

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

INVIRASE 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 500 mg σακουιναβίρη ως σακουιναβίρη mesilate.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις: Περιέχει λακτόζη άνυδρη: 38,5 mg.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Ελαφρώς πορτοκαλόχρωμο έως γκρι- ή καφέ-πορτοκαλόχρωμο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο ωοειδούς κυλινδρικού αμφίκυρτου σχήματος με την εγχάρακτη ένδειξη «SQV 500» στη μία πλευρά και «ROCHE» στην άλλη πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Invirase ενδείκνυται για την αγωγή ενηλίκων ασθενών που έχουν προσβληθεί από HIV-1 λοίμωξη. Το Invirase θα πρέπει να χορηγείται μόνο σε συνδυασμό με ριτοναβίρη και άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.2).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Η έναρξη της θεραπείας με Invirase θα πρέπει να γίνεται από γιατρό που έχει εμπειρία στη θεραπευτική αντιμετώπιση της λοίμωξης HIV.

#### *Σε συνδυασμό με ριτοναβίρη*

Η συνιστώμενη δόση του Invirase είναι 1000 mg (2 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 500 mg) δύο φορές ημερησίως με 100 mg ριτοναβίρης δύο φορές ημερησίως σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες. Για τη θεραπεία των πρωτοθεραπευόμενων ασθενών που ξεκινούν αγωγή με Invirase/ριτοναβίρη, η συνιστώμενη αρχική δόση του Invirase είναι 500 mg (1 x 500 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο) δύο φορές ημερησίως με 100 mg ριτοναβίρη δύο φορές ημερησίως σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες για τις 7 πρώτες ημέρες της θεραπείας (βλέπε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του Invirase επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 500 mg). Μετά τις 7 ημέρες, η συνιστώμενη δόση του Invirase είναι 1000 mg δύο φορές ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές ημερησίως σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες. Οι ασθενείς που μετατάσσονται απευθείας από θεραπεία με κάποιον άλλον αναστολέα πρωτεάσης με ριτοναβίρη ή από σχήμα το οποίο βασίζεται σε μη νουκλεοσιδικό αναστολέα της ανάστροφης μεταγραφάσης, εκτός από τη ριλπιβιρίνη (βλέπε παράγραφο 4.5), χωρίς περίοδο έκπλυσης, θα πρέπει ωστόσο να ξεκινούν και να συνεχίζουν το Invirase στη δεδομένη συνιστώμενη δόση των 1000 mg δύο φορές ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές ημερησίως.

### **Νεφρική δυσλειτουργία:**

Δεν απαιτείται προσαρμογή δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

### **Ηπατική δυσλειτουργία:**

Δεν είναι απαραίτητη καμία προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς που έχουν προσβληθεί από HIV-1 λοίμωξη με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν φαίνεται να απαιτείται καμία προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς που έχουν προσβληθεί από HIV-1 λοίμωξη με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία βάσει περιορισμένων δεδομένων. Συνιστάται στενή παρακολούθηση της ασφάλειας (συμπεριλαμβανομένων των σημείων καρδιακής αρρυθμίας) και της ιολογικής ανταπόκρισης εξαιτίας της αυξημένης μεταβλητότητας στην έκθεση αυτού του πληθυσμού. Τα Inivirase/ριτοναβίρη αντενδείκνυνται σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

### **Παιδιατρικός πληθυσμός:**

Η ασφάλεια και η δράση της σακουιναβίρης ενισχυμένης με ριτοναβίρη σε ασθενείς κάτω των 2 ετών που έχουν προσβληθεί από HIV-λοίμωξη, δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν μπορούν να τεκμηριωθούν δοσολογικές συστάσεις για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας  $\geq 2$  ετών, οι οποίοι να είναι και αποτελεσματικές και κάτω από το όριο ανησυχίας για παράταση του διαστήματος QT και του διαστήματος PR.

### **Ενήλικες άνω των 60 ετών:**

Η εμπειρία με το Inivirase σε ενήλικες άνω των 60 ετών είναι περιορισμένη.

### **Τρόπος χορήγησης**

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Inivirase πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να λαμβάνονται συγχρόνως με τη ριτοναβίρη, μαζί με το φαγητό ή μετά (βλ. παράγραφο 5.2).

## **4.3 Αντενδείξεις**

Το Inivirase αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4)
- **συγγενής ή τεκμηριωμένη επίκτητη παράταση διαστήματος QT**
- **διαταραχές ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα μη ρυθμισμένη υποκαλιαιμία**
- **κλινικά σχετιζόμενη βραδυκαρδία**
- **κλινικά σχετιζόμενη καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας**
- **προηγούμενο ιστορικό συμπτωματικών αρρυθμιών**
- ταυτόχρονη θεραπεία με οποιαδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα, τα οποία μπορεί να αλληλεπιδρούν και να επιφέρουν δυνητικά απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.8)
  - **φάρμακα που παρατείνουν το διάστημα QT και/ή το διάστημα PR (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)**
  - μιδαζολάμη χορηγούμενη από στόματος (για προσοχή στη χορήγηση με παρεντερικά χορηγηθείσα μιδαζολάμη, βλ. παράγραφο 4.5), τριαζολάμη (ενδεχόμενο για παρατεταμένη ή αυξημένη καταστολή, αναπνευστική καταστολή)
  - σιμβαστατίνη, λοβαστατίνη (αυξημένος κίνδυνος για μυοπάθεια συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης)
  - τα αλκαλοειδή της ερυσιβόδου ούρα (π.χ εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη, εργονοβίνη και μεθυλ εργονοβίνη) (ενδεχόμενο για οξεία τοξικότητα από ερυσιβώδη ούρα)
  - ριφαμπικίνη (κίνδυνος για σοβαρή ηπατοκυτταρική τοξικότητα) (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.8).
  - κουετιαπίνη (κίνδυνος για κόμα, βλέπε παράγραφο 4.5)
  - λουρασιδόνη (πιθανότητα σοβαρών και / ή απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων, βλ. παράγραφο 4.5).

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

**Ειδικές συστάσεις κατά την έναρξη της θεραπείας με Inivirase:** Το Inivirase δεν πρέπει να χορηγείται ως ο μοναδικός αναστολέας πρωτεάσης. Το Inivirase θα πρέπει να χορηγείται μόνο σε συνδυασμό με ριτοναβίρη (βλ. παράγραφο 4.2). Το Inivirase δεν συνιστάται για χορήγηση σε συνδυασμό με cobicistat καθώς δεν έχουν τεκμηριωθεί δοσολογικές συστάσεις για αυτόν τον συνδυασμό.

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι η σακουιναβίρη δεν θεραπεύει την HIV λοίμωξη και ότι είναι πιθανό να συνεχίσουν να αποκτούν νόσους σχετιζόμενες με την προχωρημένη HIV λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων.

Οι ασθενείς πρέπει επίσης να ενημερώνονται ότι είναι πιθανό να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τις συγχορηγούμενες αγωγές.

##### **Διαταραχές καρδιακής αγωγιμότητας και επαναπόλωσης:**

Δοσοεξαρτώμενες παρατάσεις των διαστημάτων QT και PR έχουν παρατηρηθεί σε υγιείς εθελοντές που λάμβαναν Inivirase ενισχυμένο με ριτοναβίρη (βλ. παράγραφο 5.1). **Επομένως, αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση του Inivirase ενισχυμένου με ριτοναβίρη με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν τα διαστήματα QT και PR (βλέπε παράγραφο 4.3).**

Εφόσον η τάξη μεγέθους των διαστημάτων QT και PR αυξάνεται με αυξανόμενες συγκεντρώσεις της σακουιναβίρης, η συνιστώμενη δόση του Inivirase ενισχυμένου με ριτοναβίρη δε θα πρέπει να υπερβαίνεται. Το Inivirase ενισχυμένο με ριτοναβίρη σε δόση 2000 mg μία φορά ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg μία φορά ημερησίως δεν έχει μελετηθεί σε σχέση με τον κίνδυνο επιμήκυνσης του QT και δεν συνιστάται. Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τα οποία είναι γνωστό ότι αυξάνουν τη συκέντρωση του Inivirase ενισχυμένου με ριτοναβίρη στο πλάσμα, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή.

Οι γυναίκες και οι ηλικιωμένοι ασθενείς πιθανόν να είναι πιο ευπαθείς σε επιδράσεις σχετιζόμενες με το φάρμακο στο διάστημα QT και/ή στο PR.

##### • **Κλινική Διαχείριση:**

Θα πρέπει να εξετάζεται η διενέργεια ηλεκτροκαρδιογραφημάτων στην έναρξη και κατά την παρακολούθηση μετά την έναρξη της θεραπείας π.χ. σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν την έκθεση στη σακουιναβίρη (βλέπε παράγραφο 4.5). Αν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν καρδιακή αρρυθμία, θα πρέπει να γίνεται συνεχής παρακολούθηση του ΗΚΓ. Το Inivirase ενισχυμένο με ριτοναβίρη θα πρέπει να διακόπτεται εάν εκδηλωθούν αρρυθμίες, ή εάν εκδηλωθεί παράταση στο διάστημα QT ή PR.

##### **Οι ασθενείς που ξεκινούν αγωγή με Inivirase ενισχυμένο με ριτοναβίρη:**

- Θα πρέπει να διενεργείται ΗΚΓ πριν την έναρξη της αγωγής σε όλους τους ασθενείς: οι ασθενείς με διάστημα QT > 450 msec δεν πρέπει να λαμβάνουν Inivirase ενισχυμένο με ριτοναβίρη. Σε ασθενείς με διάστημα QT < 450 msec, συνιστάται ένα ΗΚΓ κατά την αγωγή.
- Για πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία με Inivirase / ριτοναβίρη 500/100 mg δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες 7 ημέρες της θεραπείας που ακολουθείται από Inivirase 1000 mg δύο φορές ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές ημερησίως μετά από 7 ημέρες και με QT < 450 msec στην έναρξη, ένα ΗΚΓ κατά την αγωγή συνιστάται μετά από περίπου 10 ημέρες θεραπείας.
- Οι ασθενείς που επιδεικνύουν μια επακόλουθη αύξηση του διαστήματος QT > 480 msec ή παράταση σε σχέση με την έναρξη της θεραπείας έως > 20 msec θα πρέπει να διακόψουν το Inivirase ενισχυμένο με ριτοναβίρη.

**Οι ασθενείς που είναι σταθεροποιημένοι με το Inivirase ενισχυμένο με ριτοναβίρη και που απαιτούν ταυτόχρονη φαρμακευτική αγωγή με ενδεχόμενο να αυξηθεί η έκθεση της σακουιναβίρης ή οι ασθενείς σε φαρμακευτική αγωγή με ενδεχόμενο να αυξηθεί η έκθεση της σακουιναβίρης και να απαιτείται ταυτόχρονα Inivirase ενισχυμένο με ριτοναβίρη όπου δεν υπάρχει εναλλακτική επιλογή θεραπείας και τα οφέλη υπερτερούν του κινδύνου:**

- Θα πρέπει να διενεργείται ΗΚΓ πριν την έναρξη της ταυτόχρονης αγωγής: οι ασθενείς με διάστημα QT > 450 msec δεν πρέπει να ξεκινούν την ταυτόχρονη αγωγή (βλέπε παράγραφο 4.5).
- Σε ασθενείς με διάστημα QT < 450 msec στην έναρξη, συνιστάται η διενέργεια ενός ΗΚΓ κατά την αγωγή. Οι ασθενείς που επιδεικνύουν μια επακόλουθη αύξηση του διαστήματος QT > 480 msec ή αύξηση έως > 20 msec μετά την έναρξη της ταυτόχρονης αγωγής, ο γιατρός θα πρέπει να χρησιμοποιήσει την καλύτερη κλινική εκτίμηση να διακόψει ή το Inivirase ενισχυμένο με ριτοναβίρη ή την ταυτόχρονη αγωγή ή και τα δύο.

• **Απαραίτητες Πληροφορίες για τον Ασθενή:**

*Οι συνταγογράφοι γιατροί θα πρέπει να διασφαλίσουν ότι οι ασθενείς είναι πλήρως ενημερωμένοι αναφορικά με τις παρακάτω πληροφορίες σχετικά με τις διαταραχές καρδιακής αγωγιμότητας και επαναπόλωσης:*

- Οι ασθενείς που αρχίζουν θεραπεία με Inivirase ενισχυμένο με ριτοναβίρη θα πρέπει να προειδοποιούνται για αρρυθμογόνο κίνδυνο που σχετίζεται με παράταση των διαστημάτων QT και PR και να αναφέρουν στο γιατρό τους οποιοδήποτε σημείο ή σύμπτωμα ύποπτο για καρδιακή αρρυθμία (π.χ. αίσθημα παλμών στο θώρακα, συγκοπή, αίσθημα λιποθυμίας).
- Οι γιατροί θα πρέπει να ενημερώνονται για οποιοδήποτε γνωστό ιστορικό ξαφνικού θανάτου σε νεαρή ηλικία αφού πιθανόν αυτό να υποδηλώνει συγγενή παράταση του διαστήματος QT.
- Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τη σημασία να μην υπερβαίνουν τη συνιστώμενη δόση.
- Κάθε ασθενής (ή όποιος φροντίζει τον ασθενή) θα πρέπει να θυμάται να διαβάζει το φύλλο οδηγιών χρήσης που συπεριλαμβάνεται στη συσκευασία του Inivirase.

**Ηπατική νόσος:** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της σακουιναβίρης/ριτοναβίρης δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σημαντικές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές, επομένως τα σακουιναβίρη/ριτοναβίρη θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών. Τα Inivirase/ριτοναβίρη αντενδείκνυνται σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.3). Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C που λαμβάνουν συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία αντιμετωπίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για σοβαρές και δυνητικώς θανατηφόρες ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης αντικής θεραπείας για την ηπατίτιδα Β ή C, παρακαλούμε ανατρέξτε επίσης στις σχετικές συνταγογραφικές πληροφορίες για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ενεργής ηπατίτιδας εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα ανωμαλιών της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Εάν παρατηρηθεί επιδείνωση της ηπατικής νόσου σε αυτούς τους ασθενείς, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής ή μόνιμης διακοπής της θεραπείας.

Δεν φαίνεται να απαιτείται καμία προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς που έχουν προσβληθεί από HIV-1 λοίμωξη με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία βάσει περιορισμένων δεδομένων. Συνιστάται στενή παρακολούθηση της ασφάλειας (συμπεριλαμβανομένων των σημείων καρδιακής αρρυθμίας) και της ιολογικής ανταπόκρισης εξαιτίας της αυξημένης μεταβλητότητας στην έκθεση αυτού του πληθυσμού (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Σε ασθενείς με υποκείμενη ηπατίτιδα Β ή C, κίρρωση και άλλες υποκείμενες ηπατικές διαταραχές υπήρξαν αναφορές επιδείνωσης της χρόνιας ηπατικής δυσλειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της πυλαίας υπέρτασης.

**Νεφρική δυσλειτουργία:** Η νεφρική κάθαρση αποτελεί μια ελάχιστο μόνο οδό αποβολής, καθώς η κύρια οδός μεταβολισμού και αποβολής της σακουιναβίρης είναι μέσω του ήπατος. Κατά συνέπεια, δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, επειδή δεν έχουν μελετηθεί ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, απαιτείται προσοχή όταν συνταγογραφούνται οι σακουιναβίρη/ριτοναβίρη σ' αυτό τον πληθυσμό.

**Ασθενείς με χρόνια διάρροια ή δυσσαπορρόφηση:** Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για την ενισχυμένη σακουιναβίρη και μόνο περιορισμένες πληροφορίες είναι διαθέσιμες για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της μη ενισχυμένης σακουιναβίρης σε ασθενείς που υποφέρουν από χρόνια διάρροια ή δυσσαπορρόφηση. Είναι άγνωστο αν ασθενείς με τέτοιες καταστάσεις θα μπορούσαν να λαμβάνουν επίπεδα σακουιναβίρης μικρότερα των θεραπευτικών.

**Παιδιατρικός πληθυσμός:** Η ασφάλεια και η δράση της σακουιναβίρης ενισχυμένης με ριτοναβίρη σε ασθενείς κάτω των 2 ετών που έχουν προσβληθεί από HIV-λοίμωξη, δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν μπορούσαν να τεκμηριωθούν δοσολογικές συστάσεις για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας  $\geq 2$  ετών, οι οποίες να είναι και αποτελεσματικές και κάτω από το όριο ανησυχίας για παράταση του διαστήματος QT και του διαστήματος PR. Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται η χρήση σε αυτόν τον πληθυσμό.

**Ενήλικες άνω των 60 ετών:** Η εμπειρία με το Inivrase σε ενήλικες άνω των 60 ετών είναι περιορισμένη. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να είναι περισσότερο επιρρεπείς σε σχετιζόμενες με το φάρμακο επιδράσεις στο διάστημα QT και/ή στο διάστημα PR.

**Δυσανεξία στη λακτόζη:** Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Inivrase των 500 mg περιέχουν λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας της γαλακτόζης, ανεπάρκειας της λακτάσης Lapp ή δυσσαπορρόφησης της γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

**Ασθενείς με αιμορροφιλία:** Υπήρξαν αναφορές αυξημένης αιμορραγικής διάθεσης, συμπεριλαμβανομένων αιματωμάτων του δέρματος και αιμάθρων σε αιμορροφιλικούς ασθενείς τύπου A και B στους οποίους χορηγήθηκαν αναστολείς πρωτεάσης. Σε μερικούς ασθενείς χορηγήθηκε επιπροσθέτως παράγοντας VIII. Σε περισσότερες από τις μισές των περιπτώσεων που αναφέρθηκαν, η αγωγή με αναστολείς πρωτεάσης συνεχίστηκε ή ξανάρχισε, σε περίπτωση που είχε διακοπεί. Έχει αναφερθεί ότι μπορεί να υπάρχει αιτιολογική σχέση, παρόλο που ο μηχανισμός δράσης δεν έχει διαλευκανθεί. Συνεπώς, οι αιμορροφιλικοί ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα αυξημένης αιμορραγικής διάθεσης.

#### **Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι**

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

**Οστεονέκρωση:** Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και /ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART) αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

**Σύνδρομο Επανενεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος:** Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των

συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis carinii*. Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία όταν απαιτείται.

Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν κατά τη ρύθμιση της επανεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

**Αλληλεπιδράσεις με CYP3A4:** Η σακουιναβίρη μπορεί να αλληλεπιδράσει και να τροποποιήσει τη φαρμακοκινητική άλλων φαρμάκων τα οποία είναι υποστρώματα του CYP3A4 και/ή της P-gp και θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή. Αντιστρόφως, άλλα φάρμακα που επάγουν το CYP3A4 μπορεί επίσης να μειώσουν τις συγκεντρώσεις σακουιναβίρης στο πλάσμα. Ενδέχεται να ενδείκνυται η παρακολούθηση της συγκέντρωσης της σακουιναβίρης στο πλάσμα. Βλέπε πίνακα 1, παράγραφο 4.5 για φάρμακα που είναι γνωστά και/ή έχουν τη δυνατότητα να αλληλεπιδράσουν με την σακουιναβίρη και για ειδικές συστάσεις.

