem
Gelegentlich	Stevens-Johnson-Syndrom, bullöse Dermatitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig	Muskelspasmen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Asthenie, Erschöpfung, Zunahme des Fettgewebes, Unwohlsein
Gelegentlich	Schleimhautgeschwüre

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Diabetes mellitus oder Hyperglykämie, manchmal in Zusammenhang mit Ketoazidose, wurden bei Patienten berichtet, die Proteaseinhibitoren erhalten haben (siehe Abschnitt 4.4).

Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit einer Umverteilung des Körperfetts (Lipodystrophie) bei HIV-Patienten assoziiert, einschließlich eines Verlustes von peripherem und fazialem Unterhautfettgewebe, vermehrtem intraabdominellen und viszeralen Fettgewebe, Hypertrophie der Brüste und dorsozervikaler Fettansammlung (Stiernacken).

Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit Stoffwechselstörungen assoziiert, wie Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, Insulinresistenz, Hyperglykämie und Hyperlaktatämie (siehe Abschnitt 4.4).

Es liegen Berichte einer erhöhten Blutungsneigung einschließlich spontaner Hämatome der Haut und Hämarthrosen bei hämophilen Patienten vom Typ A und B vor, die mit Proteaseinhibitoren behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4).

Es liegen Berichte über eine Erhöhung der CK, Myalgie, Myositis und in seltenen Fällen Rhabdomyolyse für Proteaseinhibitoren vor, insbesondere in Kombination mit Nukleosidanaloga. Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z.B. Morbus Basedow) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

d. Kinder und Jugendliche

Es liegen begrenzte Daten aus einer Studie mit pädiatrischen Patienten (NV20911, n = 18) vor, in der die Sicherheit von Saquinavir-Hartkapseln (50 mg/kg zweimal täglich, nicht mehr als 1000 mg zweimal täglich) in Kombination mit niedrigen Dosen von Ritonavir Lösung zum Einnehmen (3 mg/kg zweimal täglich bei einem Körpergewicht von 5 bis <15 kg, 2,5 mg/kg zweimal täglich bei einem Körpergewicht von 15 bis 40 kg und 100 mg zweimal täglich bei einem Körpergewicht von >40 kg) bei pädiatrischen Patienten im Alter von 4 Monaten bis 6 Jahren untersucht wurde.

Während der Studie traten insgesamt fünf Nebenwirkungen bei vier Patienten auf, von denen angenommen wird, dass sie mit der Studienmedikation in Verbindung stehen. Diese Nebenwirkungen waren Erbrechen (3 Patienten), Bauchschmerzen (1 Patient) und Diarrhö (1 Patient). In dieser Studie wurden keine unerwarteten unerwünschten Ereignisse beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien

Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zu Überdosierungen mit Saquinavir liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Während eine akute oder chronische Überdosierung von Saquinavir nicht zu größeren Komplikationen führte, wurden bei Kombination mit anderen Proteaseinhibitoren Anzeichen und Symptome einer Überdosierung wie z.B. generelle Schwäche, Erschöpfung, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Haarausfall, trockener Mund, Hyponatriämie, Gewichtsverlust und orthostatische Hypotonie beobachtet. Es gibt kein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung mit Saquinavir. Die Behandlung einer Überdosierung mit Saquinavir sollte aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen bestehen, einschließlich Überwachung der Vitalparameter und des EKG sowie Beobachtung des klinischen Zustandes des Patienten. Die Unterbindung einer weiteren Resorption kann, falls angezeigt, in Betracht gezogen werden. Da Saquinavir überwiegend proteingebunden vorliegt, ist es unwahrscheinlich, dass der Wirkstoff mittels Dialyse maßgeblich eliminiert wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirales Arzneimittel.
ATC-Code: J05A E01.

Wirkungsmechanismus: Die HIV-Protease ist ein für die spezifische Spaltung der viralen gag und gag-pol Polyproteine essentielles virales Enzym. Saquinavir hemmt selektiv die HIV-Protease und verhindert dadurch die Bildung reifer, infektiöser Viruspartikel.

