

Een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) is een schrijven dat naar de gezondheidszorgbeoefenaars wordt gezonden door de farmaceutische firma's, om hen te informeren over mogelijke risico's, opgetreden tijdens het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, alsook over de maatregelen of de aanbevelingen om deze risico's te beperken. De bedoeling van dit soort communicatie is de gezondheidszorgbeoefenaars zo goed mogelijk te informeren om de gebruiksveiligheid te verbeteren in het kader van het correct gebruik van geneesmiddelen. Voor de verspreiding dienen de firma's hun voorstel voor de DHPC voor te leggen aan de bevoegde autoriteiten ter goedkeuring.

Deze DHPC's zijn specifiek bestemd voor artsen en apothekers. Aangezien de DHPC's wel toegankelijk zijn voor het publiek, verzoeken wij patiënten die naar aanleiding van het vernemen van deze informatie vragen hebben, hun arts of apotheker te raadplegen.

28 Mei 2014

Directe communicatie aan de professionele zorgverleners

UPDATE VAN BELANGRIJKE VEILIGHEIDSINFORMATIE VOOR HET VOORSCHRIJVEN VAN INVIRASE® (Saquinavir)

Geachte gezondheidszorgbeoefenaar,

F. Hoffmann-La Roche Ltd wil u op de hoogte stellen van nieuwe aanbevelingen voor de observatie van het electrocardiogram (ECG) bij patiënten die niet eerder zijn behandeld met Invirase® (saquinavir). De nieuwe aanbevelingen i.v.m. veiligheid zijn opgenomen in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) voor Invirase.

Samenvatting

- Dosisafhankelijke verlenging van het QT- en PR- interval werden eerder waargenomen bij gezonde vrijwilligers die ritonavir-gebooste Invirase toegediend kregen.
- Debehandeling van HIV-1 geïnfecteerde patiënten, die niet eerder behandeld zijn, moet steeds opgestart worden met een gereduceerde dosis van 500 mg Invirase tweemaal daags gedurende de eerste zeven dagen, vooraleer de dosis te verhogen tot de standaard dosis van 1000 mg tweemaal daags (dit altijd samen met ritonavir 100 mg tweemaal daags in combinatie met andere antiretrovirale middelen).
- Als aanvulling op de baseline, moet een observatie van het ECG, bij patiënten die niet eerder behandeld zijn, worden uitgevoerd na ongeveer 10 dagen na de opstart van de behandeling, op de dag van de gemiddelde maximale QTcF verlenging.
- Voor patiënten die reeds behandeld worden met Invirase/ritonavir (1000/100 mg tweemaal daags), blijven de aanbevelingen voor de ECG observatie onveranderd (zie hieronder in the sectie “Bijkomende Aanbevelingen”).

Deze brief wordt verzonden in samenwerking met het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA: European Medicines Agency) en het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (fagg).

Aanvullende informatie in verband met achtergrond van de nieuwe aanbevelingen

Deze brief benadrukt de noodzaak van een ECG observatie na de opstart van een behandeling met saquinavir/ritonavir en het tijdstip waarop deze observatie best plaatsvindt.

Hoge saquinavir plasmaconcentraties worden geassocieerd met een risico op potentiële ernstige QT-verlenging. Het is aangetoond dat de saquinavir blootstelling hoger is dan verwacht tijdens de eerste dagen van de behandeling met saquinavir/ritonavir aan een dosis van 1000/100mg tweemaal daags. Vervolgens, daalt het saquinavir niveau (als gevolg van een graduele CYP-inductie door ritonavir). Daarom werd er beslist dat het beter is om tijdens de eerste week van behandeling met saquinavir/ritonavir te starten met een dosis 500/100mg tweemaal daags, zoals hieronder beschreven wordt.

Voordien werd een ECG observatie aangeraden 3-4 dagen na het opstarten van de Invirase behandeling, gebaseerd op het tijdstip van het bereikte maximum van de saquinavir-geïnduceerde QT verlenging bij patiënten waarbij het opstart regime werd geïnitieerd met de volledige dosis van 1000/100 mg tweemaal daags. Een nieuwe studie heeft aangetoond dat de maximale QT-verlenging, in het nieuwe aanbevolen regime, pas wordt bereikt op dag 10. Daarom werd het aanbevolen tijdstip voor een ECG observatie veranderd.

In deze open-label 2-weekse studie werd het effect van een Invirase/ritonavir opstart-behandeling op het QTc interval, PK waarden, viral load en het veiligheidsprofiel van het aangepaste dosis regime (Invirase/ritonavir 500/100mg tweemaal daags in combinatie met 2 NRTIs [nucleoside reverse transcriptase inhibitor(s)] tijdens de eerste 7 dagen gevolgd door Invirase/ritonavir 1000/100mg tweemaal daags in combinatie met 2 NRTIs tijdens de volgende 7 dagen) bij 23 HIV-1 geïnfecteerde patiënten bestudeerd, die niet eerder behandeld werden.