**Αλληλεπίδραση με ριτοναβίρη:** Η συνιστώμενη δόση του Invirase και της ριτοναβίρης είναι 1000 mg Invirase και 100 mg ριτοναβίρης δύο φορές ημερησίως. Υψηλότερες δόσεις ριτοναβίρης έχει αποδειχθεί ότι σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Σύγχρονη χορήγηση σακουιναβίρης και ριτοναβίρης έχει οδηγήσει σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, κυρίως διαβητική κετοξέωση και ηπατικές διαταραχές, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο.

**Αλληλεπίδραση με τιπραναβίρη:** Η ταυτόχρονη χορήγηση της ενισχυμένης σακουιναβίρης και της τιπραναβίρης, συγχωρηγούμενα με χαμηλή δόση ριτοναβίρης σε ένα διπλά-ενισχυμένο σχήμα, έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση της συγκέντρωσης της σακουιναβίρης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5). Επομένως, δε συνιστάται η συγχωρήγηση ενισχυμένης σακουιναβίρης και τιπραναβίρης, συγχωρηγούμενα με χαμηλή δόση ριτοναβίρης.

**Αλληλεπίδραση με αναστολείς HMG-CoA αναγωγάσης:** Επιστάται προσοχή σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης των Invirase/ριτοναβίρη με ατορβαστατίνη, η οποία μεταβολίζεται σε μικρότερο βαθμό από το CYP3A4. Στην περίπτωση αυτή θα πρέπει να εξετασθεί μειωμένη δόση ατορβαστατίνης. Εάν ενδείκνυται αγωγή με αναστολέα HMG-CoA αναγωγάσης, συνιστάται πραβαστατίνη ή φλουβαστατίνη με προσεκτική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.5).

**Από στόματος αντισυλληπτικά:** Καθώς η συγκέντρωση αιθινυλοιστραδιόλης μπορεί να μειωθεί όταν συγχωρηγείται με Invirase/ριτοναβίρη, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικές ή επιπρόσθετες μέθοδοι αντισύλληψης όταν συγχωρηγούνται από στόματος αντισυλληπτικά με βάση τα οιστρογόνα (βλ. παράγραφο 4.5).

**Γλυκοκορτικοειδή:** Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση της ενισχυμένης σακουιναβίρης και της φλουτικαζόνης ή άλλων γλυκοκορτικοειδών τα οποία μεταβολίζονται από το CYP3A4, εκτός εάν το ενδεχόμενο όφελος από την αγωγή υπερτερεί έναντι του κινδύνου εμφάνισης συστηματικών εκδηλώσεων από τα κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Cushing's και της καταστολής των επινεφριδίων (βλ. παράγραφο 4.5).

**Αλληλεπίδραση με εφαιβιρένζη:** Ο συνδυασμός της σακουιναβίρης και της ριτοναβίρης με την εφαιβιρένζη έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ηπατικής τοξικότητας. Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται όταν η σακουιναβίρη και η ριτοναβίρη συγχωρηγούνται με την εφαιβιρένζη. Δεν σημειώθηκαν κλινικά σημαντικές μεταβολές είτε στη συγκέντρωση της σακουιναβίρης είτε στη συγκέντρωση της εφαιβιρένζης σε μελέτες σε υγιείς εθελοντές ή σε ασθενείς με λοίμωξη HIV (βλ. παράγραφο 4.5).

#### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Οι περισσότερες μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με σακουιναβίρη έχουν ολοκληρωθεί με μη ενισχυμένα σχήματα με Invirase ή με μαλακά καψάκια μη ενισχυμένης σακουιναβίρης. Ένας περιορισμένος αριθμός μελετών έχει ολοκληρωθεί με σχήμα Invirase ενισχυμένο με ριτοναβίρη ή μαλακά καψάκια σακουιναβίρης ενισχυμένα με ριτοναβίρη.

Οι παρατηρήσεις των μελετών φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης που πραγματοποιήθηκαν με μη ενισχυμένη σακουιναβίρη μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτικές των αλληλεπιδράσεων που προκύπτουν με τη θεραπεία με σακουιναβίρη/ριτοναβίρη. Επιπλέον, τα αποτελέσματα που εμφανίζονται με τα μαλακά καψάκια σακουιναβίρης μπορεί να μην αποτελούν πρόβλεψη για τη σπουδαιότητα αυτών των αλληλεπιδράσεων με τα Invirase/ριτοναβίρη.

Ο μεταβολισμός της σακουιναβίρης πραγματοποιείται μέσω του κυτοχρώματος P450, με το ειδικό ισόενζυμο CYP3A4, το οποίο είναι υπεύθυνο για το 90 % του ηπατικού μεταβολισμού. Επιπροσθέτως, *in vitro* μελέτες έχουν δείξει ότι η σακουιναβίρη είναι ένα υπόστρωμα και αναστολέας για την P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp). Έτσι, φαρμακευτικά προϊόντα που είτε μοιράζονται αυτή τη μεταβολική οδό ή τροποποιούν τη δραστηριότητα του CYP3A4 και/ή της P-gp (βλ. «Άλλες ενδεχόμενες αλληλεπιδράσεις») είναι δυνατόν να μεταβάλλουν τη φαρμακοκινητική της σακουιναβίρης. Όμοια, η σακουιναβίρη μπορεί επίσης να μεταβάλλει τη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα για το CYP3A4 ή P-gp.

Η ριτοναβίρη μπορεί να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων επειδή είναι ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και της P-gp. Επομένως, όταν η σακουιναβίρη συγχωρηγείται με ριτοναβίρη θα πρέπει να εξετάζονται οι ενδεχόμενες επιπτώσεις της ριτοναβίρης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το Norvir).

Με βάση το εύρημα δόσοεξαρτώμενων παρατάσεων των διαστημάτων QT και PR σε υγιείς εθελοντές που λαμβάνουν Invirase/ριτοναβίρη (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1), πιθανόν να εκδηλωθούν αθροιστικές επιπτώσεις στα διαστήματα QT και PR. Επομένως, αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση του Invirase/ριτοναβίρης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν τα διαστήματα QT και PR. Ο συνδυασμός Invirase/ριτοναβίρης με φάρμακα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν την έκθεση της σακουιναβίρης δε συνιστάται και θα πρέπει να αποφεύγεται όταν υπάρχουν εναλλακτικές επιλογές θεραπείας. Εάν η ταυτόχρονη χρήση κρίνεται απαραίτητη διότι το ενδεχόμενο όφελος του ασθενούς υπερτερεί του κινδύνου, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή (βλέπε παράγραφο 4.4, για πληροφορίες για μεμονωμένα φάρμακα, βλέπε τον Πίνακα 1).



Πίνακας 1: Αλληλεπιδράσεις και δοσολογικές συστάσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία (δόση του Inivirase που χρησιμοποιήθηκε σε μελέτη)	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις που αφορούν συγχορήγηση
<b>Αντιρετροϊκοί παράγοντες</b>		
<b>Νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs)</b>		
- Ζαλσιταβίνη και/ή Ζιδοβουδίνη	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Δεν έχουν ολοκληρωθεί οι μελέτες φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης.</li> <li>- Η χρήση μη ενισχυμένης σακουιναβίρης με ζαλσιταβίνη και/ή ζιδοβουδίνη έχει μελετηθεί σε ενήλικες. Η απορρόφηση, κατανομή και απομάκρυνση σε καθένα από τα φάρμακα είναι αμετάβλητη όταν χρησιμοποιούνται μαζί.</li> </ul> <p>Αλληλεπίδραση με τη ζαλσιταβίνη είναι μη πιθανή, καθώς αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει διαφορετικές οδούς μεταβολισμού και απέκκρισης.</p> <p>Για τη ζιδοβουδίνη χορηγούμενη σε δόση 200 mg κάθε 8 ώρες αναφέρθηκε μείωση 25 % της AUC όταν συνδυάστηκε με ριτοναβίρη (300 mg κάθε 6 ώρες). Η φαρμακοκινητική της ριτοναβίρης δεν επηρεάστηκε.</p>	- Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης.
Διδανασίνη 400 mg εφάπαξ δόση (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη 1600/100 mg μια φορά ημερησίως)	Σακουιναβίρη AUC ↓ 30 % Σακουιναβίρη C <sub>max</sub> ↓ 25 % Σακουιναβίρη C <sub>min</sub> ↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης
Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg μια φορά ημερησίως (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη 1000/100 mg δύο φορές ημερησίως)	Σακουιναβίρη AUC ↓ 1 % Σακουιναβίρη C <sub>max</sub> ↓ 7 % Σακουιναβίρη C <sub>min</sub> ↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
<b>Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs)</b>		
- Delavirdine (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη)	- Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση μεταξύ Inivirase/ριτοναβίρης.	

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία (δόση του Inivrase που χρησιμοποιήθηκε σε μελέτη)	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις που αφορούν συγχορήγηση
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Delavirdine (μη ενισχυμένη σακουιναβίρη)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Σακουιναβίρη AUC ↑ 348 %. Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα στοιχεία για την ασφάλεια όχι όμως και για την αποτελεσματικότητα από τη χρήση αυτού του συνδυασμού. Σε μια μικρή προκαταρκτική μελέτη εμφανίστηκαν αυξήσεις των ηπατοκυτταρικών ενζύμων σε ποσοστό 13 % των ατόμων κατά τη διάρκεια αρκετών από τις πρώτες εβδομάδες χορήγησης του συνδυασμού delavirdine και σακουιναβίρης (6 % Βαθμού 3 ή 4).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Οι ηπατοκυτταρικές μεταβολές θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνά εάν συνταγογραφηθεί αυτός ο συνδυασμός.</li> </ul>
<p>Εφαβιρένζη 600 mg μια φορά ημερησίως (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη 1600/200 mg μια φορά ημερησίως, ή σακουιναβίρη/ριτοναβίρη 1000/100 mg δύο φορές ημερησίως, ή σακουιναβίρη/ριτοναβίρη 1200/100 mg μια φορά ημερησίως)</p>	<p>Σακουιναβίρη ↔ Εφαβιρένζη ↔</p>	<p>Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Η λειτουργία του ήπατος θα πρέπει να παρακολουθείται (βλ. παράγραφο 4.4).</p>
<p>Ριλπιβιρίνη</p>		<p>Αντενδείκνυται η απευθείας μετάβαση από σχήμα που περιέχει ριλπιβιρίνη σε Inivrase/ritonavir, όπως επίσης και η συγχορήγηση, εξαιτίας της ενδεχόμενης απειλητικής για τη ζωή καρδιακής αρρυθμίας (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Νεβιραπίνη (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με Inivrase/ριτοναβίρη.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Νεβιραπίνη (μη ενισχυμένη σακουιναβίρη)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Σακουιναβίρη AUC ↓ 24 % Νεβιραπίνη AUC ↔</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Δε συνιστώνται προσαρμογές της δόσης.</li> </ul>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία (δόση του Inivirase που χρησιμοποιήθηκε σε μελέτη)	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις που αφορούν συγχορήγηση
<b>Αναστολείς HIV πρωτεάσης (PIs)</b>		
Atazanavir 300 mg μια φορά ημερησίως (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη 1600/100 mg μια φορά ημερησίως)	Σακουιναβίρη AUC ↑ 60 % Σακουιναβίρη C <sub>max</sub> ↑ 42 % Ριτοναβίρη AUC ↑ 41 % Ριτοναβίρη C <sub>max</sub> ↑ 34 % Atazanavir ↔ Δεν υπάρχουν κλινικά στοιχεία με το δοσολογικό σχήμα των σακουιναβίρη/ριτοναβίρη 1000/100 mg δύο φορές ημερησίως και atazanavir	Αντενδείκνυται σε συνδυασμό με Inivirase/ritonavir εξαιτίας της ενδεχόμενης απειλητικής για τη ζωή καρδιακής αρρυθμίας (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).
Fosamprenavir 700 mg δύο φορές ημερησίως (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη 1000/100 mg δύο φορές ημερησίως)	Σακουιναβίρη AUC ↓ 15 % Σακουιναβίρη C <sub>max</sub> ↓ 9 % Σακουιναβίρη C <sub>min</sub> ↓ 24 % (παρέμεινε επάνω από το όριο-στόχο για αποτελεσματική θεραπεία)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το Inivirase/ριτοναβίρη.
- Indinavir (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη)	- Η χορήγηση χαμηλής δόσης ριτοναβίρης αυξάνει τις συγκεντρώσεις της ινδιναβίρης.	Αυξημένες συγκεντρώσεις της ινδιναβίρης, μπορεί να επιφέρουν νεφρολιθίαση.
- Indinavir 800 mg τρεις φορές ημερησίως (σακουιναβίρη 600-1200 mg εφάπαξ δόση)	- Σακουιναβίρη AUC ↑ 4,6-7,2 φορές Indinavir ↔ Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας από τη χρήση αυτού του συνδυασμού. Δεν έχουν τεκμηριωθεί κατάλληλες δόσεις του συνδυασμού.	
Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη 400/100 mg δύο φορές ημερησίως (σακουιναβίρη 1000 mg δύο φορές ημερησίως σε συνδυασμό με 2 ή 3 NRTIs)	Σακουιναβίρη ↔ Ριτοναβίρη ↓ (δεν διαφοροποιήθηκε η αποτελεσματικότητά της ως παράγοντα ενίσχυσης). Λοπιναβίρη ↔ (με βάση τη σύγκριση με μη ενισχυμένη λοπιναβίρη που είχε γίνει στο παρελθόν)	Αντενδείκνυται σε συνδυασμό με Inivirase/ritonavir εξαιτίας της ενδεχόμενης απειλητικής για τη ζωή καρδιακής αρρυθμίας (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).
- Νελφίναβιρη 1250 mg δύο φορές ημερησίως (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη 1000/100 mg)	- AUC Σακουιναβίρης 13 % ↑ (90 % CI: 27↓ - 74↑) C <sub>max</sub> Σακουιναβίρης 9 % ↑ (90 % CI: 27↓ - 61↑) AUC Νελφίναβιρης ↓ 6 % (90 % CI: 28↓ - 22↑) C <sub>max</sub> Νελφίναβιρης ↓ 5 % (90 % CI: 23↓ - 16↑)	- Δεν συνιστάται ο συνδυασμός.

<b>Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία (δόση του Inivirase που χρησιμοποιήθηκε σε μελέτη)</b>	<b>Αλληλεπίδραση</b>	<b>Συστάσεις που αφορούν συγχορήγηση</b>
Ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές ημερησίως (σακουιναβίρη 1000 mg δύο φορές ημερησίως)	Σακουιναβίρη ↑ Ριτοναβίρη ↔ Σε ασθενείς με HIV λοίμωξη, το Inivirase ή τα μαλακά καψάκια σακουιναβίρης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη σε δόσεις 1000/100 mg δύο φορές ημερησίως, προκαλεί συστηματικές εκθέσεις στη σακουιναβίρη για διάστημα πάνω από 24 ώρες παρόμοιες ή μεγαλύτερες από αυτές που επιτεύχθηκαν με τη χορήγηση μαλακών καψακίων σακουιναβίρης 1200 mg τρεις φορές ημερησίως (βλ. Παράγραφο 5.2)	Αυτό είναι το εγκεκριμένο σχήμα συνδυασμού. Δεν συνιστάται προσαρμογή δόσης.
Tipranavir/ριτοναβίρη (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη)	Σακουιναβίρη $C_{min}$ ↓ 78 % Θεραπεία συνδυασμού διπλά ενισχυμένου αναστολέα πρωτεάσης σε HIV θετικούς, πολυθεραπευμένους ασθενείς.	Δε συνιστάται η συγχορήγηση τιπραναβίρης με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, όταν συγχορηγείται με σακουιναβίρη /ριτοναβίρη. Εφόσον ο συνδυασμός κρίνεται απαραίτητος, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά τα επίπεδα της σακουιναβίρης στο πλάσμα(βλ. παράγραφο 4.4).
<b>Αναστολέας σύντηξης HIV</b>		
Enfuvirtide (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη 1000/100 mg δύο φορές ημερησίως)	Σακουιναβίρη ↔ Enfuvirtide ↔ Δεν σημειώθηκε καμία κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση.	Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης
<b>Ανταγωνιστής CCR5 HIV</b>		
Maraviroc 100 mg δύο φορές ημερησίως (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη 1000/100 mg δύο φορές ημερησίως)	Maraviroc $AUC_{12}$ ↑ 8.77 Maraviroc $C_{max}$ : ↑ 3.78 Οι συγκεντρώσεις σακουιναβίρης/ριτοναβίρης concentrations δε μετρήθηκαν, δεν αναμένεται επίδραση.	Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης της σακουιναβίρης/ριτοναβίρης. Η δόση maraviroc θα πρέπει να ελαττωθεί σε 150 mg δύο φορές ημερησίως με παρακολούθηση.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία (δόση του Inivirase που χρησιμοποιήθηκε σε μελέτη)	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις που αφορούν συγχορήγηση
<b>Φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν cobicistat</b>		
Cobicistat	Η αλληλεπίδραση με το Inivirase / ριτοναβίρη δεν έχει μελετηθεί. Το cobicistat δεν συνιστάται σε συνδυασμό με σχήματα που περιέχουν ριτοναβίρη εξαιτίας παρόμοιων επιδράσεων του cobicistat και της ριτοναβίρης στο CYP3A4.	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση Inivirase/ριτοναβίρης με προϊόντα που περιέχουν cobicistat (βλ. παράγραφο 4.4).
<b>Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα</b>		
<b>Ανταγωνιστής Άλφα-1 αδρενεργικού υποδοχέα</b>		
Alfuzosin	Η ταυτόχρονη χρήση alfuzosin και σακουιναβίρης /ριτοναβίρης αναμένεται να αυξήσει τα επίπεδα alfuzosin στο πλάσμα.	Αντενδείκνυται σε συνδυασμό με Inivirase/ritonavir εξαιτίας της ενδεχόμενης αύξησης της συγκέντρωσης alfuzosin, η οποία πιθανόν να έχει ως αποτέλεσμα υπόταση και ενδεχόμενης απειλητικής για τη ζωή καρδιακής αρρυθμίας.
<b>Αντιαρρυθμικά</b>		
Bepiridil, λιδοκαΐνη (συστηματική), Κινιδίνη Υδροκινιδίνη (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη)	Μπορεί να αυξηθούν οι συγκεντρώσεις των bepridil, συστηματικής λιδοκαΐνης, κινιδίνης ή υδροκινιδίνης όταν συγχορηγούνται με Inivirase/ριτοναβίρη.	Αντενδείκνυται σε συνδυασμό με Inivirase/ritonavir εξαιτίας της ενδεχόμενης απειλητικής για τη ζωή καρδιακής αρρυθμίας (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).
Αμιωδαρόνη, flecainide, προπαφαινόνη (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη)	Οι συγκεντρώσεις των αμιωδαρόνη, flecainide, προπαφαινόνη μπορεί να αυξηθούν όταν συγχορηγούνται με Inivirase/ριτοναβίρη.	Εξαιτίας ενός ενδεχομένου για απειλητική για τη ζωή καρδιακή αρρυθμία, αντενδείκνυται για χρήση με Inivirase/ριτοναβίρη (βλ. παράγραφο 4.3).