QT- und PR-Verlängerung im Elektrokardiogramm: Die Wirkung von therapeutischen (1000/100 mg zweimal täglich) und supratherapeutischen Dosen (1500/100 mg zweimal täglich) von Invirase/Ritonavir auf das QT-Intervall wurde in einer doppelblinden 4-Wege-Crossover-Studie mit Placebo- und aktiver Kontrolle (Moxifloxacin 400 mg) bei gesunden männlichen und weiblichen Freiwilligen im Alter zwischen 18 und 55 Jahren (n = 59) untersucht. Am Tag 3 der Studie wurden über eine Zeitspanne von 20 Stunden EKG-Messungen durchgeführt. Tag 3 wurde als Prüfzeitpunkt gewählt, weil die pharmakokinetische Exposition in einer vorherigen 14-tägigen pharmakokinetischen Mehrdosenstudie an diesem Tag am höchsten war. Die mittleren C_{max}-Werte waren am Tag 3 ungefähr 3- bzw. 4-mal höher mit den therapeutischen bzw. supratherapeutischen Dosen im Vergleich zum mittleren Steady State C_{max}-Wert, der bei HIV Patienten gemessen wurde, die mit der therapeutischen Dosis behandelt wurden. Am Tag 3 betrug das obere einseitige 95 %-Konfidenzintervall der maximalen mittleren Differenz des QTcS (studienspezifisches Herzschlag-korrigiertes QT), korrigiert um den Ausgangswert vor der ersten Dosis, zwischen aktiver Medikation und dem Placeboarm >10 ms bei beiden Ritonavir-geboosteten Invirase Gruppen (siehe Ergebnisse in Tabelle 3). Obwohl die supratherapeutische Dosis von Invirase/Ritonavir eine größere Wirkung auf das QT-Intervall zu haben schien als die therapeutische Dosis von Invirase/Ritonavir, ist es nicht sicher, ob eine maximale Wirkung für beide Dosen beobachtet werden konnte. In der therapeutischen Gruppe hatten 11% und in der supratherapeutischen Gruppe 18% der gesunden Freiwilligen ein QTcS von 450 bis 480 msec. In dieser Studie traten keine QT-Verlängerung von > 500 ms und keine Torsade de pointes auf (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 3: Maximale Mittelwerte von ddQTcS† (ms) am Tag 3 jeweils für die therapeutische Dosis von Invirase/Ritonavir, die supratherapeutische Dosis von Invirase/Ritonavir und die aktive Kontrolle Moxifloxacin bei gesunden Freiwilligen

Behandlung	***Zeitpunkt nach Dosierung***	***Mittelwert von ddQTcS***	***Standard-abweichung***	***Oberes 95%-CI von ddQTcS***
Invirase/Ritonavir 1000/100 mg bid	12 Stunden	18,86	1,91	22,01
Invirase/Ritonavir 1500/100 mg bid	20 Stunden	30,22	1,91	33,36
Moxifloxacin^	4 Stunden	12,18	1,93	15,36

† abgeleiteter Unterschied (dd: derived difference) des QTcS, korrigiert um den Ausgangswert vor der ersten Dosis, zwischen aktivem Behandlungsarm und Placeboarm

^ 400 mg wurden nur am Tag 3 verabreicht
Hinweis: QTcS in dieser Studie waren $QT/RR^{0,319}$ für Männer und $QT/RR^{0,337}$ für Frauen, welche ähnlich der Fridericia-Korrektur ($QTcF = QT/RR^{0,333}$) sind.

In dieser Studie wurden PR-Intervalle von >200 ms auch bei 40% bzw. 47% der gesunden Freiwilligen unter Invirase/Ritonavir 1000/100 mg zweimal täglich bzw. 1500/100 mg zweimal täglich beobachtet, jeweils am Tag 3. PR-Intervalle von >200 ms wurden bei 3% der gesunden Freiwilligen in der aktiven Kontrollgruppe (Moxifloxacin) und 5 % im Placeboarm gesehen. Die maximalen mittleren PR-Intervallveränderungen gegenüber dem Ausgangswert vor der ersten Dosis betrugen 25 ms und 34 ms in den beiden Ritonavir-geboosteten Invirase Behandlungsgruppen, mit jeweils 1000/100 mg zweimal täglich bzw. 1500/100 mg zweimal täg-