De resultaten uit deze studie toonden aan dat de gemiddelde maximale verandering van een dense pre-dosis baseline in QTcF ($\Delta\text{QTcF}_{\text{dense}}$) piekte op studiedag 10 (Tabel 1). De gemiddelde piek blootstelling aan saquinavir (C_{max}) was ook het grootst op dag 10.

Tabel 1 Samenvatting van de electrocardiogram en PK parameters na toediening van een aangepast Invirase/ritonavir regime tijdens behandeling van HIV-1 geïnfecteerde patiënten, die niet eerder behandeld zijn met Invirase/ritonavir.

Parameter	Dag 3 500/100 mg (n=22)	Dag 4 500/100 mg (n=21)	Dag 7 500/100 mg (n=21)	Dag 10 1000/100 mg (n=21)	Dag 14 1000/100 mg (n=21)
Gemiddeld maximaal $\Delta\text{QTcF}_{\text{dense}}$ ms (SD)	3.26 ± 7.01	0.52 ± 9.25	7.13 ± 7.36	11.97 ± 11.55	7.48 ± 8.46
Patiënten met maximaal $\Delta\text{QTcF}_{\text{dense}} \geq 30$ ms (%)	0	0	0	2/21 (9%)	0
Gemiddels C_{max} (ng/ml) (CV% = coefficient of variation)	4030 (29.1)	2960 (40.2)	1960 (53.3)	5300 (36.0)	4860 (46.8)

Bijkomende aanbevelingen

Indicatie blijft onveranderd:

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

Deze nieuwe veiligheidsinformatie werd opgenomen in de sectie “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik” in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP):

Klinische behandelingen:

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

Patiënten die therapie met ritonavir-gebooste Invirase beginnen:

- *Een ECG dient uitgevoerd te worden bij alle patiënten vóór aanvang van de behandeling: Patiënten met een QT-interval > 450 msec dienen ritonavir-gebooste Invirase niet te gebruiken. Voor patiënten met een baseline QT-interval < 450 msec, wordt een vervolg ECG voorgesteld tijdens de behandeling.*
- *Bij patiënten met een baseline QT-interval < 450 msec, die niet eerder behandeld zijn, moet eerst een behandeling worden opgestart met Invirase/ritonavir 500/100mg tweemaal daags gedurende de eerste 7 dagen, gevolgd door een behandeling met Invirase 1000 mg tweemaal daags met ritonavir 100 mg tweemaal daags en wordt er een ECG observatie voorgesteld na ongeveer 10 dagen na de opstart van de behandeling.*
- *~~Voor patiënten met een baseline QT-interval < 450 msec, wordt een vervolg ECG voorgesteld na ca. 3 tot 4 dagen behandeling.~~*
- *Patiënten met een toename van het QT-interval van > 480 msec of met een verlenging van > 20 msec, in vergelijking met de waarde van voor de behandeling, dienen met ritonavir-gebooste Invirase te stoppen.*

Melden van bijwerkingen

Gezondheidszorgbeoefenaars dienen de ongewenste effecten, geassocieerd met het gebruik van Kadcylla te melden aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (BCGH) van het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (fagg). De melding kan online worden gedaan via www.gelefiche-fichejaune.be of door middel van de gele fiches beschikbaar via het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en via de Folia Farmacotherapeutica. De gele fiche kan worden verzonden naar het BCGH per post naar het adres Fagg – BCGH – Eurostation II – Place Victor Horta 40/40 – 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/524 80 01 of per e-mail naar: adversedrugreactions@afmps.be.

De gezondheidszorgbeoefenaars kunnen eveneens ongewenste effecten melden bij de afdeling

Geneesmiddelenbewaking van Roche,
per post op het adres NV Roche SA, Dantestraat 75, 1070 Brussel,
per telefoon op nr. +32 (0)2 525 82 99,
per fax op nr. +32 (0)2 525 84 66,
of per e-mail: brussels.drug_safety@roche.com.



Bijkomende Informatie

Indien U vragen hebt of bijkomende informatie wenst over het gebruik van Invirase, kunt U contact opnemen met Drug Safety + 32 (0)2 525 82 99 of mailen naar brussels.medinfo@roche.com .

Wij blijven tot uw beschikking voor verdere informatie. Met vriendelijke groeten.

Dr. Christine Lenaerts
Hoofd van DRA, Medische Informatie & Drug Safety

A handwritten signature in black ink, appearing to be "CL", written over a horizontal line.