<b>Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία (δόση του Inivrase που χρησιμοποιήθηκε σε μελέτη)</b>	<b>Αλληλεπίδραση</b>	<b>Συστάσεις που αφορούν συγχορήγηση</b>
Dofetilide (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη)	Παρά το γεγονός ότι δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες, η συγχορήγηση Inivrase /ριτοναβίρης με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A4 μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.	Αντενδείκνυται σε συνδυασμό με Inivrase/ritonavir εξαιτίας της ενδεχόμενης απειλητικής για τη ζωή καρδιακής αρρυθμίας (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).
Ibutilide Σοταλόλη (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη)		Αντενδείκνυται σε συνδυασμό με Inivrase/ritonavir εξαιτίας της ενδεχόμενης απειλητικής για τη ζωή καρδιακής αρρυθμίας (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).
<b>Αντιπηκτικό:</b>		
Βαρφαρίνη (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη)	Οι συγκεντρώσεις της βαρφαρίνης πιθανόν να επηρεαστούν, όταν συγχορηγείται με Inivrase/ritonavir.	Συνιστάται να παρακολουθείται το INR (international normalised ratio)
<b>Αντισπασμωδικά:</b>		
- Καρβαμαζεπίνη, Φαινοβαρβιτάλη, Φαινυτοΐνη (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη)	- Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με Inivrase/ριτοναβίρη. Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα θα επάγουν το CYP3A4 και επομένως πιθανόν να μειώνουν τις συγκεντρώσεις της σακουιναβίρης.	Να χρησιμοποιείται με προσοχή.  Συνιστάται η παρακολούθηση της συγκέντρωσης της σακουιναβίρης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.4).

<b>Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία (δόση του Inivirase που χρησιμοποιήθηκε σε μελέτη)</b>	<b>Αλληλεπίδραση</b>	<b>Συστάσεις που αφορούν συγχορήγηση</b>
<b>Αντικαταθλιπτικά</b>		
Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (π.χ αμιτριπτυλίνη, μιπραμίνη, κλομιπραμίνη) (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη)	Τα Inivirase/ριτοναβίρη μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών.	Αντενδείκνυται σε συνδυασμό με Inivirase/ritonavir εξαιτίας της ενδεχόμενης απειλητικής για τη ζωή καρδιακής αρρυθμίας (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).
Μαπροτιλίνη	Ο μεταβολισμός της Μαπροτιλίνης φαίνεται να εμπλέκει τα ισόένζυμα CYP2D6 και CYP1A2 του κυτοχρώματος P450 Σχετίζεται με παράταση του QTc διαστήματος.	Αντενδείκνυται σε συνδυασμό με Inivirase/ritonavir εξαιτίας της ενδεχόμενης απειλητικής για τη ζωή καρδιακής αρρυθμίας (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).
- Nefazodone (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη)	- Δεν έχει αξιολογηθεί η αλληλεπίδραση μεταξύ σακουιναβίρης /ριτοναβίρης. Η νεφαζοδόνη αναστέλλει το CYP3A4 και μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της σακουιναβίρης.	Ο συνδυασμός δεν συνιστάται. Να χρησιμοποιείται με προσοχή λόγω πιθανής καρδιακής αρρυθμίας. Συνιστάται παρακολούθηση για τοξικότητα της σακουιναβίρης (βλ. παράγραφο 4.4).
Τραζοδόνη (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη)	Πιθανόν να αυξηθούν οι συγκεντρώσεις της τραζοδόνης στο πλάσμα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατόπιν συγχορήγησης τραζοδόνης και ριτοναβίρης είναι: ναυτία, ζάλη, υπόταση και συγκοπή.	Αντενδείκνυται σε συνδυασμό με Inivirase/ritonavir εξαιτίας της ενδεχόμενης απειλητικής για τη ζωή καρδιακής αρρυθμίας (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).
<b>Σκεύασμα κατά της ουρικής αρθρίτιδας</b>		
Κολχικίνη	Η ταυτόχρονη χρήση κολχικίνης και σακουιναβίρης /ριτοναβίρης αναμένεται να αυξήσει τα επίπεδα κολχικίνης στο πλάσμα εξαιτίας αναστολής της P-gr και/ή του CYP3A4 από τον αναστολέα πρωτεάσης	Εξαιτίας της πιθανής αύξησης της τοξικότητας που σχετίζεται με την κολχικίνη (νευρομυϊκές εκδηλώσεις συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης), η ταυτόχρονη χρήση της με σακουιναβίρη / ριτοναβίρη δεν συνιστάται, ειδικά στην περίπτωση της νεφρικής ή ηπατικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4).

<b>Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία (δόση του Inivirase που χρησιμοποιήθηκε σε μελέτη)</b>	<b>Αλληλεπίδραση</b>	<b>Συστάσεις που αφορούν συγχορήγηση</b>
<b>Αντιισταμινικά</b>		
Τερφεναδίνη, Αστεμιζόλη (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη)	Τερφεναδίνη AUC ↑, η οποία συσχετίζεται με παράταση των διαστημάτων QTc. Είναι πιθανή μια παρόμοια αλληλεπίδραση με αστεμιζόλη.	Αντενδείκνυται σε συνδυασμό με Inivirase/ritonavir εξαιτίας της ενδεχόμενης απειλητικής για τη ζωή καρδιακής αρρυθμίας (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).
Μιζολαστίνη (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη)		Αντενδείκνυται σε συνδυασμό με Inivirase/ritonavir εξαιτίας της ενδεχόμενης απειλητικής για τη ζωή καρδιακής αρρυθμίας (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).
<b>Αντιλοιμώδεις παράγοντες</b>		
Κλαριθρομυκίνη (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη)	Δεν έχει αξιολογηθεί η αλληλεπίδραση μεταξύ Inivirase/ριτοναβίρης. Η Κλαριθρομυκίνη αποτελεί υπόστρωμα του CYP3A4 και σχετίζεται με παράταση του QT.	Αντενδείκνυται σε συνδυασμό με Inivirase/ritonavir εξαιτίας της ενδεχόμενης απειλητικής για τη ζωή καρδιακής αρρυθμίας (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).
Κλαριθρομυκίνη 500 mg δύο φορές ημερησίως (μη ενισχυμένη σακουιναβίρη 1200 mg τρεις φορές ημερησίως)	Σακουιναβίρη AUC ↑ 177 % Σακουιναβίρη C <sub>max</sub> ↑ 187 % Κλαριθρομυκίνη AUC ↑ 40 % Κλαριθρομυκίνη C <sub>max</sub> ↑ 40 %	Αντενδείκνυται σε συνδυασμό με Inivirase/ritonavir εξαιτίας της ενδεχόμενης απειλητικής για τη ζωή καρδιακής αρρυθμίας (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).
Ερυθρομυκίνη (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη)	Δεν έχει αξιολογηθεί η αλληλεπίδραση με Inivirase/ριτοναβίρη. Η Ερυθρομυκίνη αποτελεί υπόστρωμα του CYP3A4 και σχετίζεται με παράταση του QT.	Αντενδείκνυται σε συνδυασμό με Inivirase/ritonavir εξαιτίας της ενδεχόμενης απειλητικής για τη ζωή καρδιακής αρρυθμίας (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).
Ερυθρομυκίνη 250 mg τέσσερις φορές ημερησίως (μη ενισχυμένη σακουιναβίρη 1200 mg τρεις φορές ημερησίως)	Σακουιναβίρη AUC ↑ 99 % Σακουιναβίρη C <sub>max</sub> ↑ 106 %	Αντενδείκνυται σε συνδυασμό με Inivirase/ritonavir εξαιτίας της ενδεχόμενης απειλητικής για τη ζωή καρδιακής αρρυθμίας (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).



Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία (δόση του Invirase που χρησιμοποιήθηκε σε μελέτη)	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις που αφορούν συγχορήγηση
Φουσιδικό οξύ (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη)	- Δεν έχει μελετηθεί. Η συγχορήγηση του φουσιδικού οξέος και του Invirase/ριτοναβίρης μπορεί να προκαλέσει αυξημένη συγκέντρωση στο πλάσμα του φουσιδικού οξέος και της σακουιναβίρης/ριτοναβίρης.	
- Αντιβιοτικά στρεπτογραμμίνης (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη)	Δεν έχει αξιολογηθεί η αλληλεπίδραση με Invirase/ριτοναβίρη. Αντιβιοτικά στρεπτογραμμίνης όπως quinupristin/dalfopristin αναστέλλουν το CYP3A4. Οι συγκεντρώσεις της σακουιναβίρης πιθανόν να αυξηθούν.	Να χρησιμοποιείται με προσοχή λόγω πιθανής καρδιακής αρρυθμίας. Συνιστάται παρακολούθηση για την τοξικότητα της σακουιναβίρης (βλ. παραγραφο 4.4).
Halofantrine Πενταμιδίνη Sparfloxacin (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη)		Αντενδείκνυται σε συνδυασμό με Invirase/ritonavir εξαιτίας της ενδεχόμενης απειλητικής για τη ζωή καρδιακής αρρυθμίας (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).
<b>Αντιμυκητιασικά</b>		
Κετοконаζόλη 200 mg μια φορά ημερησίως (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη 1000/100 mg δύο φορές ημερησίως)	Σακουιναβίρη AUC ↔ Σακουιναβίρη C <sub>max</sub> ↔ Ριτοναβίρη AUC ↔ Ριτοναβίρη C <sub>max</sub> ↔ Κετοконаζόλη AUC ↑ 168% (90% CI 146%-193%) Κετοконаζόλη C <sub>max</sub> ↑ 45 % (90 % CI 32 % -59 %)	Δεν απαιτείται προσαρμογή δοσολογίας όταν η σακουιναβίρη/ριτοναβίρη συνδυάζεται με ≤ 200 mg/ημέρα κετοконаζόλη. Δεν συνιστώνται υψηλές δόσεις κετοконаζόλης (> 200 mg/ημέρα).
- Ιτρακοναζόλη (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη)	- Δεν έχει αξιολογηθεί η αλληλεπίδραση με Invirase/ριτοναβίρη	
	- Η ιτρακοναζόλη είναι ένας μετρίως ισχυρός αναστολέας του ισοενζύμου CYP3A4 και είναι πιθανή μία αλληλεπίδραση.	Να χρησιμοποιείται με προσοχή λόγω πιθανής καρδιακής αρρυθμίας. Συνιστάται παρακολούθηση για την τοξικότητα της σακουιναβίρης (βλ. παραγραφο 4.4).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία (δόση του Inivirase που χρησιμοποιήθηκε σε μελέτη)	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις που αφορούν συγχορήγηση
Φλουκοναζόλη/μικοναζόλη (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη)	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με Inivirase/ριτοναβίρη. Τα δυο αυτά φάρμακα αναστέλλουν το CYP3A4 και πιθανόν να αυξήσουν τη συγκέντρωση της σακουιναβίρης στο πλάσμα.	Να χρησιμοποιείται με προσοχή λόγω πιθανής καρδιακής αρρυθμίας. Συνιστάται παρακολούθηση για την τοξικότητα της σακουιναβίρης (βλ. παραγραφο 4.4).
<b>Αντι-μυκοβακτηριακοί παράγοντες</b>		
Ριφαμπικίνη 600 mg μια φορά ημερησίως (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη 1000/100 mg δύο φορές ημερησίως)	Σε μια κλινική 11 εκ των 17 υγιών εθελοντών (65 %) εκδήλωσαν σοβαρή ηπατοκυτταρική τοξικότητα με αυξήσεις των τρανσαμινασών έως > 20 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο μετά από 1 έως 5 ημέρες συγχορήγησης.	Η ριφαμπικίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν Inivirase/ριτοναβίρη (βλ. παράγραφο 4.3).
Ριφαμπουτίνη 150 mg μια φορά κάθε τρεις μέρες (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη 1000/100 mg δύο φορές ημερησίως) σε υγιείς εθελοντές	<p>Σακουιναβίρη AUC<sub>0-12</sub> ↓ 13 % (90 % CI: 31↓ - 9↑)  Σακουιναβίρη C<sub>max</sub> ↓ 15 % (90 % CI: 32↓ - 7↑)  Ριτοναβίρη AUC<sub>0-12</sub> ↔ (90 % CI: 10↓ - 9↑)  Ριτοναβίρη C<sub>max</sub> ↔ (90 % CI: 8↓ - 7↑)</p> <p>Ριφαμπουτίνη δραστική ουσία*  AUC<sub>0-72</sub> ↑ 134 % (90 % CI 109 %-162 %)  Ριφαμπουτίνη δραστική ουσία *  C<sub>max</sub> ↑ 130 % (90 % CI 98 %-167 %)  Ριφαμπουτίνη AUC<sub>0-72</sub> ↑ 53 % (90 % CI 36 %-73 %)  Ριφαμπουτίνη C<sub>max</sub> ↑ 86 % (90 % CI 57 %-119 %)</p> <p>*Σύνολο ριφαμπουτίνης + 25-O-desacetyl μεταβολίτη ριφαμπουτίνης.</p>	<p>Για να αποτρέψετε πιθανή ανάπτυξη αντοχής της ριφαμπουτίνης σε ασθενείς με φυματίωση και HIV-λοίμωξη, η συνιστώμενη δόση της ριφαμπουτίνης είναι 150 mg κάθε δεύτερη ημέρα ή τρεις φορές την εβδομάδα, με τη δόση της σακουιναβίρης / ριτοναβίρης αμετάβλητη (1000/100 mg δύο φορές ημερησίως)</p> <p>Συνιστάται παρακολούθηση της ουδετεροπενίας και των επιπέδων ηπατικών ενζύμων, εξαιτίας της αναμενόμενης αύξησης έκθεσης στην ριφαμπουτίνη.</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία (δόση του Inivirase που χρησιμοποιήθηκε σε μελέτη)	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις που αφορούν συγχορήγηση
<b>Αντιψυχωσικά</b>		
Λουρασιδόνη	Λόγω της αναστολής του CYP3A από σακουιναβίρη / ριτοναβίρη, οι συγκεντρώσεις της λουρασιδόνης αναμένεται να αυξηθούν.	Η συγχορήγηση Inivirase και λουρασιδόνης αντενδείκνυται, καθώς μπορεί να αυξήσει την τοξικότητα σχετιζόμενη με την λουρασιδόνη. (βλ. παράγραφο 4.3).
Κουετιαπίνη	Λόγω της αναστολής του CYP3A από σακουιναβίρη / ριτοναβίρη, οι συγκεντρώσεις της κουετιαπίνης αναμένεται να αυξηθούν	Η συγχορήγηση Inivirase και κουετιαπίνης αντενδείκνυται, καθώς μπορεί να αυξήσει την σχετιζόμενη με την κουετιαπίνη τοξικότητα. Αύξιμες συγκεντρώσεις της κουετιαπίνης στο πλάσμα μπορεί να οδηγήσουν σε κώμα (βλ. παράγραφο 4.3).
Πιμοζίδη (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη)	Οι συγκεντρώσεις της πιμοζίδης μπορεί να αυξηθούν όταν συγχορηγείται με Inivirase/ριτοναβίρη. Η πιμοζίδη αποτελεί υπόστρωμα του CYP3A4 και σχετίζεται με παράταση του διαστήματος QT.	Αντενδείκνυται σε συνδυασμό με Inivirase/ritonavir εξαιτίας της ενδεχόμενης απειλητικής για τη ζωή καρδιακής αρρυθμίας (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).
Κλοζαπίνη Αλοπεριδόλη Χλωροπρομαζίνη Mesoridazine Φαινοθειαζίνες Σερτινδόλη Sultopride Thioridazine Ζιπρασιδόνη (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη)		Αντενδείκνυται σε συνδυασμό με Inivirase/ritonavir εξαιτίας της ενδεχόμενης απειλητικής για τη ζωή καρδιακής αρρυθμίας (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία (δόση του Inivirase που χρησιμοποιήθηκε σε μελέτη)	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις που αφορούν συγχορήγηση
<b>Βενζοδιαζεπίνες</b>		
Μιδαζολάμη 7,5 mg εφάπαξ (από στόματος δόσης) (σακουναβίρη/ριτοναβίρη 1000/100 mg δύο φορές ημερησίως)	Μιδαζολάμη AUC ↑ 12,4 φορές Μιδαζολάμη C <sub>max</sub> ↑ 4,3 φορές Μιδαζολάμη t <sub>1/2</sub> ↑ από 4,7 h σε 14,9 h Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ταυτόχρονη χορήγηση της ενισχυμένης με ριτοναβίρη, σακουναβίρης με ενδοφλέβια μιδαζολάμη. <b>Οι μελέτες με άλλους ρυθμιστές του CYP3A4 και με ενδοφλέβια μιδαζολάμη</b> δηλώνουν πιθανή αύξηση 3-4 φορές στα επίπεδα της μιδαζολάμης στο πλάσμα.	Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση Inivirase/ριτοναβίρης με από στόματος χορηγηθείσας μιδαζολάμης (βλ. παράγραφο 4.3). Θα πρέπει να εφιστάται προσοχή στη συγχορήγηση του Inivirase με την παρεντερικά χορηγούμενη μιδαζολάμη. Αν το Inivirase συγχορηγείται με παρεντερική μιδαζολάμη, η χορήγηση θα πρέπει να γίνει σε μονάδα εντατικής θεραπείας ή παρόμοιου τύπου, το οποίο διασφαλίζει στενή κλινική παρακολούθηση και κατάλληλη διαχείριση σε περίπτωση αναπνευστικής καταστολής και/ή παρατεταμένης καταστολής. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης, ιδιαίτερα αν χορηγούνται περισσότερες από μια δόσεις μιδαζολάμης.
Αλπραζολάμη, Κλοραζεπάτη, Διαζεπάμη, Flurazepam (σακουναβίρη/ριτοναβίρη)	Μπορεί να αυξηθούν οι συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων όταν συγχορηγούνται με Inivirase/ριτοναβίρη.	Απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών όσον αφορά στις κατασταλτικές επιδράσεις. Μπορεί να απαιτηθεί μείωση της δόσης των βενζοδιαζεπινών.
Τριαζολάμη (σακουναβίρη/ριτοναβίρη)	Οι συγκεντρώσεις της τριαζολάμης μπορεί να αυξηθούν όταν συγχορηγείται με Inivirase/ριτοναβίρη.	Η τριαζολάμη αντενδείκνυται για χρήση μαζί με Inivirase/ριτοναβίρη, εξαιτίας του κινδύνου για ενδεχόμενη παρατεταμένη ή αυξημένη καταστολή και αναπνευστική καταστολή (βλ. παράγραφο 4.3).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία (δόση του Invirase που χρησιμοποιήθηκε σε μελέτη)	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις που αφορούν συγχορήγηση
<b>Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου</b>		
Φελοδιπίνη, νιφεδιπίνη, nicardipine, διλτιαζέμη, νιμοδιπίνη, βεραπαμίλη, αμλοδιπίνη, νισολδιπίνη, ισραδιπίνη (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη)	Μπορεί να αυξηθούν οι συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων όταν συγχορηγούνται με Invirase/ριτοναβίρη	Απαιτείται προσοχή και συνιστάται κλινική παρακολούθηση των ασθενών.
<b>Κορτικοστεροειδή</b>		
- Δεξαμεθαζόνη (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με Invirase/ριτοναβίρη</li> <li>- Η δεξαμεθαζόνη επάγει το CYP3A4 και μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις σακουιναβίρης</li> </ul>	Να χρησιμοποιείται με προσοχή. Συνιστάται η παρακολούθηση της συγκέντρωσης της σακουιναβίρης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.4).
<p>Προπιονική φλουτικαζόνη 50 mcg 4 φορές ημερησίως, ενδορρινικά (ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές ημερησίως)</p>	<p>Προπιονική φλουτικαζόνη ↑ Ενδογενής κορτιζόλη ↓ 86 % (90 % CI 82 %-89 %)</p> <p>Όταν η προπιονική φλουτικαζόνη χορηγείται δι-εισπνοής, μπορεί να αναμένονται μεγαλύτερες επιδράσεις. Έχουν αναφερθεί συστηματικές επιδράσεις από κορτικοστεροειδή συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Cushing's και της καταστολής των επινεφριδίων σε ασθενείς που λάμβαναν ριτοναβίρη και εισπνεόμενη ή ενδορρινικά χορηγούμενη προπιονική φλουτικαζόνη· αυτό θα μπορούσε να συμβεί επίσης και με άλλα κορτικοστεροειδή τα οποία μεταβολίζονται μέσω της οδού του P450 3A π.χ. η βουδεσονίδη</p> <p>Επιπλέον, δεν είναι ακόμη γνωστές οι επιδράσεις της υψηλής συστηματικής έκθεσης σε φλουτικαζόνη στα επίπεδα ριτοναβίρης στο πλάσμα.</p>	<p>Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση της ενισχυμένης σακουιναβίρης και της προπιονικής φλουτικαζόνης και άλλων κορτικοστεροειδών που μεταβολίζονται μέσω της οδού του P450 3A π.χ. (βουδεσονίδη) εκτός εάν το ενδεχόμενο όφελος από την αγωγή υπερτερεί έναντι του κινδύνου για συστηματικές εκδηλώσεις από κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.4).</p> <p>Θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης του γλυκοκορτικοειδούς με στενή παρακολούθηση των τοπικών και συστηματικών επιδράσεων, ή αλλαγή σε ένα γλυκοκορτικοειδές, το οποίο δεν αποτελεί υπόστρωμα για το CYP3A4 (π.χ. βεκλομεθαζόνη). Σε περίπτωση απόσυρσης των γλυκοκορτικοειδών, ενδέχεται να απαιτείται προοδευτική μείωση της δόσης για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.</p>