lich (siehe Abschnitt 4.4).
Synkopen und Präsynkopen traten zu einem höheren Anteil auf als erwartet und am häufigsten unter der Behandlung mit Saquinavir (11 von 13). Die klinische Bedeutung dieser Befunde aus dieser Studie an gesunden Freiwilligen für die Anwendung von Invirase/Ritonavir bei HIV-infizierten Patienten ist unklar, aber Dosierungen von mehr als 1000/100 mg Invirase/Ritonavir zweimal täglich sollten vermieden werden.
Antivirale Aktivität in vitro: Saquinavir zeigt antivirale Aktivität gegen eine Palette von Laborsträngen und klinischen Isolaten von HIV-1, mit typischen EC50- und EC90-Werten im Bereich 1 – 10 nM bzw. 5 – 50 nM, ohne merkbaren Unterschied zwischen Stämmen vom Subtyp B und non-B. Die entsprechenden Serum-(50%iges Humanserum)-adjustierten EC50-Werte lagen im Bereich 25 – 250 nM. Klinische Isolate von HIV-2 wiesen EC50-Werte von 0,3 – 2,4 nM auf.
Resistenz
Antivirale Aktivität entsprechend dem Genotyp und Phänotyp vor Behandlungsbeginn:
Genotypische und phänotypische klinische Prüfpunkte zur Vorhersage der klinischen Wirksamkeit von Ritonavir-geboostetem Saquinavir leiten sich von einer retrospektiven Auswertung der klinischen Studien RESIST 1 und 2 sowie der Auswertung einer großen Klinikkohorte ab (Marcelin et al., 2007).
Es wurde nachgewiesen, dass der Ausgangs-Phänotyp in Bezug auf Saquinavir (die Veränderung der Empfindlichkeit relativ zur Referenz, PhenoSense Assay) ein Vorhersagefaktor für das virologische Ergebnis ist. Es wurde zunächst beobachtet, dass das virologische Ansprechen abnimmt, wenn der Änderungsfaktor das 2,3-Fache übersteigt. Wenn der Änderungsfaktor das 12-Fache überschreitet, war kein virologischer Nutzen mehr erkennbar.
Marcelin et al. (2007) identifizierten neun Protease-Codons (L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M), die bei 138 Saquinavir-naiven Patienten mit einer Abnahme des virologischen Ansprechens auf Saquinavir/Ritonavir (1000 mg/100 mg zweimal täglich) verbunden waren. Das Auftreten von 3 Mutationen oder mehr war mit einem verringerten Ansprechen auf Saquinavir/Ritonavir verbunden. Der Zusammenhang zwischen der Zahl dieser Saquinavir-assoziierten Resistenzmutationen und dem virologischen Ansprechen wurde in einer unabhängigen Studie (RESIST 1 und 2) bestätigt, die eine stärker vorbehandelte Patientenpopulation enthielt, einschließlich 54% mit Saquinavir-Vorbehandlung (p = 0,0133, siehe Tabelle 5). Die Mutation G48V, die bereits früher in vitro als charakteristisch für Saquinavir identifiziert worden war, war bei drei Patienten, von denen keiner auf die Therapie ansprach, vor Behandlungsbeginn vorhanden.
Tabelle 4: Virologisches Ansprechen auf Saquinavir/Ritonavir, stratifiziert nach der Zahl der Saquinavir-assoziierten Resistenzmutationen vor Behandlungsbeginn

Anzahl der Saquinavir-assoziierten Resistenz-mutationen vor Behandlungsbeginn*	***Marcelin et al. (2007) SQV-naive Population***		***RESIST 1 & 2 SQV-naive/-erfahrene Population***	
	n = 138	***Veränderung der Ausgangs-HIV-1-RNA im Plasma in den Wochen 12 – 20***	***n = 114***	***Veränderung der Ausgangs-HIV-1-RNA im Plasma in Woche 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

* Mutationen in der Saquinavir-Mutationsauswertung: L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M
Klinische Ergebnisse aus Studien mit Behandlungs-naiven und -erfahrenen Patienten
In der Studie MaxCmin1 wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Saquinavir-Weichkapseln/Ritonavir (1000/100 mg zweimal täglich) plus zwei nukleosidalen bzw. nicht-nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs/NNRTIs) mit derjenigen von Indinavir/Ritonavir (800/100 mg zweimal täglich) plus 2 NRTIs/NNRTIs bei über 300 Patienten (sowohl unbehandelte als auch mit Proteaseinhibitoren vorbehandelte) verglichen. Die Saquinavir/Ritonavir-Kombination zeigte eine höhere virologische Aktivität im Vergleich zu Indinavir/Ritonavir, wenn ein Wechsel der vorgesehenen Medikation als virologisches Versagen gewertet wurde.
In der Studie MaxCmin2 wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Saquinavir-Weichkapseln/Ritonavir (1000/100 mg zweimal täglich) plus zwei NRTIs/NNRTIs mit derjenigen von Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg zweimal täglich) plus 2 NRTIs/NNRTIs bei 324 Patienten (sowohl unbehandelte als auch mit Proteaseinhibitoren vorbehandelte) verglichen. Im Lopinavir/Ritonavir-Studienarm war vor der Randomisierung kein Patient mit Lopinavir vorbehandelt worden, wohingegen im Saquinavir/Ritonavir-Studienarm 16 Patienten zuvor Saquinavir erhalten hatten.
Tabelle 5: Patientenkennzahlen der Studien MaxCmin1 und MaxCmin2†