Bijlage: Update van de SKP Invirase (saquinavir)

Update van de SKP Invirase (saquinavir) :

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overwegingen bij het initiëren van Invirase therapie: Invirase dient niet als enige proteaseremmer te worden gegeven. Invirase dient alleen gegeven te worden in combinatie met ritonavir (zie rubriek 4.2).

Er dient aan de patiënten duidelijk te worden gemaakt dat saquinavir geen middel is dat HIV-infectie kan genezen. Zij blijven bovendien nog steeds vatbaar voor de ziektes samengaan met een vergevorderd stadium van HIV-infectie, inclusief opportunistische infecties. Voorts dient de patiënten te worden verteld dat gelijktijdig gebruikte andere geneesmiddelen aanleiding kunnen geven tot ongewenste effecten.

Voorts dient de patiënten te worden verteld dat gelijktijdig gebruikte andere geneesmiddelen aanleiding kunnen geven tot ongewenste effecten.

Geleidingstoornissen en repolarisatieafwijkingen

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

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

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

• **Klinische behandelingen:**

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

Patiënten die therapie met ritonavir-gebooste Invirase starten:

- Een ECG **moet** voor aanvang van de behandeling uitgevoerd worden **bij alle patiënten**: patiënten met een QT-interval > 450 msec **moeten** ritonavir-gebooste Invirase niet gebruiken. **Bij patiënten met een QT interval < 450 msec wordt een vervolg ECG, tijdens de behandeling, aanbevolen.**

- Bij behandelnaïeve patiënten waar behandeling gestart wordt met 500/100 mg Invirase/ritonavir tweemaal daags gedurende de eerste 7 behandeldagen gevolgd door 1000/100 mg Invirase/ritonavir tweemaal daags en met een baseline QT-interval < 450 msec, wordt na ongeveer 10 dagen van behandeling een vervolg ECG aanbevolen.
- Patiënten die later een toename van het QT- interval > 480 msec laten zien of een verlenging voor de behandeling van > 20 msec laten zien dienen met ritonavir-gebooste Invirase te stoppen.

...

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antiviraal middel, ATC-code J05A E01

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

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

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

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

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

[^] 400 mg werd alleen op Dag 3 toegediend

Let op: Bij deze studie was QTcS QT/RR^{0.319} voor mannen en QT/RR^{0.337} voor vrouwen; dit is vergelijkbaar met Fridericia's correctie (QTcF=QT/RR^{0.333}).

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

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

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

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

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

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

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

...

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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

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

Behandeling	N	AUC τ (ng·h/ml)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/ml) †	C_{max} (ng/ml)	C_{min} (ng/ml)
Invirase (harde capsules) 600 mg driemaal daags	10	866 (62)	2.598	197 (75)	75 (82)
saquinavir zachte capsules 1200 mg driemaal daags	31	7.249 (85)	21.747	2.181 (74)	216 (84)

Invirase (tablet) 1000 mg tweemaal daags plus ritonavir 100 mg tweemaal daags* (op een lege maag)	22	10.320 (2.530-30.327)	20.640	1.509 (355-4.101)	313 (70-1.725) **
Invirase (tablet) 1000 mg tweemaal daags plus ritonavir 100 mg tweemaal daags* (met maaltijd met een hoog vetgehalte)	22	34.926 (11.826-105.992)	69.852	5.208 (1.536-14.369)	1.179 (334-5.176) **

τ = doserings interval, d.w.z. 8 uur voor driemaal daagse and 12 uur voor tweemaal daagse dosering

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

* resultaten zijn geometrische gemiddelden (min - max)

* afgeleid van tweemaal of driemaal daags doseerschema

** C_{dal} waarden

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

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

Een doeltreffende therapie bij nog niet eerder behandelde patiënten, is gerelateerd aan een C_{min} van ten minste 50 ng/ml en een AUC_{0-24} blootstelling van ongeveer 20.000 ng·h/ml. Een doeltreffende therapie bij eerder behandelde patiënten, is gerelateerd aan een C_{min} van ten minste 100 ng/ml en een AUC_{0-24} blootstelling van ongeveer 20.000 ng·h/ml.

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

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

Parameter	Dag 3 500/100 mg (n=22)	Dag 4 500/100 mg (n=21)	Dag 7 500/100 mg (n=21)	Dag 10 1000/100 mg (n=21)	Dag 14 1000/100 mg (n=21)
AUC_{0-12}	27100 (35.7)	20300 (39.9)	12600 (54.5)	34200 (48.4)	31100 (49.6)

(ng*uur/ml)					
C_{max} (ng/ml)	4030 (29,1)	2960 (40,2)	1960 (53,3)	5300 (36,0)	4860 (46,8)
C₁₂ (ng/ml)	899 (64,9)	782 (62,4)	416 (98,5)	1220 (91,6)	1120 (80,9)

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

...