<b>Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία (δόση του Invirase που χρησιμοποιήθηκε σε μελέτη)</b>	<b>Αλληλεπίδραση</b>	<b>Συστάσεις που αφορούν συγχορήγηση</b>
<b><i>Ανταγωνιστής των υποδοχέων της ενδοθηλίνης</i></b>		
Bosentan	Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χρήση bosentan και σακουιναβίρης /ριτοναβίρης πιθανόν να αυξήσει τα επίπεδα bosentan στο πλάσμα.	Μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης του bosentan. Όταν το bosentan χορηγείται ταυτόχρονα με σακουιναβίρη / ριτοναβίρη, η ανεκτικότητα του ασθενούς που λαμβάνει το bosentan θα πρέπει να παρακολουθείται. Συνιστάται επίσης η παρακολούθηση της HIV θεραπείας του ασθενούς.
<b><i>Φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι υποστρώματα της P-γλυκοπρωτεΐνης</i></b>		
<b><i>Γλυκοσίδες της δακτυλίτιδας</i></b>		
Διγοξίνη 0,5 mg εφάπαξ δόση (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη 1000/100 mg 2 φορές ημερησίως)	Digoxin AUC <sub>0-72</sub> ↑ 49 % Digoxin C <sub>max</sub> ↑ 27 % Τα επίπεδα της διγοξίνης πιθανόν να διαφέρουν με το χρόνο και μπορεί να αναμένονται μεγάλες αυξήσεις, όταν η σακουιναβίρη/ριτοναβίρη χορηγηθεί σε ασθενείς που έχουν ήδη λάβει αγωγή με διγοξίνη.	Επιστάται προσοχή όταν συγχωρηγούνται Invirase/ριτοναβίρη και διγοξίνη. Η συγκέντρωση ορού της διγοξίνης θα πρέπει να παρακολουθείται και θα πρέπει να εξετάζεται η μείωση της δόσης της διγοξίνης εφόσον είναι απαραίτητο.
<b><i>Ανταγωνιστής H<sub>2</sub>-υποδοχέα ισταμίνης</i></b>		
- Ρανιτιδίνη (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη) - Ρανιτιδίνη (μη ενισχυμένη σακουιναβίρη)	- Δεν έχει αξιολογηθεί η αλληλεπίδραση μεταξύ Invirase/ριτοναβίρης. - Σακουιναβίρη AUC ↑ 67 %.	- Αυτή η αύξηση δεν θεωρείται κλινικά σημαντική. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης της σακουιναβίρης.
<b><i>Αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής</i></b>		
Πραβαστατίνη, Φλουβαστατίνη (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Ο μεταβολισμός της πραβαστατίνης και της φλουβαστατίνης δεν εξαρτάται από το CYP3A4. Αλληλεπίδραση μέσω επιδράσεων σε μεταφορά πρωτεϊνών δεν μπορούν να αποκλειστούν.	Η αλληλεπίδραση δεν είναι γνωστή. Εφόσον δεν υπάρχει εναλλακτική θεραπεία, να χορηγείται με προσεκτική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).
Σιμβαστατίνη, Λοβαστατίνη (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη)	Σιμβαστατίνη ↑↑ Λοβαστατίνη ↑↑ Οι συγκεντρώσεις του πλάσματος εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από το μεταβολισμό του CYP3A4.	Αυξημένες συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων έχουν συσχετισθεί με ραβδομυόλυση και αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα αντενδείκνυνται για χρήση μαζί με Invirase/ριτοναβίρη (βλ. παράγραφο 4.3).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία (δόση του Inivirase που χρησιμοποιήθηκε σε μελέτη)	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις που αφορούν συγχορήγηση
Ατορβαστατίνη (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη)	Ο μεταβολισμός της ατορβαστατίνης εξαρτάται λιγότερο από το CYP3A4.	Όταν χρησιμοποιείται μαζί με Inivirase/ριτοναβίρη, θα πρέπει να χορηγείται η μικρότερη δυνατή δόση ατορβαστατίνης και να παρακολουθείται προσεκτικά ο ασθενής για σημεία/συμπτώματα μυοπάθειας (μυϊκή αδυναμία, μυϊκό άλγος, αυξανόμενη κρεατινίνη κινάση στο πλάσμα, βλ. παράγραφο 4.4).
<b>Ανοσοκατασταλτικά:</b>		
Tacrolimus	Το Tacrolimus αποτελεί υπόστρωμα του CYP3A4 και της P-γλυκοπρωτεΐνης. Ταυτόχρονη χρήση του Tacrolimus και σακουιναβίρης/ριτοναβίρης αναμένεται να αυξήσει τα επίπεδα του tacrolimus στο πλάσμα. Το Tacrolimus ενδέχεται να σχετίζεται με κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes).	Αντενδείκνυται σε συνδυασμό με Inivirase/ritonavir εξαιτίας της ενδεχόμενης απειλητικής για τη ζωή καρδιακής αρρυθμίας (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).
Κυκλοσπορίνη, Rapamycin (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη)	Οι συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων αυξάνονται αρκετές φορές όταν συγχωρηγούνται με Inivirase/ριτοναβίρη.	Είναι απαραίτητη η προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων για αυτά τα ανοσοκατασταλτικά όταν συγχωρηγούνται με Inivirase/ριτοναβίρη.
<b>Μακράς δράσης βήτα2-αδρενεργικός αγωνιστής</b>		
Σαλμετερόλη	Η ταυτόχρονη χρήση σαλμετερόλης και σακουιναβίρης /ριτοναβίρης αναμένεται να αυξήσει τα επίπεδα σαλμετερόλης στο πλάσμα.	Δε συνιστάται ο συνδυασμός καθώς μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη σαλμετερόλη, συμπεριλαμβανομένης της παράτασης του διαστήματος QT, αίσθημα παλμών και φλεβοκομβικής ταχυκαρδίας (βλ. παράγραφο 4.4).
<b>Ναρκοτικά αναλγητικά</b>		
Μεθαδόνη 60-120 mg μια φορά ημερησίως (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη 1000/100 mg δύο φορές ημερησίως)	Μεθαδόνη AUC ↓ 19 % (90 % CI 9 % -29 %) Κανένας από τους 12 ασθενείς δεν εκδήλωσε συμπτώματα απόσυρσης.	Αντενδείκνυται σε συνδυασμό με Inivirase/ritonavir εξαιτίας της ενδεχόμενης απειλητικής για τη ζωή καρδιακής αρρυθμίας (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία (δόση του Inivirase που χρησιμοποιήθηκε σε μελέτη)	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις που αφορούν συγχορήγηση
<b>Από στόματος αντισυλληπτικά</b>		
Αιθινυλοιστραδιόλη (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη)	Η συγκέντρωση της αιθινυλοιστραδιόλης μπορεί να μειωθεί όταν συγχορηγείται με Inivirase/ριτοναβίρη.	Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικές ή επιπρόσθετες μέθοδοι αντισύλληψης όταν χορηγούνται ταυτόχρονα από στόματος αντισυλληπτικά με βάση τα οιστρογόνα (βλ. παράγραφο 4.4).
<b>Αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5)</b>		
Σιλδεναφίλη (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη) Σιλδεναφίλη 100 mg (εφάπαξ δόση) (μη ενισχυμένη σακουιναβίρη 1200 mg τρεις φορές ημερησίως)	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με Inivirase/ριτοναβίρη. - Σακουιναβίρη ↔ Σιλδεναφίλη C <sub>max</sub> ↑ 140 % Σιλδεναφίλη AUC ↑ 210 % - Η Σιλδεναφίλη είναι ένα υπόστρωμα του CYP3A4	Αντενδείκνυται σε συνδυασμό με Inivirase/ριτοναβίρ εξαιτίας της ενδεχόμενης απειλητικής για τη ζωή καρδιακής αρρυθμίας (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).
Vardenafil (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη)	Οι συγκεντρώσεις της vardenafil μπορεί να αυξηθούν όταν συγχορηγείται με Inivirase/ριτοναβίρη.	Αντενδείκνυται σε συνδυασμό με Inivirase/ριτοναβίρ εξαιτίας της ενδεχόμενης απειλητικής για τη ζωή καρδιακής αρρυθμίας (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).
Tadalafil (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη)	Οι συγκεντρώσεις της tadalafil μπορεί να αυξηθούν όταν συγχορηγείται με Inivirase/ριτοναβίρη.	Αντενδείκνυται σε συνδυασμό με Inivirase/ριτοναβίρ εξαιτίας της ενδεχόμενης απειλητικής για τη ζωή καρδιακής αρρυθμίας (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).
<b>Αναστολείς αντλίας πρωτονίων</b>		
Ομεπραζόλη 40 mg μια φορά ημερησίως (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη 1000/100 mg δύο φορές ημερησίως)	Σακουιναβίρη AUC ↑ 82 % (90 % CI 44-131 %) Σακουιναβίρη C <sub>max</sub> ↑ 75 % (90 % CI 38-123 %) Ριτοναβίρη ↔	Δεν συνιστάται ο συνδυασμός.
Άλλοι αναστολείς αντλίας πρωτονίων (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη 1000/100 mg δύο φορές ημερησίως)	Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για ταυτόχρονη χορήγηση Inivirase/ριτοναβίρης και άλλων αναστολέων αντλίας πρωτονίων.	Δεν συνιστάται ο συνδυασμός.



Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία (δόση του Inivirase που χρησιμοποιήθηκε σε μελέτη)	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις που αφορούν συγχορήγηση
<b>Αναστολείς τυροσινικής κινάσης</b>		
Όλοι οι αναστολείς τυροσινικής κινάσης με κίνδυνο παράτασης του διαστήματος QT π.χ. dasatinib, sunitinib	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με Inivirase/ριτοναβίρη.	Αντενδείκνυται σε συνδυασμό με Inivirase/ριτοναβίρη εξαιτίας της ενδεχόμενης απειλητικής για τη ζωή καρδιακής αρρυθμίας (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).
<b>Άλλοι</b>		
Αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας (π.χ. εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη, εργονοβίνη και μεθυλεργονοβίνη (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη)	Τα Inivirase/ριτοναβίρη μπορεί να αυξήσουν την έκθεση σε αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας και κατά συνέπεια, να αυξήσουν το ενδεχόμενο για οξεία τοξικότητα από ερυσιβώδη όλυρα.	Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση Inivirase/ριτοναβίρης και αλκαλοειδών της ερυσιβώδους όλυρας (βλ. παράγραφο 4.3).
- Χυμός γκρέιπ-φρουτ (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη)	- Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με Inivirase/ριτοναβίρη.	
- Χυμός γκρέιπ-φρουτ (μια δόση ημερησίως) (μη ενισχυμένη σακουιναβίρη)	- Σακουιναβίρη ↑ 50 % (κανονικός χυμός γκρέιπ-φρουτ) Σακουιναβίρη ↑ 100 % (διπλά συμπυκνωμένος χυμός γκρέιπ-φρουτ)	- Αυτή η αύξηση δεν θεωρείται κλινικά σημαντική. Δεν συνιστάται προσαρμογή δόσης
- Καψάκια σκόρδου (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη)	- Δεν έχει αξιολογηθεί η αλληλεπίδραση μεταξύ Inivirase/ριτοναβίρης και καψακίων σκόρδου.	
- Καψάκια σκόρδου (δόση περίπου ισοδύναμη με δύο των 4 g καψάκια σκόρδου ημερησίως) (μη ενισχυμένη σακουιναβίρη 1200 mg τρεις φορές ημερησίως)	Σακουιναβίρη AUC ↓ 51 % Σακουιναβίρη C <sub>trough</sub> ↓ 49 % (8 ώρες μετά τη δόση) Σακουιναβίρη C <sub>max</sub> ↓ 54 %.	- Οι ασθενείς υπό θεραπεία με σακουιναβίρη δεν πρέπει να λαμβάνουν καψάκια σκόρδου, εξαιτίας του κινδύνου μείωσης των συγκεντρώσεων στο πλάσμα και απώλειας της ιολογικής ανταπόκρισης και πιθανής αντοχής σε ένα ή περισσότερα συστατικά του αντιρετροϊκού θεραπευτικού σχήματος.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία (δόση του Invirase που χρησιμοποιήθηκε σε μελέτη)	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις που αφορούν συγχορήγηση
- St. John's wort (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη)	- Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση με Invirase/ριτοναβίρης	
- St. John's wort (μη ενισχυμένη σακουιναβίρη)	- Τα επίπεδα της μη ενισχυμένης σακουιναβίρης στο πλάσμα μπορούν να μειωθούν με ταυτόχρονη χορήγηση των φυτικών σκευασμάτων με St. John's wort ( <i>Hypericum perforatum</i> ). Αυτό οφείλεται σε επαγωγή από το St. John's wort των ενζύμων που μεταβολίζουν το φάρμακο και/ή των μεταφορικών πρωτεϊνών.	- Φυτικά σκευάσματα που περιέχουν St. John's wort δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται με Invirase. Εάν ο ασθενής λαμβάνει ήδη St. John's wort, να σταματήσει η λήψη του St. John's wort, να μετρηθούν τα επίπεδα του ιού και εάν είναι δυνατόν, τα επίπεδα της σακουιναβίρης. Τα επίπεδα της σακουιναβίρης μπορεί να αυξηθούν με τη διακοπή λήψης του St. John's wort και η δόση της σακουιναβίρης μπορεί να χρειαστεί ρύθμιση. Η επαγωγική δράση του St. John's wort μπορεί να συνεχιστεί τουλάχιστον για 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας.
<b><i>Άλλες ενδεχόμενες αλληλεπιδράσεις</i></b> <b><i>Φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι υποστρώματα του CYP3A4</i></b>		
π.χ. δαψόνη, δισοπραμίδη, κινίνη, φαιντανύλη και αλφαιντανύλη	Παρόλο που δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες, σύγχρονη χορήγηση Invirase/ριτοναβίρης με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μεταβολίζονται κυρίως από τη μεταβολική οδό του CYP3A4 μπορεί να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα.	Αντενδείκνυται σε συνδυασμό με Invirase/ritonavir εξαιτίας της ενδεχόμενης απειλητικής για τη ζωή καρδιακής αρρυθμίας (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).
<b><i>Γαστρεντερολογικά φαρμακευτικά προϊόντα</i></b>		
Μετοκλοπραμίδη	Είναι άγνωστο εάν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μειώνουν το χρόνο διάβασης μέσω του γαστρεντερικού συστήματος (π.χ. μετοκλοπραμίδη) θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις της σακουιναβίρης στο πλάσμα.	

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία (δόση του Inivirase που χρησιμοποιήθηκε σε μελέτη)	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις που αφορούν συγχορήγηση
Σισαπρίδη (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη)	Παρά το γεγονός ότι δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες, η συγχορήγηση Inivirase /ριτοναβίρης με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A4 μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.	Αντενδείκνυται σε συνδυασμό με Inivirase/ritonavir εξαιτίας της ενδεχόμενης απειλητικής για τη ζωή καρδιακής αρρυθμίας (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).
Diphemanil (σακουιναβίρη/ριτοναβίρη)		Αντενδείκνυται σε συνδυασμό με Inivirase/ritonavir εξαιτίας της ενδεχόμενης απειλητικής για τη ζωή καρδιακής αρρυθμίας (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).
<b>Αγγειοδιασταλτικά (περιφερικά)</b>		
Vincamine i.v.		Αντενδείκνυται σε συνδυασμό με Inivirase/ritonavir εξαιτίας της ενδεχόμενης απειλητικής για τη ζωή καρδιακής αρρυθμίας (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Σημείωση: ↓ μείωση, ↑ αύξηση, ↔ αμετάβλητη, ↑↑ σημαντική αύξηση

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

**Κύηση:** Η αξιολόγηση των πειραματικών μελετών σε πειραματόζωα δεν υποδεικνύει άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις όσον αφορά στην ανάπτυξη του εμβρύου ή του κηθήματος, τη διάρκεια της κυοφορίας και την περι- και μετα-γεννητική ανάπτυξη. Η κλινική εμπειρία σε έγκυες γυναίκες είναι περιορισμένη. Συγγενείς ανωμαλίες διάπλασης, νεογνικές ανωμαλίες και άλλες διαταραχές (χωρίς συγγενείς ανωμαλίες διάπλασης) σπάνια έχουν αναφερθεί σε έγκυες γυναίκες που είχαν λάβει σακουιναβίρη σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες. Ωστόσο, μέχρι τώρα τα διαθέσιμα στοιχεία είναι ανεπαρκή και σύμφωνα με αυτά δεν εντοπίζονται ειδικοί κίνδυνοι για το έμβρυο. Η σακουιναβίρη πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο αν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το κήμα (βλ. παράγραφο 5.3).