	MaxCmin 1		***MaxCmin 2***	
	SQV/r n = 148	***IDV/r n = 158***	***SQV/r n = 161***	***LPV/r n = 163***
Geschlecht Männlich	82%	74%	81%	76%
Ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch/afrikanisch/asiatisch) (%)	86/9/1	82/12/4	75/19/1	74/19/2
Alter (Median, Jahre)	39	40	40	40
CDC-Kategorie C (%)	32%	28%	32%	31%
Nicht antiretroviral vorbehandelt (%)	28%	22%	31%	34%
Nicht mit PI vorbehandelt (%)	41%	38%	48%	48%
Ausgangswerte für die mediane HIV-1 RNA, log_{10} Kopien/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)
Ausgangswerte für die mediane $CD4^+$-Zellzahl, Zellen/mm^3 (IQR)	272 (135 – 420)	280 (139 – 453)	241 (86 – 400)	239 (95 – 420)

† Daten aus dem Abschlussbericht der klinischen Studien

Tabelle 6: Ergebnisse der Studien MaxCmin1 und MaxCmin2 in Woche 48†

Ergebnisse	***MaxCmin1***		***MaxCmin2***	
	SQV/r	***IDV/r***	***SQV/r***	***LPV/r***
Mit zugewiesener Behandlung begonnen, n (%)	148 (94%)	158 (99%)	161 (94%)	163 (98%)
Zugewiesene Behandlung abgebrochen, n (%)	40 (27%)	64 (41%)	48 (30%)	23 (14%)
	p = 0,01		p = 0,001	
Virologisches Versagen ITT/e*#	36/148 (24%)	41/158 (26%)	53/161 (33%)	29/163 (18%)
	p = 0,76		p = 0,002	
Anteil mit VL <50 Kopien/ml in Woche 48, ITT/e#	97/144 (67%)	106/154 (69%)	90/158 (57%)	106/162 (65%)
	p > 0,05‡		p = 0,12	
Anteil mit VL <50 Kopien/ml in Woche 48, in Behandlung	82/104 (79%)	73/93 (78%)	84/113 (74%)	97/138 (70%)
	p > 0,05‡		p = 0,48	
Mediane Zunahme der CD4-Zellzahl in Woche 48 (Zellen/mm^3)	85	73	110	106

* Das virologische Versagen (VF) wurde wie folgt definiert:
In beiden Studien: VL <200 Kopien/ml zu Studienbeginn, VF bei ≥200 Kopien/ml.
In MaxCmin1: VL ≥200 Kopien/ml zu Studienbeginn, VF bei jeglicher Zunahme um ≥0,5 logs und/oder VL ≥50.000 Kopien/ml in Woche 4, ≥5.000 Kopien/ml in Woche 12 oder ≥200 Kopien/ml in Woche 24 oder danach.
In MaxCmin2: jegliche Zunahme um ≥0,5 log bei einer bestimmten Untersuchung; Abnahme um ≤0,5 log, wenn VL ≥200 Kopien/ml in Woche 4; Abnahme ≤1,0 log vom Ausgangswert, wenn VL ≥200 Kopien/ml in Woche 12; und wenn VL ≥200 Kopien/ml in Woche 24.