**Θηλασμός:** Δεν υπάρχουν εργαστηριακά δεδομένα από πειραματόζωα ή ανθρώπους σχετικά με την έκκριση της σακουιναβίρης στο μητρικό γάλα. Η πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από τη σακουιναβίρη σε θηλάζοντα βρέφη δεν μπορεί να αξιολογηθεί, και επομένως, ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται πριν από τη χορήγηση σακουιναβίρης. Συνιστάται οι γυναίκες που ζούν με τον ιό HIV να μη θηλάζουν τα βρέφη τους, προκειμένου να αποφευχθεί μετάδοση του ιού HIV.

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Inivirase πιθανόν να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Έχουν αναφερθεί ζάλη, κόπωση και προβλήματα όρασης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Inivirase. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

### α. Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα από δύο κλινικές μελέτες όπου η ασφάλεια των μαλακών καψακίων σακουιναβίρης (1000 mg δύο φορές ημερησίως) που χρησιμοποιήθηκαν σε συνδυασμό με χαμηλή δόση ριτοναβίρης (100 mg δύο φορές ημερησίως) για τουλάχιστον 48 εβδομάδες μελετήθηκε σε 311 ασθενείς.

Οι παρακάτω πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες με τουλάχιστον πιθανή σχέση με την ενισχυμένη με ριτοναβίρη, σακουιναβίρη (ανεπιθύμητες αντιδράσεις): ναυτία, διάρροια, κόπωση, έμετος, μετεωρισμός και κοιλιακό άλγος.

Οι ακόλουθες αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες μεγαλύτερης βαρύτητας (βαθμού 3 και 4) ήταν: αναιμία, σακχαρώδης διαβήτης, διάρροια, ναυτία, έμετος και κόπωση.

Για λεπτομερείς συστάσεις για την προσαρμογή της δοσολογίας και τις σχετιζόμενες με τη ριτοναβίρη και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με σακουιναβίρη ανεπιθύμητες αντιδράσεις, οι ιατροί πρέπει να ανατρέχουν στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος καθενός από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

### β. Πίνακας ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις από δύο βασικές μελέτες του μαλακού καψακίου σακουιναβίρης (1000 mg δύο φορές ημερησίως) που χορηγήθηκε σε συνδυασμό με χαμηλή δόση ριτοναβίρης (100 mg δύο φορές ημερησίως) για τουλάχιστον 48 εβδομάδες συνοψίζονται στον Πίνακα 2. Επίσης, περιλαμβάνονται σοβαρές και μη σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις από αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, για τις οποίες η αιτιολογική σχέση με τη σακουιναβίρη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρουσιάζονται σύμφωνα με την κατά MedDRA ταξινόμηση ανά κατηγορία οργανικού συστήματος. Οι ομαδοποιήσεις των συχνοτήτων σύμφωνα με την κατά MedDRA σύμβαση είναι: Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), μη συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 2: Συχνότητες εμφάνισης Ανεπιθύμητων Αντιδράσεων και εκσεσημασμένων εργαστηριακών ανωμαλιών σε κλινικές μελέτες και εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος σε ενήλικες ασθενείς.

Σύστημα Οργανισμού Συχνότητα αντίδρασης	Ανεπιθύμητες αντιδράσεις
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>	
Πολύ συχνές	Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων
Συχνές	Αναιμία, μειωμένη αιμοσφαιρίνη, μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων, μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων
Μη συχνές	Ουδετεροπενία
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>	
Μη συχνές	Οπτικές διαταραχές
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>	
Συχνές	Υπερευαισθησία
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>	
Πολύ συχνές	Αυξημένη χοληστερόλη αίματος, αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος
Συχνές	Σακχαρώδης διαβήτης, ανορεξία, αυξημένη όρεξη

<b>Σύστημα Οργανισμού</b>	<b>Ανεπιθύμητες αντιδράσεις</b>
<b>Συχνότητα αντίδρασης</b>	
Μη συχνές	Μειωμένη όρεξη
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>	
Συχνές	Μειωμένη γενετήσια ορμή, διαταραχή ύπνου
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Συχνές	Παραισθησία, περιφερική νευροπάθεια, ζάλη, δυσγευσία, κεφαλαλγία
Μη συχνές	Υπνηλία, σπασμοί
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>	
Συχνές	Δύσπνοια
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b>	
Πολύ Συχνές	Διάρροια, ναυτία,
Συχνές	Έμετος, διάταση της κοιλίας, κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, δυσπεψία, ερυγές, μετεωρισμός, ξηρά χείλη, χαλαρά κόπρανα
Μη συχνές	Παγκρεατίτιδα
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	
Πολύ συχνές	Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένη ασπάρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας
Συχνές	Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, αυξημένη αμυλάση αίματος
Μη συχνές	Ηπατίτιδα, ίκτερος
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	
Συχνές	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος
Μη συχνές	Νεφρική δυσλειτουργία
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
Συχνές	Αλωπεκία, ξηροδερμία, έκζεμα, λιποατροφία, κνησμός, εξάνθημα
Μη συχνές	Σύνδρομο Stevens Johnson, δερματίτιδα πομφολυγώδης
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
Συχνές	Μυϊκοί σπασμοί
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Συχνές	Εξασθένιση, κόπωση, εναπόθεση λίπους στους ιστούς, αίσθημα κακουχίας
Μη συχνές	εξέλκωση βλεννογόνου

### γ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

#### Μεταβολικοί παράμετροι

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4)

Υπήρξαν αναφορές αυξημένης αιμορραγικής διάθεσης, συμπεριλαμβανομένων αυτόματων αιματομάτων του δέρματος και αιμάθρων σε αιμορροφιλικούς ασθενείς τύπου A και B στους οποίους χορηγήθηκαν αναστολείς της πρωτεάσης (βλ. παράγραφο 4.4).

Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση (CPK), μυαλγία, μυοσίτιδα και σπάνια ραβδομύολυση έχουν αναφερθεί με αναστολείς πρωτεάσης, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με νουκλεοσιδικά ανάλογα. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART). Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

#### δ. Παιδιατρικός πληθυσμός

Περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας είναι διαθέσιμα από μία παιδιατρική μελέτη (NV20911, n = 18) κατά την οποία η ασφάλεια των σκληρών καψακίων σακουιναβίρης (50 mg / kg δύο φορές ημερησίως, να μην υπερβαίνει τα 1000 mg δύο φορές ημερησίως) που χορηγείται σε συνδυασμό με χαμηλή δόση διαλύματος από στόματος ριτοναβίρης (3 mg / kg δύο φορές ημερησίως για το σωματικό βάρος από 5 έως <15 kg, 2,5 mg / kg δύο φορές ημερησίως για σωματικό βάρος 15 έως 40 kg και 100 mg δύο φορές ημερησίως για το σωματικό βάρος > 40 kg) έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 4 μηνών έως 6 ετών.

Τέσσερις ασθενείς στη μελέτη εμφάνισαν πέντε ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρείται ότι σχετίζονται με τη θεραπεία της μελέτης. Αυτά τα περιστατικά ήταν έμετος (3 ασθενείς), κοιλιακό άλγος (1 ασθενής) και διάρροια (1 ασθενής). Δεν παρατηρήθηκαν μη αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε αυτή τη μελέτη.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#)

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Είναι περιορισμένη η εμπειρία της υπερδοσολογίας με σακουιναβίρη. Δεδομένου ότι η οξεία ή η χρόνια υπερδοσολογία με σακουιναβίρη μόνο, δεν είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερες επιπλοκές, έχουν παρατηρηθεί σε συνδυασμό με άλλους αναστολείς πρωτεασών και σημεία όπως γενικευμένη αδυναμία, κόπωση, διάρροια, έμετος, απώλεια μαλλιών, ξηροστομία, υπονατρίαμια, απώλεια βάρους και ορθοστατική υπόταση. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για υπερδοσολογία με σακουιναβίρη. Η θεραπεία της υπερδοσολογίας με σακουιναβίρη θα πρέπει να περιέχει γενικά υποστηρικτικά μέτρα, συμπεριλαμβανομένων της παρακολούθησης των βασικών σημείων και του ΗΚΓ και παρατηρήσεις της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Αν ενδείκνυται, μπορεί να ληφθεί υπόψη η πρόληψη της περαιτέρω απορρόφησης. Επειδή η σακουιναβίρη δεσμεύεται σε υψηλό βαθμό στις πρωτεΐνες, είναι απίθανο η διάλυση να έχει όφελος ως προς τη σημαντική απομάκρυνση της δραστικής ουσίας.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντικός παράγοντας, κωδικός ATC J05A E01

**Μηχανισμός δράσης:** Η HIV πρωτεάση είναι απαραίτητο ιικό ένζυμο το οποίο απαιτείται για την εξειδικευμένη διχοτόμηση των πολυπρωτεϊνών του ιού gag και gag – pol. Η σακουιναβίρη αναστέλει εκλεκτικά την πρωτεάση του ιού HIV, εμποδίζοντας έτσι τη δημιουργία ώριμων λοιμωδών ιικών σωματιδίων.

**Παράταση του QT και PR στο ηλεκτροκαρδιογράφημα:** Οι επιδράσεις των θεραπευτικών (1000/100 mg δύο φορές ημερησίως) και υπέρ-θεραπευτικών δόσεων (1500/100 mg δύο φορές ημερησίως) του Inivase/ριτοναβίρης στο διάστημα QT αξιολογήθηκαν σε 4πλη διασταυρούμενη,

διπλή τυφλή μελέτη εικονικού φαρμάκου και δραστικής ουσίας (moxifloxacin 400 mg) σε υγιείς άνδρες και γυναίκες εθελοντές ηλικίας 18 έως 55 ετών (N=59). Την Ημέρα 3 της δόσης, έγιναν μετρήσεις του ΗΚΓ για διάστημα μεγαλύτερο των 20 ωρών. Το χρονικό σημείο της Ημέρας 3 επιλέχθηκε καθώς η φαρμακοκινητική έκθεση ήταν μέγιστη αυτή την ημέρα σε μια προηγούμενη φαρμακοκινητική μελέτη πολλαπλής δόσης 14 ημερών. Την Ημέρα 3, οι μέσες τιμές της  $C_{max}$  ήταν περίπου 3 και 4 φορές υψηλότερες με τις θεραπευτικές και τις υπερ-θεραπευτικές δόσεις, αντίστοιχα, σε σχέση με τη μέση  $C_{max}$  που παρατηρήθηκε σε σταθεροποιημένη κατάσταση με τη θεραπευτική δόση που χορηγήθηκε σε ασθενείς με HIV. Την Ημέρα 3, το ανώτερο διάστημα εμπιστοσύνης 95% της μέγιστης μέσης διαφοράς σε δόση πριν την έναρξη ρυθμισμένου QTcS (ειδική μελέτη καρδιακής συχνότητας ρυθμισμένου QT) μεταξύ των θεραπευτικών σκελών της δραστικής ουσίας και του εικονικού φαρμάκου ήταν > 10 msec για τις δύο θεραπευτικές ομάδες του Invirase ενισχυμένου με ριτοναβίρη (βλέπε αποτελέσματα στον Πίνακα 3). Αν και η υπέρ-θεραπευτική δόση του Invirase/ριτοναβίρης έδειξε να έχει μεγαλύτερη επίδραση στο διάστημα QT από τη θεραπευτική δόση του Invirase/ριτοναβίρης, δεν είναι βέβαιο εάν παρατηρήθηκε μέγιστη επίδραση και για τις δύο δόσεις. Στο θεραπευτικό και υπέρ-θεραπευτικό σκέλος το 11% και το 18 % των ατόμων, αντίστοιχα είχαν QTcS μεταξύ 450 msec και 480 msec. Δεν υπήρξε παράταση του διαστήματος QT > 500 msec και ούτε torsade de pointes στη μελέτη (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

Πίνακας 3: Μέγιστο μέσο του ddQTcS<sup>†</sup> (msec) την ημέρα 3 για θεραπευτική δόση του Invirase/ριτοναβίρης, υπέρ-θεραπευτική δόση του Invirase/ριτοναβίρης και δραστικής ουσίας moxifloxacin σε υγιείς εθελοντές στη Μελέτη Thorough QT (TQT).

Θεραπεία	Χρονικό Σημείο μετά τη Δόση	Μέσο ddQTcS	Τυπικό Σφάλμα	Ανώτερο 95%-CI ddQTcS
Invirase/ριτοναβίρη 1000/100 mg BID	12 ώρες	18,86	1,91	22,01
Invirase/ριτοναβίρη 1500/100 mg BID	20 ώρες	30,22	1,91	33,36
Moxifloxacin <sup>^</sup>	4 ώρες	12,18	1,93	15,36

<sup>†</sup> Προερχόμενη διαφορά της δόσης πριν την έναρξη ρυθμισμένου QTcS μεταξύ των σκελών θεραπείας με δραστική ουσία και εικονικό φάρμακο

<sup>^</sup> 400 mg χορηγήθηκαν μόνο την Ημέρα 3

Σημείωση: το QTcS σε αυτή τη μελέτη ήταν QT/RR<sup>0.319</sup> σε άνδρες και QT/RR<sup>0.337</sup> σε γυναίκες, τα οποία είναι παρόμοια με τη διόρθωση κατά Fridericia's (QTcF=QT/RR<sup>0.333</sup>).

Σε αυτή τη μελέτη, το διάστημα PR > 200 msec παρατηρήθηκε επίσης σε 40 % και 47% των ατόμων που λάμβαναν Invirase/ριτοναβίρη 1000/100 mg δύο φορές ημερησίως και 1500/100 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα, την Ημέρα 3. Παρατηρήθηκαν διαστήματα > 200 msec στο 3 % των ατόμων στο σκέλος της δραστικής ουσίας (moxifloxacin) και στο 5 % στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Οι μεταβολές στο μέγιστο μέσο διάστημα PR σε σχέση με την τιμή της δόσης πριν την έναρξη ήταν 25 msec και 34 msec στις 2 θεραπευτικές ομάδες Invirase ενισχυμένου με ριτοναβίρη 1000/100 mg δύο φορές ημερησίως και 1500/100 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

Εκδηλώθηκαν συμβάματα συγκοπής/ αίσθημα λιποθυμίας σε υψηλότερο ποσοστό από το αναμενόμενο και παρατηρήθηκαν πιο συχνά κατά τη θεραπεία με σακουιναβίρη (11 από 13). Η κλινική συσχέτιση των ευρημάτων από τη μελέτη αυτή σε υγιείς εθελοντές με τη χρήση του Invirase /ριτοναβίρης σε HIV οροθετικούς ασθενείς είναι ασαφής, ωστόσο δόσεις Invirase/ ριτοναβίρης που υπερβαίνουν τα 1000/100 mg δύο φορές ημερησίως, θα πρέπει να αποφεύγονται.

Η επίδραση στην έναρξη της αγωγής με ένα δοσολογικό σχήμα Invirase / ριτοναβίρης 500 /100 mg δύο φορές ημερησίως σε συνδυασμό με 2 NRTIs για τις πρώτες 7 ημέρες θεραπείας, ακολουθείται από Invirase / ριτοναβίρη 1000/100 mg δύο φορές ημερησίως σε συνδυασμό με 2 NRTIs στις επακόλουθες 7 ημέρες στο διάστημα QTc, PK, και το ιικό φορτίο αξιολογήθηκε σε μια ανοικτής επισήμανσης, μελέτη παρατήρησης 2 εβδομάδων σε 23 ασθενείς με HIV - 1 λοίμωξη, οι οποίοι ήταν πρωτοθεραπευόμενοι που ξεκίνησαν αγωγή με Invirase / ριτοναβίρη. Οι μετρήσεις ΗΚΓ και PK

συλλέχθηκαν τις ημέρες 3, 4, 7, 10, και 14 της θεραπείας με την τροποποιημένη θεραπεία InVirase / ριτοναβίρης. Η κύρια μεταβλητή της μελέτης ήταν η μέγιστη αλλαγή κατά την έναρξη στο QTcF (  $\Delta$ QTcFdense ). Το τροποποιημένο σχήμα InVirase / ριτοναβίρης μείωσε τη μέση μέγιστη  $\Delta$ QTcFdense στην πρώτη εβδομάδα της θεραπείας σε σύγκριση με την ίδια τιμή σε υγιείς εθελοντές που έλαβαν το καθιερωμένο δοσολογικό σχήμα InVirase / ριτοναβίρης στην TQT μελέτη την Ημέρα 3, ( Πίνακας 4 ), με βάση σύγκριση διασταυρούμενης μελέτης σε διαφορετικό πληθυσμό. Μόνο 2 /21 ( 9 % ) των ασθενών σε όλες τις ημέρες της μελέτης, είχε μέγιστη μεταβολή QTcF κατά την έναρξη στο QTcF  $\geq$  30 ms μετά τη χορήγηση του τροποποιημένου δοσολογικού σχήματος InVirase / ριτοναβίρης για τη θεραπεία σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς που έχουν προσβληθεί από HIV-1 λοίμωξη και η μέγιστη μέση μεταβολή από πυκνή αρχική προ της δόσης σε QTcF ήταν < 10 ms σε όλες τις ημέρες της μελέτης. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η μεταβολή του QTc μειώνεται με το τροποποιημένο δοσολογικό σχήμα InVirase / ριτοναβίρης, βασισμένο σε μια διασταυρούμενη μελέτη σύγκρισης σε διαφορετικό πληθυσμό ( Πίνακας 4). Η αναλογία των ασθενών με μια αναφερόμενη παράταση του διαστήματος PR > 200 ms σε αυτή τη μελέτη κυμάνθηκε από 3 /22 ( 14%) ( ημέρα 3) έως 8 /21 ( 38 % ) ( ημέρα 14 ).

Μετά την τροποποίηση του σχήματος InVirase / ριτοναβίρης, η έκθεση στη σακουιναβίρη κατά την πρώτη εβδομάδα κορυφώθηκε στην Ημέρα 3 και μειώθηκε στη χαμηλότερη έκθεση την Ημέρα 7 με επίδραση εφόδου της ριτοναβίρης, ενώ την Ημέρα 14 οι PK παράμετροι της σακουιναβίρης ( μετά τις πλήρεις δόσεις InVirase / ριτοναβίρης κατά τη δεύτερη εβδομάδα ) πλησίασε το εύρος των ιστορικών μέσων τιμών για τις τιμές σακουιναβίρης σε σταθεροποιημένη κατάσταση σε ασθενείς με HIV - 1 λοίμωξη ( Πίνακας 9 ). Η μέση  $C_{max}$  του InVirase με το τροποποιημένο σχήμα InVirase / ριτοναβίρης ήταν περίπου 53-83 % χαμηλότερη τις ημέρες της μελέτης στους ασθενείς με HIV -1 λοίμωξη σε σχέση με τη μέση  $C_{max}$  που επιτυγχάνεται σε υγιείς εθελοντές στη μελέτη TQT την Ημέρα 3 . Οι συνεχείς μειώσεις του HIV - RNA παρατηρήθηκαν σε όλους τους πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς που λαμβάνουν το τροποποιημένο δοσολογικό σχήμα InVirase / ριτοναβίρης κατά την περίοδο θεραπείας των 2 εβδομάδων, γεγονός που υποδηλώνει την καταστολή του ιού HIV κατά τη διάρκεια της μελέτης. Δεν αξιολογήθηκε η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα με το τροποποιημένο σχήμα.

Πίνακας 4: Σύνοψη Παραμέτρων Ηλεκτροκαρδιογραφήματος μετά τη χορήγηση του Τροποποιημένου θεραπευτικού σχήματος InVirase / ριτοναβίρης σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς που έχουν προσβληθεί από HIV-1 λοίμωξη που ξεκινούν θεραπεία με InVirase / ριτοναβίρη

Παράμετρος	Ημέρα 3 500/100 mg (n=22)	Ημέρα 4 500/100 mg (n=21)	Ημέρα 7 500/100 mg (n=21)	Ημέρα 10 1000/100 mg (n=21)	Ημέρα 14 1000/100 mg (n=21)	Μελέτη TQT Ημέρα 3* (n=57)
Μέση Μέγιστη $\Delta$ QTcFdense 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
Ασθενείς με μέγιστη $\Delta$ QTcFdense $\geq$ 30 ms (%)	0	0	0	2/21 (9%)	0	29/57 (51%)

\*Ιστορικά δεδομένα από τη μελέτη thorough QT study που διεξάχθηκε σε υγιείς εθελοντές

**Αντική δραστηριότητα in vitro:** Η σακουιναβίρη επιδεικνύει αντική δραστηριότητα έναντι μιας ομάδας εργαστηριακών και κλινικά απομονωθέντων στελεχών του HIV-1 με συνήθεις τιμές EC50 and EC90 στο εύρος 1–10 nM και 5–50 nM αντίστοιχως, χωρίς φαινομενική διαφορά μεταξύ του υποτύπου B και των non-clade B. Ο αντίστοιχος ορός (50 % ανθρώπινος ορός) προσαρμόστηκε με τιμές EC50 που κυμαίνονται από 25-250 nM. Τα κλινικά απομονωθέντα στελέχη HIV-2 κατέδειξαν τιμές EC50 στο εύρος 0,3-2,4 nM.



## Αντοχή

Αντιϊκή δράση σύμφωνα με το γονότυπο και το φαινότυπο κατά την έναρξη:

Τα γονοτυπικά και φαινοτυπικά κλινικά όρια που προβλέπουν την κλινική αποτελεσματικότητα σακουιναβίρης ενισχυμένης με ριτοναβίρη προέρχονται από την αναδρομική ανάλυση ασθενών που λαμβάνουν σακουιναβίρη/ριτοναβίρη κατά τη διάρκεια των μελετών RESIST 1 και 2 και από την ανάλυση μιας μεγάλης κοόρτης σε νοσοκομείο (Marcelin et al 2007).

Ο φαινότυπος της σακουιναβίρης στην έναρξη (μετατόπιση της ευαισθησίας σχετικής με την αναφορά, μέθοδος PhenoSense) αποδείχθηκε ότι είναι προγνωστικός παράγοντας ιολογικής έκβασης. Η ιολογική ανταπόκριση παρατηρήθηκε για πρώτη φορά ότι μειώνεται όταν η μετατόπιση ξεπέρασε τις 2,3 φορές, ενώ δεν παρατηρήθηκε ιολογικό όφελος όταν η μετατόπιση ξεπέρασε τις 12 φορές.

Ο Marcelin et al (2007) αναγνώρισε 9 κωδόνια πρωτεάσης (L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M), τα οποία συσχετίστηκαν με μειωμένη ιολογική ανταπόκριση σε σακουιναβίρη/ριτοναβίρη (1000/100 mg δύο φορές ημερησίως) σε 138 πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με σακουιναβίρη. Η παρουσία 3 ή περισσότερων μεταλλάξεων συσχετίστηκε με μειωμένη ανταπόκριση στη σακουιναβίρη/ριτοναβίρη. Η συσχέτιση μεταξύ του αριθμού αυτών των μεταλλάξεων που συσχετίζονται με αντοχή στη σακουιναβίρη και ιολογική ανταπόκριση επιβεβαιώθηκε από μια ανεξάρτητη κλινική μελέτη (RESIST 1 και 2) όπου περιείχε ένα πιο έμπειρο πληθυσμό ασθενών, συμπεριλαμβανομένου του 54 % που είχαν προηγουμένως λάβει σακουιναβίρη ( $p=0,0133$ , βλέπε Πίνακα 5). Η μετάλλαξη G48V που προηγουμένως αναγνωρίστηκε in vitro ως υπογραφή μετάλλαξης της σακουιναβίρης, ήταν παρούσα κατά την έναρξη σε 10 από τρεις ασθενείς, όπου κανένας από τους οποίους δεν ανταποκρίθηκε στη θεραπεία.

Πίνακας 5: Ιολογική ανταπόκριση στη σακουιναβίρη/ριτοναβίρη με διαστρωμάτωση του αριθμού των μεταλλάξεων που συσχετίζονται με αντοχή στη σακουιναβίρη.

Αριθμός μεταλλάξεων που συσχετίζονται με αντοχή στη σακουιναβίρη κατά την έναρξη *	Marcelin et al (2007) Πληθυσμός πρωτοθεραπευόμενος με SQV		RESIST 1 & 2 Πρωτοθεραπευόμενος με SQV /Προθεραπευόμενος Πληθυσμός	
	N=138	Μεταβολή σε Πλάσμα HIV-1 RNA κατά την έναρξη τις Εβδομάδες 12-20	N=114	Μεταβολή σε Πλάσμα HIV-1 RNA κατά την έναρξη την Εβδομάδα 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

\* Σκορ μεταλλάξεων που συσχετίζονται με αντοχή στη σακουιναβίρη: L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M

**Κλινικά αποτελέσματα από μελέτες σε πρωτοθεραπευόμενους και σε προθεραπευόμενους ασθενείς**

Στη μελέτη MaxCmin 1, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των μαλακών καψακίων σακουιναβίρης/ριτοναβίρης 1000/100 mg δύο φορές ημερησίως συν 2 NRTIs/Μη-νουκλεοσιδικούς Αναστολείς Ανάστροφης Μεταγραφάσης (Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors, NNRTIs) συγκρίθηκε με την ινδιναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg δύο φορές ημερησίως συν 2 NRTIs/NNRTIs, σε περισσότερα από 300 άτομα (και σε πρωτοθεραπευόμενα άτομα, καθώς και σε

άτομα που είχαν λάβει στο παρελθόν αγωγή με αναστολέα πρωτεάσης) Ο συνδυασμός σακουιναβίρης και ριτοναβίρης παρουσίασε μεγαλύτερη ιολογική δραστηριότητα συγκριτικά με το σκέλος ινδιναβίρης και ριτοναβίρης, όταν η μετάταξη από την καθορισμένη αγωγή εκλαμβάνονταν ως ιολογική αποτυχία.

Στη μελέτη MaxCmin2, συγκρίθηκαν σε 324 άτομα (και σε πρωτοθεραπευόμενα άτομα, καθώς και σε άτομα που είχαν λάβει στο παρελθόν αγωγή με αναστολέα πρωτεάσης) η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των μαλακών καψακίων σακουιναβίρης/ριτοναβίρης 1000/100 mg δύο φορές ημερησίως συν 2 NRTIs/NNRTIs, με αυτή των λοπιναβίρης/ριτοναβίρης 400/100 mg δύο φορές ημερησίως συν 2 NRTIs/NNRTIs. Κανένα από τα άτομα στο σκέλος λοπιναβίρης/ριτοναβίρης δεν είχε εκτεθεί σε λοπιναβίρη πριν από την τυχαιοποίηση, ενώ 16 από τα άτομα στο σκέλος σακουιναβίρης/ριτοναβίρης είχαν προηγουμένως εκτεθεί σε σακουιναβίρη.

Πίνακας65: Δημογραφικά στοιχεία ατόμων στις MaxCmin1 και MaxCmin2<sup>†</sup>

	<b>MaxCmin1</b> <b>SQV/r</b> <b>N=148</b>	<b>IDV/r</b> <b>N=158</b>	<b>MaxCmin2</b> <b>SQV/r</b> <b>N=161</b>	<b>LPV/r</b> <b>N=163</b>
Φύλο				
Άνδρας	82 %	74 %	81 %	76 %
Φυλή(Λευκή/Μαύρη/Ασιατική)%	86/9/1	82/12/4	75/19/1	74/19/2
Ηλικία, διάμεση, έτη	39	40	40	40
CDC Κατηγορία C (%)	32 %	28 %	32 %	31 %
Πρωτοθεραπευόμενοι με αντιρετροϊκό (%)	28 %	22 %	31 %	34 %
Πρωτοθεραπευόμενοι με αναστολείς πρωτεάσης (%)	41 %	38 %	48 %	48 %
Διάμεση αρχική τιμή HIV-1 RNA, log <sub>10</sub> αντίγραφα/ 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)
Διάμεση αρχική τιμή CD4 <sup>+</sup> Αριθμός Κυττάρων, κύτταρα/mm <sup>3</sup> (IQR)	272 (135-420)	280 (139-453)	241 (86-400)	239 (95-420)

<sup>†</sup> Δεδομένα από έκθεση κλινικής μελέτης

Πίνακας 7: Αποτελέσματα την Εβδομάδα 48 από τις MaxCmin1 και MaxCmin2<sup>†</sup>

Αποτελέσματα	MaxCmin1		MaxCmin2	
	SQV/r	IDV/r	SQV/r	LPV/r
Έναρξη καθορισμένης αγωγής, n (%)	148 (94 %)	158 (99 %)	161 (94 %)	163 (98 %)
Διακοπή καθορισμένης αγωγής, n (%)	40 (27 %)	64 (41 %)	48 (30 %)	23 (14 %)
	P=0,01		P=0,001	
Ιολογική Αποτυχία ITT/e* <sup>#</sup>	36/148 (24 %)	41/158 (26 %)	53/161 (33 %)	29/163 (18 %)
	P=0,76		P=0,002	
Αναλογία με VL < 50 αντίγραφα/ ml την Εβδομάδα 48, ITT/e <sup>#</sup>	97/144 (67 %)	106/154 (69 %)	90/158 (57 %)	106/162 (65 %)
	P >0,05 <sup>‡</sup>		P=0,12	
Αναλογία με VL < 50 αντίγραφα/ml την Εβδομάδα 48, στην αγωγή	82/104 (79 %)	73/93 (78 %)	84/113 (74 %)	97/138 (70 %)
	P>0,05 <sup>‡</sup>		P=0,48	
Αύξηση Διάμεσης Τιμής στο φορτίο των κυττάρων CD4 Την Εβδομάδα 48 (κύτταρα/mm <sup>3</sup> )	85	73	110	106

\* Για τις δύο μελέτες: Οι ασθενείς που εισάγονται στη μελέτη με VL < 200 αντίγραφα/ml, η VF ορίζεται ως  $\geq 200$  αντίγραφα /ml. MaxCmin1: Για τους ασθενείς που εισάγονται με VL  $\geq 200$  αντίγραφα /ml, η VF ορίζεται ως οποιαδήποτε αύξηση  $\geq 0.5$  logs και/ή VL  $\geq 50,000$  αντίγραφα /ml την εβδομάδα 4,  $\geq 5,000$  αντίγραφα /ml την εβδομάδα 12, ή  $\geq 200$  αντίγραφα /ml την εβδομάδα 24 ή μετεπειτα. MaxCmin2: οποιαδήποτε αύξηση  $\geq 0.5$  log σε μια συγκεκριμένη επίσκεψη,  $\leq 0.5$  log ελάττωση εάν η VL  $\geq 200$  αντίγραφα/ml την εβδομάδα 4;  $\leq 1.0$  log μείωση από την τιμή αναφοράς εάν η VL  $\geq 200$  αντίγραφα /ml την εβδομάδα 12; και η VL  $\geq 200$  αντίγραφα /ml την εβδομάδα 24.

<sup>#</sup> ITT/e = ITT/πληθυσμός υπό έκθεση

<sup>†</sup> Δεδομένα από έκθεση κλινικής μελέτης

<sup>‡</sup> Δεδομένα από δημοσίευση της MaxCmin1

#### Αποτελέσματα παιδιατρικών κλινικών μελετών

Η φαρμακοκινητική, η ασφάλεια και η δράση της σακουιναβίρης έχουν αξιολογηθεί σε μια ανοιχτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη σε 18 παιδιά ηλικίας 4 μηνών έως κάτω των 6 ετών κατά την οποία η σακουιναβίρη (50 mg / kg δύο φορές ημερησίως έως και την δόση ενηλίκων των 1000 mg δύο φορές ημερησίως) χορηγήθηκε σε συνδυασμό με πόσιμο διάλυμα ριτοναβίρης (3 mg / kg δύο φορές ημερησίως για το σωματικό βάρος από 5 έως <15 kg, 2,5 mg / kg δύο φορές ημερησίως για σωματικό βάρος 15 έως 40 kg και 100 mg δύο φορές ημερησίως για βάρος σώματος > 40 kg συν  $\geq 2$  αρχική θεραπεία με αντιρετροϊκά φάρμακα). Τα βρέφη και μικρά παιδιά κατηγοριοποιήθηκαν σε 2 ομάδες: Ομάδα A "Χαμηλή Ηλικιακή ομάδα" 4 μηνών σε μικρότερα από 2 ετών (n=5) και ομάδα B "Υψηλή Ηλικιακή ομάδα" παιδιά 2 ετών σε μικρότερα από 6 ετών (n=13).

Στην "Υψηλή Ηλικιακή ομάδα" ο αριθμός των ασθενών με ιικό φορτίο <400 αντίγραφα / ml την εβδομάδα 48 ήταν 11 από 13. Ο αριθμός των ασθενών με ιικό φορτίο <50 αντίγραφα / ml ήταν 9 από 13 για την ίδια περίοδο. Ο αριθμός του φορτίου των CD4 λεμφοκυττάρων (εκφράζεται ως μέσο ποσοστό CD4) αυξήθηκε κατά μέσο όρο 2,97% κατά την ίδια περίοδο των 48 εβδομάδων. Το μέγεθος αυτής της μελέτης ήταν πολύ μικρό ώστε να υπάρξουν συμπεράσματα σχετικά με το κλινικό όφελος.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η σακουιναβίρη κατά κύριο λόγο μεταβολίζεται πλήρως από το CYP3A4. Η ριτοναβίρη αναστέλλει τον μεταβολισμό της σακουιναβίρης και ως εκ τούτου αυξάνει («ενισχύει») τα επίπεδα σακουιναβίρης στο πλάσμα.

**Απορρόφηση:** Σε ενήλικες ασθενείς με HIV λοίμωξη, το Inivrase σε συνδυασμό με ριτοναβίρη σε δόσεις 1000/100 mg δύο φορές την ημέρα, προκαλεί συστηματικές εκθέσεις στη σακουιναβίρη στο διάστημα πάνω από 24 ώρες, παρόμοιες ή μεγαλύτερες από αυτές που επιτυγχάνονται με τη χορήγηση μαλακών καψακίων σακουιναβίρης 1200 mg τρεις φορές ημερησίως (βλ. Πίνακα 8). Η φαρμακοκινητική της σακουιναβίρης είναι σταθερή κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας αγωγής.

Πίνακας 8: Μέση τιμή (% CV) AUC, C<sub>max</sub> και C<sub>min</sub> σακουιναβίρης σε ασθενείς μετά από χορήγηση πολλαπλών δόσεων Inivrase, μαλακών καψακίων σακουιναβίρης, Inivrase/ριτοναβίρης και μαλακών καψακίων σακουιναβίρης/ριτοναβίρης

Αγωγή	N	AUC <sub>τ</sub> (ng·h/ml)	AUC <sub>(0-24)</sub> (ng·h/ml) <sup>†</sup>	C <sub>max</sub> (ng/ml)	C <sub>min</sub> (ng/ml)
Inivrase (καψάκιο σκληρό) 600 mg τρεις φορές ημερησίως	10	866 (62)	2.598	197 (75)	75 (82)
μαλακό καψάκιο σακουιναβίρης 1200 mg τρεις φορές ημερησίως	31	7.249 (85)	21.747	2.181 (74)	216 (84)
Inivrase (δισκίο) 1000 mg δύο φορές ημερησίως και ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές ημερησίως* (σε κατάσταση νηστείας)	22	10.320 (2.530-30.327)	20.640	1509 (355-4.101)	313 (70-1.725) <sup>††</sup>
Inivrase (δισκίο) 1000 mg δύο φορές ημερησίως και ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές ημερησίως* (γευμα υψηλής περιεκτικότητα σε λίπος)	22	34.926 (11.826-105.992)	69.852	5208 (1.536-14.369)	1,179 (334-5.176) <sup>††</sup>

τ = μεσοδιάστημα δόσεων, π.χ. 8 ώρες για τη χορήγηση τρεις φορές ημερησίως και 12 ώρες για τη χορήγηση δύο φορές ημερησίως.

C<sub>min</sub> = η παρατηρηθείσα συγκέντρωση στο πλάσμα στο τέλος του μεσοδιαστήματος των δόσεων.

\* τα αποτελέσματα είναι η μέση γεωμετρική τιμή (ελάχιστο-μέγιστο)

<sup>†</sup> προέρχονται από δοσολογικά σχήματα τρεις φορές ημερησίως ή δύο φορές ημερησίως

<sup>††</sup> C<sub>trough</sub> τιμές

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ήταν κατά μέσο όρο 4 % (CV 73 %, διακύμανση: 1 % έως 9 %) σε 8 υγιείς εθελοντές που έλαβαν εφάπαξ δόση 600 mg (3 x 200 mg καψάκια σκληρά) Inivrase, μετά από ένα πλούσιο πρωινό. Η χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα θεωρείται ότι οφείλεται σε συνδυασμό ατελούς απορρόφησης και εκτεταμένου μεταβολισμού πρώτης διόδου. Το γαστρικό pH καταδείχθηκε ότι είναι ένα συστατικό ελάσσονος σημασίας της μεγάλης αύξησης της βιοδιαθεσιμότητας που παρατηρείται όταν χορηγείται με τροφή. Δεν έχει εξακριβωθεί σε ανθρώπους η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της σακουιναβίρης όταν συγχρηγείται με ριτοναβίρη.