\# ITT/e = Intent-to-treat/behandelt

† Daten aus dem Abschlussbericht der klinischen Studien

‡ Daten aus der MaxCmin1-Veröffentlichung

Klinische Ergebnisse aus pädiatrischen Studien

Die Pharmakokinetik, Sicherheit und Aktivität von Saquinavir wurden in einer offenen, multizentrischen Studie mit 18 pädiatrischen Patienten im Alter von 4 Monaten bis < 6 Jahren untersucht. Saquinavir (50 mg/kg zweimal täglich bis zur Erwachsenen-Dosis von 1000 mg zweimal täglich) wurde in Kombination mit Ritonavir Lösung zum Einnehmen verabreicht (3 mg/kg zweimal täglich bei einem Körpergewicht von 5 bis <15 kg, 2,5 mg/kg zweimal täglich bei einem Körpergewicht von 15 bis 40 kg und 100 mg zweimal täglich bei einem Körpergewicht von >40 kg) plus ≥2 antiretrovirale Medikamente als Basistherapie. Die Säuglinge und kleinen Kinder wurden in zwei Gruppen stratifiziert. Gruppe A „Niedriges Alter“: 4 Monate bis <2 Jahre (n = 5); Gruppe B „Hohes Alter“: Kinder von 2 Jahren bis <6 Jahren (n = 13).

In der Gruppe „Hohes Alter“ lag die Anzahl der Patienten mit einer Viruslast <400 Kopien/ml in Woche 48 bei 11 von 13. Die Anzahl der Patienten mit einer Viruslast von <50 Kopien/ml lag in derselben Zeitspanne bei 9 von 13. Die CD4-Lymphozytenzahl (ausgedrückt als prozentualer CD4-Mittelwert), stieg im Mittel über die gleiche 48-wöchige Zeitspanne um 2,97% an. Die Studiengröße war zu gering um daraus Schlussfolgerungen zum klinischen Nutzen ziehen zu können.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Saquinavir wird im Wesentlichen vollständig durch CYP3A4 metabolisiert. Ritonavir hemmt den Metabolismus von Saquinavir und erhöht („boostet“) dadurch die Plasmaspiegel von Saquinavir.

Resorption: Bei erwachsenen HIV-infizierten Patienten führt die Anwendung von Invirase in Kombination mit Ritonavir in einer Dosierung von 1000/100 mg zweimal täglich zu einer systemischen Saquinavir-Exposition über 24 Stunden, die vergleichbar zu oder größer als diejenige bei Gabe von Saquinavir-Weichkapseln 1200 mg dreimal täglich ist (siehe Tabelle 8). Die Pharmakokinetik von Saquinavir bleibt bei einer Langzeitbehandlung unverändert.

Tabelle7: Mittlere (% VK]) AUC- und C_{max}- und C_{min}-Werte von Saquinavir bei Patienten nach Mehrfachgabe von Invirase, Saquinavir-Weichkapseln, Invirase/Ritonavir und Saquinavir-Weichkapseln/Ritonavir

Behandlung	***n***	***AUC_τ (ng·h/ml)***	***AUC_{0-24} (ng·h/ml) †***	***C_{max} (ng/ml)***	***C_{min} (ng/ml)***
Invirase (Hartkapseln) 3 x 600 mg/Tag	10	866 (62)	2.598	197 (75)	75 (82)
Saquinavir-Weichkapseln 3 x 1200 mg/Tag	31	7.249 (85)	21.747	2.181 (74)	216 (84)
Invirase (Tabletten) 2 x 1000 mg/Tag plus Ritonavir 2 x 100 mg/Tag* (Nüchternzustand)	22	10.320 (2.530 – 30.327)	20.640	1.509 (355 – 4.101)	313 (70 – 1.725)††
Invirase (Tabletten) 2 x 1000 mg/Tag plus Ritonavir 2 x 100 mg/Tag * (nach fettreicher Mahlzeit)	22	34.926 (11.826 – 105.992)	69.852	5.208 (1.536 – 14.369)	1.179 (334 – 5.176)††

τ = Dosisintervall, d.h. 8 Stunden bei 3 x täglicher und 12 Stunden bei 2 x täglicher Dosierung
C_{min} = Plasmakonzentration am Ende des Dosisintervalls
* Ergebnisse sind das geometrische Mittel (min - max)
† abgeleitet aus dem zweimal täglichen oder dreimal täglichen Dosierungsschema
†† C_{trough}-Werte

Die absolute Bioverfügbarkeit lag bei 8 gesunden Freiwilligen, die eine Einzeldosis von 600 mg Invirase (3 x 200 mg Hartkapseln) nach einem reichhaltigen Frühstück erhielten, bei durchschnittlich 4% (VK 73%, Bereich 1% bis 9%). Es wird angenommen, dass die niedrige Bioverfügbarkeit durch eine unvollständige Resorption, kombiniert mit einem ausgiebigen First-Pass-Metabolismus, verursacht wird. Es konnte gezeigt werden, dass der pH-Wert des Magens nur eine untergeordnete Rolle bei der starken Zunahme der Bioverfügbarkeit bei gleichzeitiger Einnahme mit Nahrung spielt. Die absolute Bioverfügbarkeit von Saquinavir in Kombination mit Ritonavir wurde beim Menschen nicht untersucht.