Σε συνδυασμό με ριτοναβίρη, καταδείχθηκε η βιοϊσοδυναμία του Inivirase σκληρά καψάκια και επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία υπό συνθήκες σίτισης.

Η αποτελεσματική θεραπεία σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς σχετίζεται με  $C_{min}$  περίπου 50 ng/ml και με  $AUC_{0-24}$  περίπου 20.000 ng·h/ml. Η αποτελεσματική θεραπεία σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη αγωγή σχετίζεται με  $C_{min}$  περίπου 100 ng/ml και με  $AUC_{0-24}$  περίπου 20.000 ng·h/ml.

Σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς που έχουν προσβληθεί με HIV-1 λοίμωξη η έναρξη αγωγής με Inivirase/ριτοναβίρη με τροποποιημένο δοσολογικό σχήμα Inivirase / ριτοναβίρη του Inivirase 500 mg δύο φορές ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες 7 ημέρες της θεραπείας και αυξήθηκε σε Inivirase 1000 mg δύο φορές ημερησίως με ritonavir 100 mg δύο φορές ημερησίως στις επόμενες 7 ημέρες, οι συστηματικές εκθέσεις στη σακουιναβίρη γενικά πλησίασαν ή και ξεπέρασαν το εύρος των ιστορικών τιμών σταθεροποιημένης κατάστασης με το καθιερωμένο δοσολογικό σχήμα Inivirase / ριτοναβίρης 1000 mg/100 mg δύο φορές ημερησίως κατά τις ημέρες της μελέτης (βλ. Πίνακες 9 και 8).

Πίνακας 9: Μέσοι (CV%) PK Παράμετροι κατόπιν χορήγησης τροποποιημένου θεραπευτικού σχήματος Inivirase / ριτοναβίρης σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς που έχουν προσβληθεί με HIV-1 λοίμωξη που ξεκινούν με θεραπεία με Inivirase / ριτοναβίρη

Παράμετρος	Ημέρα 3 500/100 mg (n=22)	Ημέρα 4 500/100 mg (n=21)	Ημέρα 7 500/100 mg (n=21)	Ημέρα 10 1000/100 mg (n=21)	Ημέρα 14 1000/100 mg (n=21)
$AUC_{0-12}$ (ng*hr/ml)	27100 (35.7)	20300 (39.9)	12600 (54.5)	34200 (48.4)	31100 (49.6)
$C_{max}$ (ng/ml)	4030 (29.1)	2960 (40.2)	1960 (53.3)	5300 (36.0)	4860 (46.8)
$C_{12}$ (ng/ml)	899 (64.9)	782 (62.4)	416 (98.5)	1220 (91.6)	1120 (80.9)

*In vitro* μελέτες έχουν δείξει ότι η σακουιναβίρη είναι ένα υπόστρωμα για την Ρ-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp).

**Επίδραση της τροφής:** Σε μια διασταυρούμενη μελέτη 22 ασθενών με λοίμωξη HIV, οι οποίοι έλαβαν Inivirase/ριτοναβίρη 1000/100 mg δύο φορές ημερησίως και λάμβαναν τρεις διαδοχικές δόσεις σε κατάσταση νηστείας ή μετά από γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος, υψηλής περιεκτικότητας σε θερμίδες (46 g λίπος, 1091 Kcal), οι τιμές  $AUC_{0-12}$ ,  $C_{max}$  και  $C_{trough}$  της σακουιναβίρης, σε κατάσταση νηστείας ήταν περίπου κατά 70 % μειωμένες από ότι σε ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος. Όλοι εκτός από έναν ασθενή πέτυχαν τιμή  $C_{trough}$  της σακουιναβίρης παραπάνω από το θεραπευτικό όριο (100 ng/ml) σε κατάσταση νηστείας. Δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές διαφορές στο φαρμακοκινητικό προφίλ της ριτοναβίρης σε κατάσταση νηστείας ή σίτισης, όμως η τιμή  $C_{trough}$  της ριτοναβίρης (μέση γεωμετρική τιμή 245 έναντι 348 ng/ml) ήταν μειωμένη σε κατάσταση νηστείας συγκριτικά με τη λήψη ενός γεύματος. Τα Inivirase/ριτοναβίρη θα πρέπει να χορηγούνται μαζί με το φαγητό ή μετά.

**Κατανομή στους ενήλικες:** Η σακουιναβίρη κατανέμεται ευρέως στους ιστούς. Ο μέσος όγκος κατανομής στην σταθεροποιημένη κατάσταση μετά από ενδοφλέβια χορήγηση δόσης 12 mg σακουιναβίρης, ήταν 700 l (CV 39 %). Έχει καταδειχθεί ότι η σακουιναβίρη δεσμεύεται κατά 97 % περίπου με τις πρωτεΐνες του πλάσματος μέχρι και 30 μg/ml. Σε δύο ασθενείς που έλαβαν Inivirase 600 mg τρεις φορές ημερησίως, οι συγκεντρώσεις της σακουιναβίρης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ήταν αμελητέες συγκρινόμενες με τις συγκεντρώσεις αντίστοιχων δειγμάτων πλάσματος.

**Βιομετασχηματισμός και αποβολή στους ενήλικες:** *In vitro* μελέτες με ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα έχουν δείξει ότι ο μεταβολισμός της σακουιναβίρης διαμεσολαβείται από το κυτόχρωμα P450, με το ειδικό ισοένζυμο, CYP3A4, που είναι υπεύθυνο για περισσότερο από το 90 % του ηπατικού μεταβολισμού. Με βάση τις *in vitro* μελέτες, η σακουιναβίρη μεταβολίζεται ταχέως σε μία σειρά μονο- και δι-υδροξυλιωμένων ανενεργών προϊόντων. Σε μία μελέτη ισοζυγίου μάζας, όπου χρησιμοποιήθηκαν 600 mg <sup>14</sup>C-σακουιναβίρη (n = 8), το 88 % και το 1 % της από του στόματος χορηγηθείσας ραδιενέργειας, ανακτήθηκε στα κόπρανα και στα ούρα, αντίστοιχα, μέσα σε 4 ημέρες μετά τη χορήγηση. Σε άλλα τέσσερα άτομα στα οποία χορηγήθηκαν 10,5 mg <sup>14</sup>C-σακουιναβίρη ενδοφλέβια, το 81 % και το 3 % της ενδοφλέβια χορηγούμενης ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα και στα ούρα, αντίστοιχα, μέσα σε 4 ημέρες μετά τη χορήγηση. Ποσοστό 13 % της κυκλοφορούσας στο πλάσμα σακουιναβίρης βρέθηκε σε αμετάβλητη μορφή μετά την από στόματος χορήγηση ενώ το υπόλοιπο αποτελούνταν από μεταβολίτες. Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, ποσοστό 66 % της κυκλοφορούσας σακουιναβίρης βρίσκεται σαν αμετάβλητο φάρμακο και το υπόλοιπο αποτελείται από μεταβολίτες, γεγονός που υποδεικνύει ότι η σακουιναβίρη υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό πρώτης διόδου. *In vitro* πειράματα έχουν δείξει ότι ο ηπατικός μεταβολισμός της σακουιναβίρης είναι δυνατόν να υφίσταται κορεσμό σε συγκεντρώσεις άνω των 2 μg/ml. Η συστηματική κάθαρση της σακουιναβίρης ήταν υψηλή, 1,14 l/h/kg (CV 12 %), ελάχιστα υψηλότερη από την πλασματική ροή δια του ήπατος και σταθερή μετά από ενδοφλέβια χορήγηση δόσεων 6, 36 και 72 mg. Ο μέσος χρόνος παραμονής της σακουιναβίρης ήταν 7 ώρες (n = 8).

### Ειδικές ομάδες πληθυσμού

**Επίδραση του φύλου μετά από αγωγή με InVivase/ριτοναβίρη:** Παρατηρήθηκε μία διαφορά ανά φύλο, με τις γυναίκες να εμφανίζουν υψηλότερη έκθεση στη σακουιναβίρη συγκριτικά με τους άνδρες (AUC κατά μέσο όρο υψηλότερη σε ποσοστό 56 %, C<sub>max</sub> κατά μέσο όρο υψηλότερη σε ποσοστό 26 %) στη μελέτη βιοδιαθεσιμότητας κατά την οποία συγκρίθηκε το InVivase 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με το InVivase 200 mg καψάκια σκληρά και τα δύο σε συνδυασμό με ριτοναβίρη. Δεν υπήρχαν ενδείξεις ότι η ηλικία και το σωματικό βάρος δικαιολογούσαν τη διαφορά ανά φύλο σε αυτή τη μελέτη. Τα περιορισμένα στοιχεία από τις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με το εγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα δεν καταδεικνύουν σημαντική διαφορά στο προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας μεταξύ ανδρών και γυναικών.

**Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία:** Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική σταθεροποιημένης κατάστασης της σακουιναβίρης/ριτοναβίρης (1000 mg/100 mg δύο φορές ημερησίως για 14 μέρες) διερευνήθηκε σε 7 ασθενείς που είχαν προσβληθεί από HIV λοίμωξη με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh Βαθμού Β κλίμακα 7 έως 9). Η μελέτη συμπεριλάμβανε ομάδα ελέγχου αποτελούμενη από 7 ασθενείς που είχαν προσβληθεί από HIV λοίμωξη με φυσιολογική ηπατική λειτουργία σε αντιπαράθεση με ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία για την ηλικία, το φύλο, το βάρος και τη χρήση καπνού. Ο μέσος όρος (% συντελεστής μεταβλητότητας στις παρενθέσεις) των τιμών για τη σακουιναβίρη AUC<sub>0-12</sub> και C<sub>max</sub> ήταν 24,3 (102%) μg·hr/ml και 3,6 (83%) μg/ml, αντίστοιχα, σε ασθενείς που είχαν προσβληθεί από HIV λοίμωξη με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Οι τιμές που αντιστοιχούσαν στην ομάδα ελέγχου ήταν 28,5 (71%) μg·hr/ml και 4,3 (68%) μg/ml. Η αναλογία του γεωμετρικού μέσου (αναλογία φαρμακοκινητικών παραμέτρων σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (90% διάστημα εμπιστοσύνης) ήταν 0,7 (0,3 έως 1,6) για AUC<sub>0-12</sub> και για C<sub>max</sub>, το οποίο υποδεικνύει περίπου 30% μείωση στη φαρμακοκινητική έκθεση σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Τα αποτελέσματα βασίζονται σε συνολικές συγκεντρώσεις (δεσμευμένες και μη δεσμευμένες στις πρωτεΐνες). Οι συγκεντρώσεις των μη δεσμευμένων σε σταθεροποιημένη κατάσταση δεν αξιολογήθηκαν. Δεν φαίνεται να απαιτείται καμία προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς που έχουν προσβληθεί από HIV-1 λοίμωξη με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία βάσει περιορισμένων δεδομένων. Συνιστάται στενή παρακολούθηση της ασφάλειας (συμπεριλαμβανομένων των σημείων καρδιακής αρρυθμίας) και της ιολογικής ανταπόκρισης εξαιτίας της αυξημένης μεταβλητότητας στην έκθεση αυτού του πληθυσμού (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

**Παιδιατρικοί Ασθενείς:** Οι φαρμακοκινητικές πληροφορίες σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι διαθέσιμες από παιδιατρικούς ασθενείς που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV από τη μελέτη NV20911. Σε αυτή τη μελέτη, 5 ασθενείς ήταν <2 ετών και 13 μεταξύ 2 έως <6 ετών και έλαβαν

50 mg / kg δύο φορές ημερησίως σακουιναβίρη (να μην υπερβαίνει τα 1000 mg δύο φορές ημερησίως), ενισχυμένη με ριτοναβίρη σε 3 mg / kg για τους ασθενείς με σωματικό βάρος που κυμαίνεται από 5 έως <15 kg ή 2,5 mg / kg για τους ασθενείς με σωματικό βάρος από 15 έως 40 kg (να μην υπερβαίνει τα 100 mg δύο φορές ημερησίως). Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι έκθεσης για την "Υψηλή Ηλικιακή ομάδα" αναφέρονται στον Πίνακα 10, παρακάτω. Τα αποτελέσματα για τη "Χαμηλή Ηλικιακή ομάδα" δεν φαίνονται, εφόσον τα δεδομένα είναι περιορισμένα εξαιτίας του μικρού αριθμού της ομάδας.

Πίνακας 10: Φαρμακοκινητικές παράμετροι της σακουιναβίρης σε σταθεροποιημένη κατάσταση σε παιδιατρικούς ασθενείς που έχουν προσβληθεί από λοίμωξη HIV

			Μέσες ± SD (%CV) Φαρμακοκινητικές παράμετροι της σακουιναβίρης *		
Μελέτη	Ηλικιακή Ομάδα (Ετη)	N	AUC <sub>0-12h</sub> (ng•h/mL)	C <sub>ελάχιστο</sub> (ng/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)
NV20911	2 έως < 6 έτη	13	38000 ± 18100 (48%)	1860 ± 1060 (57%)	5570 ± 2780 (50%)

\* Όλες οι παράμετροι κανονικοποιήθηκαν σε δόση των 50 mg/kg

Οι εκθέσεις σε σακουιναβίρη σε σταθεροποιημένη κατάσταση, οι οποίες παρατηρήθηκαν σε παιδιατρικές δοκιμές, ήταν σημαντικά υψηλότερες συγκριτικά με ιστορικά δεδομένα σε ενήλικες, όπου παρατηρήθηκαν παράταση του διαστήματος QTc και παράταση του διαστήματος PR, οι οποίες ήταν δοσοεξαρτώμενες και εξαρτώμενες από την έκθεση (βλέπε παράγραφο 4.4).

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

**Οξεία και χρόνια τοξικότητα:** Η σακουιναβίρη ήταν καλά ανεκτή σε μελέτες χορήγησης από στόματος, οξείας και χρόνιας τοξικότητας, σε μυσ, επίμυς, κύνες και πιθήκους.

**Μεταλλαξιγένεση:** Οι μελέτες μεταλλαξιόγону δράσης και γονοτοξικότητας, με ή χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση, όπου απαιτείται, έδειξαν ότι η σακουιναβίρη δεν έχει μεταλλαξιόγону δράση *in vitro* είτε σε βακτηριακό (δοκιμασία Ames) είτε σε κύτταρα θηλαστικών (δοκιμασία V79/HPRT σε πνεύμονα Κινέζικου κρικητού). Η σακουιναβίρη δεν επάγει τη χρωμοσωμική βλάβη *in vivo* στη μέθοδο μικρού πυρήνα σε μυ ή *in vitro* σε ανθρώπινα περιφερικά λεμφοκύτταρα στο αίμα και δεν επάγει βλάβη στο πρωτογενές DNA *in vitro* σε μη προγραμματισμένη δοκιμασία σύνθεσης DNA.

**Καρκινογένεση:** Δεν υπήρξε απόδειξη καρκινογόνου δράσης μετά τη χορήγηση σακουιναβίρης mesilate για 96 έως 104 εβδομάδες σε επίμυς και μυσ. Οι εκθέσεις στο πλάσμα (τιμές AUC) σε επίμυς (μέγιστη δόση 1000 mg/kg/ημέρα) και σε μυσ (μέγιστη δόση 2500 mg/kg/ημέρα) ήταν μικρότερες από τις αναμενόμενες εκθέσεις στο πλάσμα που λαμβάνονται στους ανθρώπους στη συνιστώμενη κλινική δόση του Inivirase ενισχυμένου με ριτοναβίρη.

**Τοξικότητα επί της αναπαραγωγής:** Η γονιμότητα, η περιγεννητική και η μεταγεννητική ανάπτυξη δεν επηρεάστηκαν. Δεν παρατηρήθηκαν εμβρυοτοξικές/τερατογόνες επιδράσεις σε επίμυς ή σε κουνιόκλους σε εκθέσεις στο πλάσμα μικρότερες από αυτές που επιτυγχάνονται σε ανθρώπους στη συνιστώμενη κλινική δόση του Inivirase ενισχυμένου με ριτοναβίρη. Μελέτες κατανομής σε αυτά τα είδη έδειξαν ότι η μεταφορά της σακουιναβίρης μέσω του πλακούντα είναι χαμηλή (μικρότερη από 5 % των μητρικών συγκεντρώσεων στο πλάσμα).

**Φαρμακολογική ασφάλεια:** Η διακίνηση *in vitro* του κλωνοποιημένου ανθρώπινου καρδιακού διαύλου ιόντων καλίου (hERG) αναστάλη κατά 75% σε συγκέντρωση 30μM της σακουιναβίρης. Η σακουιναβίρη ανέστειλε τη ροή hERG και τη ροή L-τύπου καναλιού Ca<sup>++</sup> με IC<sub>50</sub> 4,7 και 6,3 μM

αντίστοιχα. Σε μια μελέτη κατανομής του μυοκαρδίου σε αρουραίους περίπου 2 πλάσια συσσώρευση σακουιναβίρης παρατηρήθηκε στην καρδιά σε σύγκριση με το πλάσμα, μετά από τη συγχρόνηση σακουιναβίρης και ριτοναβίρης. Η κλινική συσχέτιση αυτών των προκλινικών αποτελεσμάτων είναι άγνωστη, ωστόσο καρδιακή αγωγιμότητα και μη φυσιολογική επαναπόλωση έχουν παρατηρηθεί σε ανθρώπους με τη θεραπεία συνδυασμού σακουιναβίρης και ριτοναβίρης (βλέπε παράγραφο 4.4 και 5.1).

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

*Πυρήνας δισκίου:*

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική,  
Κροσκαρμελλόζη νατριούχος,  
Ποβιδόνη,  
Λακτόζη (μονοϋδρική),  
Μαγνήσιο στεατικό.

*Επικάλυψη δισκίου:*

Υπρομελλόζη,  
Τιτανίου διοξείδιο (E171),  
Τάλκης,  
Γλυκερόλη τριοξική,  
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο και ερυθρό (E172).

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το φαρμακευτικό αυτό προϊόν.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Πλαστικές φιάλες (πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας, HDPE) που περιέχουν 120 δισκία.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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



**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/96/026/002

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 04 Οκτωβρίου 1996

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 04 Οκτωβρίου 2006

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΜΕΑ) <http://www.emea.europa.eu>

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Η ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα. Οι απαιτήσεις για ενδεχόμενες ενημερώσεις δημοσι. φαρμάκων.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΠΔ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΕΙΜΕΝΟ ΓΙΑ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Invirase 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Saquinavir

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 500 mg saquinavir ως saquinavir mesilate.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Επίσης περιέχει λακτόζη (μονοϋδρική) 38,5 mg, χρωστικές (τιτανίου διοξείδιο E 171, σιδήρου οξείδιο E 172) και άλλα συστατικά. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

120 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση  
Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν τη χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/96/026/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

invirase 500 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΕΙΜΕΝΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Invirase 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Saquinavir

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 500 mg saquinavir ως saquinavir mesilate.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Επίσης περιέχει λακτόζη (μονοϋδρική) 38,5 mg, χρωστικές (τιτανίου διοξείδιο E 171, σιδήρου οξείδιο E 172) και άλλα συστατικά. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

120 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση  
Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν τη χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**



**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/96/026/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δεν εφαρμόζεται

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

Δεν εφαρμόζεται

**B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Invirase 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Saquinavir

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Invirase και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Invirase
3. Πώς να πάρετε το Invirase
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Invirase
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Invirase και ποια είναι η χρήση του

Το Invirase περιέχει τη δραστική ουσία σακουιναβίρη, η οποία είναι ένας αντιικός παράγοντας. Ανήκει σε μία κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς πρωτεάσης. Συνιστάται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV).