Die Bioäquivalenz von Invirase Hartkapseln und Filmtabletten, jeweils in Kombination mit Ritonavir und nach Nahrungsaufnahme, wurde nachgewiesen.

Eine wirkungsvolle Saquinavir-Therapie ist bei neu behandelten Patienten mit einem C_{min}-Wert von ca. 50 ng/ml und einem AUC_{0-24}-Wert von etwa 20.000 ng·h/ml und bei bereits vorbehandelten Patienten mit einem C_{min}-Wert von ca. 100 ng/ml und einem AUC_{0-24}-Wert von etwa 20.000 ng·h/ml verbunden.

In-vitro-Studien zeigten, dass Saquinavir ein Substrat für das P-Glykoprotein (P-gp) ist.

Einfluss von Nahrung: In einer Crossover-Studie mit 22 HIV-infizierten Patienten, die mit Invirase/Ritonavir 1000 mg/100 mg zweimal täglich behandelt wurden und die drei aufeinanderfolgende Gaben entweder im Nüchternzustand oder nach einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit erhielten (46 g Fett, 1.091 kcal), waren die Saquinavir-AUC_{0-12}-, -C_{max}- und -C_{trough}-Werte im Nüchternzustand um etwa 70% niedriger als nach einer fettreichen Mahlzeit. Mit einer Ausnahme erreichten alle Patienten im Nüchternzustand Saquinavir-C_{trough}-Werte oberhalb des therapeutischen Schwellenwertes von 100 ng/ml. Hinsichtlich des pharmakokinetischen Profils von Ritonavir gab es keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Nüchternzustand und nach Nahrungsaufnahme, jedoch war der Ritonavir-C_{trough}-Wert im Nüchternzustand niedriger als nach Nahrungsaufnahme (geometrisches Mittel 245 gegenüber 348 ng/ml). Invirase/Ritonavir sollte während oder nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Verteilung bei Erwachsenen: Saquinavir verteilt sich gut im Gewebe. Nach intravenöser Gabe von 12 mg Saquinavir beträgt das mittlere Verteilungsvolumen im Steady State 700 l (VK 39%). Es wurde gezeigt, dass Saquinavir bis zu einer Konzentration von 30 µg/ml zu ca. 97% an Plasmaproteine gebunden ist. Bei zwei Patienten, die dreimal täglich 600 mg Invirase erhalten hatten, waren die Konzentrationen von Saquinavir in der Zerebrospinalflüssigkeit gering im Vergleich zu den Konzentrationen in den entsprechenden Plasmaproben.

Biotransformation und Elimination bei Erwachsenen: In-vitro-Studien an Mikrosomen aus der menschlichen Leber haben gezeigt, dass Saquinavir über das P450-System metabolisiert wird, wobei das spezifische Isoenzym CYP3A4 für mehr als 90% des hepatischen Metabolismus verantwortlich ist. Basierend auf In-vitro-Studien wird Saquinavir sehr schnell zu einer Reihe von mono- und dihydroxylierten inaktiven Abbauprodukten metabolisiert. In einer Massenbilanz-Untersuchung mit 600 mg ^{14}C-Saquinavir (n = 8) konnten innerhalb von 4 Tagen nach der Gabe 88% der oral eingenommenen, radioaktiv markierten Dosis im Stuhl und 1% im Urin nachgewiesen werden. Bei vier weiteren Testpersonen, denen 10,5 mg ^{14}C-Saquinavir in-

travenös gegeben wurde, konnten innerhalb von 4 Tagen nach der Anwendung 81% der intravenös gegebenen, radioaktiv markierten Dosis im Stuhl und 3% im Urin nachgewiesen werden. Nach oraler Gabe erschienen 13% des zirkulierenden Saquinavir als unveränderte Substanz im Plasma, die übrige Substanz erschien in Form von Metaboliten. Nach intravenöser Gabe erschienen 66% des zirkulierenden Saquinavir unverändert und der übrige Anteil als Metaboliten, was auf einen ausgeprägten First-Pass-Metabolismus hinweist. In-vitro-Untersuchungen zeigten, dass der hepatische Metabolismus von Saquinavir bei Konzentrationen von über 2 µg/ml Sättigungswerte erreicht.
Die systemische Clearance von Saquinavir war hoch, 1,14 l/h/kg (VK 12%), knapp oberhalb des hepatischen Plasmaflusses, und konstant nach intravenöser Gabe von 6, 36 und 72 mg. Die mittlere Verweildauer von Saquinavir betrug 7 Stunden (n = 8).

Besondere Bevölkerungsgruppen

Einfluss des Geschlechts auf die Behandlung mit Invirase/Ritonavir: In der Bioäquivalenzstudie zum Vergleich von Invirase 500 mg Filmtabletten mit Invirase 200 mg Hartkapseln, jeweils in Kombination mit Ritonavir, wurde ein Unterschied bezüglich des Geschlechts beobachtet, indem Frauen eine höhere Saquinavir-Bioverfügbarkeit aufwiesen als Männer (AUC um durchschnittlich 56% höher und C_{max} um durchschnittlich 26% höher). Es gab keinen Beweis dafür, dass das Alter und das Körpergewicht den Unterschied bezüglich des Geschlechts in dieser Studie erklären. Begrenztes Datenmaterial aus kontrollierten klinischen Studien mit der zugelassenen Dosierung weist nicht auf einen größeren Unterschied hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit zwischen Männern und Frauen hin.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen: Der Einfluss von Leberfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik im Steady State von Saquinavir/Ritonavir (1000 mg/100 mg zweimal täglich über 14 Tage) wurde bei 7 HIV-infizierten Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child Pugh Grade B Score 7 bis 9) untersucht. Die Studie beinhaltete eine Kontrollgruppe mit 7 HIV-infizierten Patienten mit normaler Leberfunktion, die den Patienten mit Leberfunktionsstörungen in Bezug auf Alter, Geschlecht, Gewicht und Tabakkonsum entsprachen. Die mittleren Werte (Variationskoeffizient in % in Klammern) für Saquinavir AUC_{0-12} und C_{max} betrugen 24,3 (102%) µg·h/ml bzw. 3,6 (83%) µg/ml für die HIV-infizierten Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung. Die entsprechenden Werte in der Kontrollgruppe betrugen 28,5 (71%) µg·h/ml und 4,3 (68%) µg/ ml. Das Verhältnis der geometrischen Mittelwerte der pharmakokinetischen Parameter bei Patienten mit Leberfunktionsstörung zu Patienten mit normaler Leberfunktion (90% Konfidenzintervall) betrug 0,7 (0,3 bis 1,6) für AUC_{0-12} und C_{max}, was einer ungefähren Reduktion der systemischen Exposition von 30% bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung entspricht. Die Ergebnisse basieren auf den Gesamtkonzentrationen (proteingebunden und ungebunden). Die ungebundenen Konzentrationen im Steady State wurden nicht untersucht. Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung scheint basierend auf begrenzten Daten keine Dosisanpassung angezeigt zu sein. Eine engmaschige Überwachung der Sicherheit (einschließlich Anzeichen kardialer Arrhythmien) und des virologischen Ansprechens wird aufgrund der erhöhten Variabilität der systemischen Verfügbarkeit von Saquinavir bei dieser Patientengruppe empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Pädiatrische Patienten: Informationen zur Steady-State-Pharmakokinetik bei HIV-infizierten pädiatrischen Patienten liegen aus der Studie NV20911 vor. An dieser Studie nahmen 5 Patienten <2 Jahren und 13 Patienten zwischen 2 und <6 Jahren teil. Sie erhielten 50 mg/kg Saquinavir zweimal täglich (nicht mehr als 1000 mg zweimal täglich), geboostet mit Ritonavir 3 mg/kg zweimal täglich für Patienten mit einem Körpergewicht von 5 bis <15 kg und 2,5 mg/kg zweimal täglich für Patienten mit einem Körpergewicht von 15 bis 40 kg (nicht mehr als 100 mg zweimal täglich). Sechzehn von 18 Kindern konnten die Invirase Hartkapseln nicht schlucken. Sie erhielten das Arzneimittel indem die Kapseln geöffnet wurden und der Inhalt mit verschiedenen Nahrungsmitteln gemischt wurde. Die pharmakokinetischen Werte für die Gruppe „Hohes Alter“ sind in der nachfolgenden Tabelle 8 aufgeführt. Ergebnisse der Gruppe „Niedriges Alter“ sind nicht aufgeführt, da die Daten aufgrund der kleinen Gruppengröße limitiert sind.

Tabelle 8: Pharmakokinetische Parameter von Saquinavir im Steady-State bei HIV-infizierten pädiatrischen Patienten

			Mittelwert ± Standardabweichung (% Variationskoeffizient) Saquinavir pharmakokinetische Parameter*		
Studie	***Altersgruppe (Jahre)***	***n***	***AUC_{0-12h} (ng•h/ml)***	***C_{trough} (ng/ml)***	***C_{max} (ng/ml)***
NV20911	2 bis <6 Jahre	13	38000 ± 18100 (48%)	1860 ± 1060 (57%)	5570 ± 2780 (50%)

* Alle Parameter sind auf eine 50 mg/kg Dosis normalisiert

Saquinavir-Expositionen im Steady State, die in pädiatrischen Studien beobachtet wurden, waren wesentlich höher als historische Daten von Erwachsenen, bei denen dosis- und expositionsabhängige QTc- und PR-Verlängerungen beobachtet wurden (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute und chronische Toxizität: In Studien zur akuten und chronischen Toxizität nach oraler Anwendung bei Mäusen, Ratten, Hunden und Krallenaffen wurde Saquinavir gut vertragen.

Mutagenese: Studien zur Mutagenität und Genotoxizität mit und ohne metabolische Aktivierung (soweit erforderlich) haben gezeigt, dass Saquinavir sowohl in bakteriellen Zellen (Ames-Test) als auch in Säugerzellen (HPRT-Test/V79-Lungenzellen des chinesischen Hamsters) in vitro keine mutagene Aktivität hat. Saquinavir induzierte keine chromosomalen Schäden im in vivo Mikronukleus-Test an Mäusen oder in vitro in humanen peripheren Lymphozyten und induzierte in vitro keine primären DNA-Schäden im Test auf unplanmäßige DNA-Synthese.
Karzinogenese: Die Gabe von Saquinavir-Mesilat über 96 bis 104 Wochen an Ratten und Mäuse ergab keinen Hinweis auf eine kanzerogene Aktivität. Die Plasmaspiegel (AUC-Werte) bei Ratten (maximale Dosis 1000 mg/kg/Tag) und bei Mäusen (maximale Dosis 2500 mg/kg/Tag) waren niedriger als die erwarteten Plasmaspiegel, die beim Menschen mit der empfohlenen klinischen Dosierung von Ritonavir-geboosteter Invirase erreicht werden.
Reproduktionstoxizität: Die Fruchtbarkeit und die peri- und postnatale Entwicklung wurden nicht beeinträchtigt. Embryotoxische/teratogene Effekte wurden bei Ratten oder Kaninchen nicht beobachtet. Die systemische Exposition in diesen Studien war allerdings niedriger als die therapeutische Exposition beim Menschen mit der empfohlenen klinischen Dosierung von Ritonavir-geboosteter Invirase. Verteilungsstudien an beiden Spezies zeigten, dass die Plazentagängigkeit von Saquinavir niedrig ist (weniger als 5% der maternalen Plasmakonzentrationen).
Sicherheitspharmakologie: In geklonten menschlichen kardialen Kaliumkanälen (HERG) wurde der Ionentransport in vitro bei einer Konzentration von 30 µM Saquinavir um 75% inhibiert. Saquinavir inhibierte den HERG- und den L-Typ Ca^{++}-Kanal-Stromfluss mit einer IC_{50} von 4,7 µM bzw. 6,3 µM. In einer Studie zur myokardialen Verteilung in der Ratte wurde nach gleichzeitiger Verabreichung von Saquinavir und Ritonavir eine, im Vergleich zum Plasma, ungefähr 2-fache Saquinavir-Anreicherung im Herzen beobachtet. Die klinische Relevanz dieser präklinischen Ergebnisse ist nicht bekannt, jedoch wurden bei der Kombinationstherapie von Saquinavir und Ritonavir kardiale Erregungsleitungs- und Repolarisierungsanomalien beim Menschen beobachtet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Povidon
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat
Filmhülle:
Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Talkum
Triacetin
Eisen (III)-oxid (E 172)
Eisen (III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Plastikflaschen (HDPE) mit 120 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. Inhaber der Zulassung

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummer

EU/1/96/026/002

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

4. Oktober 1996 / 4. Oktober 2006

10. Stand der Information
März 2015
Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.