Το Invirase χρησιμοποιείται από ενήλικες που έχουν προσβληθεί από HIV-1 λοίμωξη. Το Invirase συνταγογραφείται για χρήση σε συνδυασμό με ριτοναβίρη (Norvir) και άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Invirase

##### Μην πάρετε το Invirase εάν έχετε:

- αλλεργία στη σακουιναβίρη, στη ριτοναβίρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά του (βλέπε «Το Invirase περιέχει λακτόζη» παρακάτω στην παράγραφο και «Τι περιέχει το Invirase» στην Παράγραφο 6)
- οποιοδήποτε πρόβλημα στην καρδιά το οποίο φαίνεται σε ένα ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ, ηλεκτρική καταγραφή της καρδιάς), μπορεί να το έχετε εκ γενετής
- πολύ αργό ρυθμό της καρδιάς (βραδυκαρδία)
- αδύναμη καρδιά (καρδιακή ανεπάρκεια)
- ιστορικό μη φυσιολογικών χτύπων της καρδιάς (αρρυθμίες)
- μη ισορροπία άλατος στο αίμα, ιδιαίτερα χαμηλές συγκεντρώσεις καλίου στο αίμα (υποκαλιαιμία), οι οποίες επί του παρόντος δεν ρυθμίζονται με θεραπεία
- σοβαρά προβλήματα στο ήπαρ, όπως ίκτερο, ηπατίτιδα, ή ηπατική ανεπάρκεια-όπου η κοιλιά σας γεμίζει υγρό, συγχύξετε ή αιμορραγείτε από τον οισοφάγο (ο σωλήνας που ενώνει το στόμα με το στομάχι σας).
- πρόσφατα λάβατε το φάρμακο ριλπιβιρίνη για τον HIV.

Μην πάρετε το Invirase εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς. Εάν δεν είστε σίγουροι, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Invirase.

**Μην πάρετε το Inivirase εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:**

**Οποιοδήποτε φάρμακο μπορεί να αλλάξει τον καρδιακό ρυθμό σας, όπως πχ:**

- ορισμένα φάρμακα για HIV όπως atazanavir, λοπιναβίρη, ριλπιβιρίνη
- ορισμένα φάρμακα για την καρδιά -αμοδαρόνη, bepridil, disopyramide, dofetilide, flecainide, υδροκινιδίνη, ibutilide, λιδοκαΐνη, προπαφαιρόνη, κινιδίνη, σοταλόλη
- ορισμένα φάρμακα για την κατάθλιψη- amitriptyline, μιπραμίνη, τραζοδόνη, μαπροτιλίνη
- φάρμακα για άλλες σοβαρές ψυχικές διαταραχές όπως- κλοζαπίνη, αλοπεριδόλη, mesoridazine, φαινοθειαζίνες, σερτινδόλη, sultopride, θειοριδαζίνη, ζιπρασιδόνη
- ορισμένα φάρμακα για λοιμώξεις όπως κλαριθρομυκίνη, δαπσόνη, ερυθρομυκίνη, halofantrine, πενταμιδίνη, sparfloxacin
- διάφορα ισχυρά αναλγητικά (ναρκωτικά) -όπως αλφαιντανίλη, φαιντανίλη, μεθαδόνη
- φάρμακα για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας -σιλδεναφίλη, vardenafil, tadalafil
- ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για διάφορα πράγματα: σισαπρίδη, diphemanil, μιζολαστίνη, κινίνη, vincamine
- ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της απόρριψης νέων οργάνων μετά από μεταμόσχευση, όπως το tacrolimus.
- ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των συμπτωμάτων της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη (αύξηση του μεγέθους του προστάτη) όπως η αλφουζοσίνη
- ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται ευρέως για συμπτώματα αλλεργίας όπως η τερφεναδίνη και η αστεμιζόλη
- ορισμένα φάρμακα για σοβαρά ψυχιατρικά προβλήματα, όπως η πιμοζίδη
- ορισμένα φάρμακα (οι αποκαλούμενοι αναστολείς τυροσινικής κινάσης) που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία διαφόρων τύπων καρκίνου, όπως το dasatinib και το sunitinib.

Οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας -για ημικρανίες
- τριαζολάμη και μιδαζολάμη (από στόματος) - για να σας βοηθήσουν να κοιμηθείτε ή για την ανακούφιση του άγχους
- ριφαμπικίνη -για την πρόληψη ή αντιμετώπιση της φυματίωσης
- σιμβαστατίνη και λοβαστατίνη -για τη μείωση της χοληστερόλης του αίματος
- κουετιαπίνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας, της διπολικής διαταραχής και του μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου
- λουρασιδόνη - χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας

Μην πάρετε το Inivirase μαζί με οποιοδήποτε άλλο φάρμακο χωρίς να έχετε πρώτα επικοινωνήσει με τον γιατρό σας. Τα φάρμακα που αναφέρονται παραπάνω θα μπορούσαν να προκαλέσουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εάν τα λάβετε μαζί με το Inivirase.

Μην πάρετε το Inivirase εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς. Εάν δεν είστε σίγουροι, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Inivirase.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Πρέπει να γνωρίζετε ότι τα Inivirase/ριτοναβίρη δεν θεραπεύουν την HIV λοίμωξη και ότι μπορεί να συνεχίσετε να αναπτύσσετε λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που σχετίζονται με τη νόσο HIV. Για το λόγο αυτό πρέπει να παραμείνετε κάτω από την επίβλεψη του γιατρού σας καθώς παίρνετε τα Inivirase/ριτοναβίρη.

Προς το παρόν, οι πληροφορίες για τη χρήση Inivirase/ριτοναβίρης σε παιδιά και ενήλικες ηλικίας άνω των 60 ετών είναι περιορισμένες.

### **Μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός (αρρυθμίες):**

Το Inivirase μπορεί να αλλάξει το πώς χτυπάει η καρδιά σας, το οποίο μπορεί να είναι σοβαρό. Αυτό μπορεί να συμβεί ειδικά αν είστε γυναίκα ή ηλικιωμένος.

- Εάν παίρνετε κάποιο φάρμακο που μειώνει τα επίπεδα καλίου στο αίμα σας, μιλήστε με τον γιατρό σας προτού πάρετε το Inivirase.
- **Εάν αισθανθείτε αίσθημα παλμών ή μη κανονικό καρδιακό ρυθμό κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως.** Ο γιατρός σας μπορεί να επιθυμεί να γίνει ένα ΗΚΓ για τον έλεγχο του καρδιακού ρυθμού σας.

### **Άλλες καταστάσεις**

Υπάρχουν ορισμένες προϋποθέσεις, τις οποίες μπορεί να έχετε ή να είχατε, που απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή πριν ή κατά τη λήψη Invirase / ριτοναβίρη. Ως εκ τούτου, πριν πάρετε αυτό το φάρμακο, θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας αν πάσχετε από διάρροια, ή αν έχετε αλλεργίες (βλ. Παράγραφο 4) ή αν έχετε δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα (βλέπε «Το Invirase περιέχει λακτόζη»).

**Νεφρική νόσος:** Συμβουλευθείτε το γιατρό σας αν έχετε ιστορικό νεφρικής νόσου.

**Ηπατική νόσος:** Παρακαλείστε να συζητήσετε με το γιατρό σας εάν έχετε ιστορικό ηπατικής νόσου. Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C που λαμβάνουν αντιρετροϊκούς παράγοντες, αντιμετωπίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για σοβαρές και δυνητικώς θανατηφόρες ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες και μπορεί να χρειάζονται εξετάσεις αίματος για τον έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας.

**Λοίμωξη:** Σε μερικούς ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και με ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, ενδέχεται να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονώδους αντίδρασης από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της HIV θεραπείας. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, η οποία βοηθά τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που ενδέχεται να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης, παρακαλούμε ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας (βλέπε Παράγραφο 4).

Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευσει για την απαραίτητη αγωγή.

**Προβλήματα οστών:** Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να αναπτύξουν μία ασθένεια των οστών που λέγεται οστεονέκρωση (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη αιμάτωσης του οστού). Η διάρκεια λήψης του συνδυασμού αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος μπορεί μεταξύ άλλων να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου. Ενδείξεις της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία της άρθρωσης, ενοχλήσεις και πόνοι (ιδιαίτερα στο γοφό, το γόνατο και τον ώμο) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας.

### **Άλλα φάρμακα και Invirase**

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή πιθανόν να πάρετε άλλα φάρμακα.

Το Invirase / ριτοναβίρη μπορεί να λαμβάνεται με έναν αριθμό άλλων φαρμάκων που συνήθως χρησιμοποιούνται στη λοίμωξη από HIV.

Υπάρχουν κάποια φάρμακα τα οποία δεν πρέπει να λαμβάνονται με Invirase/ριτοναβίρη (βλ παράγραφο «Μην πάρετε το Invirase εάν παίρνετε κάποιο από τα παρακάτω φάρμακα» παραπάνω).

Υπάρχουν επίσης ορισμένα φάρμακα τα οποία απαιτούν μείωση της δόσολογίας αυτού του φαρμάκου ή του Invirase ή της ριτοναβίρης (βλέπε παράγραφο «Φάρμακα τα οποία μπορεί να αλληλεπιδράσουν με τη σακουιναβίρη ή τη ριτοναβίρη συμπεριλαμβάνουν:» παρακάτω). Ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη λήψη του Invirase/ριτοναβίρης με άλλα φάρμακα.

Τα φάρμακα που μπορεί να αλληλεπιδράσουν με τη σακουιναβίρη ή τη ριτοναβίρη περιλαμβάνουν:

- άλλα φάρμακα για τον HIV -όπως νελφίναβιρη, ινδιναβίρη, νεβιραπίνη, delavirdine, εφαιβιρένζη, maraviroc, cobicistat
- μερικά φάρμακα τα οποία επιδρούν στο ανοσοποιητικό σύστημα -όπως κυκλοσπορίνη, sirolimus (rapamycin), tacrolimus
- διάφορα στεροειδή -όπως δεξαμεθαζόνη, αιθινυλοιστραδιόλη, φλουτικαζόνη
- ορισμένα φάρμακα για καρδιακές παθήσεις -όπως αναστολείς διαύλων ασβεστίου, κινιδίνη, διγοξίνη
- φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για τη μείωση της χοληστερόλης στο αίμα -όπως στατίνες,
- αντιμυκητιασικά -όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, φλουκοναζόλη, μικοναζόλη
- αντισπασμωδικά -όπως φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη
- κατασταλτικά -όπως μιδαζολάμη που χορηγείται με ένεση
- ορισμένα αντιβιοτικά -όπως quinupristin/dalfopristin, ριφαμπουτίνη, φουσιδικό οξύ
- φάρμακα για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης-όπως νεφαζοδόνη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά
- αντιπηκτικά φάρμακα- βαρφαρίνη
- φυτικά σκευάσματα που περιέχουν St. John's wort ή καψάκια σκόρδου
- μερικά φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ασθενειών που σχετίζονται με τη γαστρική οξύτητα -όπως ομεπραζόλη ή άλλοι αναστολείς αντλίας πρωτονίων
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του άσθματος ή άλλων ασθενειών στο στήθος, όπως η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), όπως σαλμετερόλη
- φάρμακα για την ουρική αρθρίτιδα, όπως κολχικίνη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής πίεσης του αίματος στις αρτηρίες των πνευμόνων (μια ασθένεια γνωστή ως πνευμονική αρτηριακή υπέρταση), όπως bosentan.

Επομένως, δεν πρέπει να λαμβάνετε Invirase/ριτοναβίρη με άλλα φάρμακα χωρίς τη συγκατάθεση του γιατρού σας.

Εάν λαμβάνετε από στόματος αντισυλληπτικά για την αποφυγή κύησης, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε μία επιπρόσθετη ή διαφορετική μέθοδο αντισύλληψης, καθώς η ριτοναβίρη μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των από στόματος αντισυλληπτικών.

### **Invirase με τροφές και ποτά**

Το Invirase πρέπει να λαμβάνεται μαζί με ριτοναβίρη και μαζί με το φαγητό ή μετά.

### **Κύηση και θηλασμός**

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο. Ενημερώστε το γιατρό σας αν είστε έγκυος, ή αν σκοπεύετε να μείνετε έγκυος. Αυτό το φάρμακο πρέπει να λαμβάνεται κατά την εγκυμοσύνη μόνο μετά από σύσταση του γιατρού σας.

Ο θηλασμός **δεν συνιστάται** σε γυναίκες που ζουν με τον ιό HIV, καθώς η λοίμωξη από τον ιό HIV μπορεί να μεταδοθεί στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος..

Εάν θηλάζετε ή σκέφτεστε να θηλάσετε, **θα πρέπει να το συζητήσετε με** τον γιατρό σας **το συντομότερο δυνατόν.**

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για τις επιδράσεις του Invirase στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί ζάλη, κόπωση και προβλήματα όρασης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Invirase. Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανές εάν έχετε αυτά τα συμπτώματα.

### **Το Invirase περιέχει λακτόζη**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 38,5 mg λακτόζης (μονοϋδρικής). Εάν ο γιατρός σας έχει πει ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

### 3. Πώς να πάρετε το Inivirase

Λαμβάνετε πάντοτε αυτό το φάρμακο αυστηρώς σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Το Inivirase διατίθεται με τη μορφή επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 500 mg. Ο γιατρός σας θα συνταγογραφήσει το Inivirase σε συνδυασμό με ριτοναβίρη (Norvir) και άλλα φάρμακα για τη λοίμωξη HIV.

#### Πώς να πάρετε

- Πάρτε Inivirase την ίδια στιγμή, όπως τα καψάκια σας ριτοναβίρης (Norvir).
- Πάρτε τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σας Inivirase, μαζί με το φαγητό ή μετά.
- Καταπιείτε τα ολόκληρα μαζί με νερό.

#### Πόσο να πάρετε

##### Συνήθης δόση

- Πάρτε τα δύο επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 500 mg Inivirase δύο φορές την ημέρα.
- Πάρτε ένα καψάκιο των 100 mg ριτοναβίρης (Norvir) δύο φορές την ημέρα.

#### Αν αυτό είναι το πρώτο φάρμακο που παίρνετε για τον ιό HIV ή η πρώτη φορά που παίρνετε ριτοναβίρη (Norvir)

Θα πρέπει να πάρετε χαμηλότερη δόση Inivirase για την πρώτη σας εβδομάδα.

##### Εβδομάδα 1:

- Πάρτε ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Inivirase 500 mg δύο φορές την ημέρα
- Πάρτε ένα καψάκιο ριτοναβίρης (Norvir) των 100 mg δύο φορές την ημέρα.

##### Εβδομάδα 2 και μετά:

- Συνεχίστε με τη συνηθισμένη δόση.

#### Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Inivirase από την κανονική

Εάν πήρατε περισσότερη από τη συνταγογραφημένη δόση Inivirase/ριτοναβίρης, πρέπει να επικοινωνήσετε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

#### Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Inivirase

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Εάν ξεχάσετε να λάβετε μία δόση, πάρτε τη δόση αυτή αμέσως μόλις το θυμηθείτε μαζί με μικρή ποσότητα τροφής. Μετά συνεχίστε κανονικά όπως σας έχει καθοριστεί στη συνταγή. Μην αλλάζετε μόνοι σας τη δόση που σας έχει συνταγογραφηθεί.

#### Αν σταματήσετε να λαμβάνετε το Inivirase

Συνεχίστε να λαμβάνετε αυτό το φάρμακο μέχρις ότου ο γιατρός σας υποδείξει κάτι άλλο.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Κατά τη θεραπεία της HIV λοίμωξης δεν είναι πάντοτε δυνατόν να διαφοροποιηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται από το Inivirase ή από άλλα φάρμακα που λαμβάνετε συγχρόνως ή από τις επιπλοκές της λοίμωξης. Για τους λόγους αυτούς, είναι πολύ σημαντικό να πληροφορήσετε το γιατρό σας για οποιαδήποτε μεταβολή της κατάστασής σας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν συχνότερα αναφερθεί (σε περισσότερα από δέκα σε σύνολο εκατό ατόμων) κατά τη λήψη σακουιναβίρης μαζί με ριτοναβίρη αφορούν στο γαστρεντερικό σύστημα, με περισσότερο συνηθισμένες τη ναυτία, τη διάρροια, την κόπωση, τον έμετο, τα αέρια και τον κοιλιακό πόνο. Επίσης, έχουν αναφερθεί πολύ συχνά μεταβολές στους εργαστηριακούς δείκτες (π.χ εξετάσεις αίματος ή ούρων).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί (σε περισσότερα από ένα σε σύνολο εκατό ατόμων αλλά σε λιγότερα από ένα σε σύνολο δέκα ατόμων) και οι οποίες μπορεί να εμφανιστούν είναι: εξάνθημα, κνησμός, έκζεμα και ξηροδερμία, απώλεια τριχών, ξηροστομία, πονοκέφαλος, περιφερική νευροπάθεια (μία διαταραχή των νεύρων στα πόδια και τα χέρια που μπορεί να πάρει τη μορφή μουδιάσματος, μυρμηκίασης, οξέος ή καυστικού πόνου), αδυναμία, ζάλη, προβλήματα γενετήσιας ορμής, αλλοίωση γεύσης, εξελκώσεις του στόματος, ξηρά χείλη, κοιλιακή δυσφορία, δυσπεψία, απώλεια βάρους, δυσκοιλιότητα, αυξημένη όρεξη, μυϊκοί σπασμοί και δύσπνοια.

Άλλες, λιγότερο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες (σε περισσότερα από ένα σε σύνολο χιλίων ατόμων αλλά σε λιγότερα από ένα σε σύνολο εκατό ατόμων) περιλαμβάνουν: μειωμένη όρεξη, διαταραχές της όρασης, φλεγμονή του ήπατος, κρίσεις, αλλεργικές αντιδράσεις, φουσκάλες, υπνηλία, μη φυσιολογική νεφρική λειτουργία, φλεγμονή του παγκρέατος, κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών που προκαλούνται από προβλήματα στο συκώτι και σύνδρομο Steven's Johnson (μια σοβαρή ασθένεια με φουσκάλες στο δέρμα, τα μάτια, το στόμα και τα γεννητικά όργανα).

Σε ασθενείς με αιμορροφιλία τύπου A και B, έχουν αναφερθεί περιστατικά αυξημένης αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της αγωγής με το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν ή με άλλο αναστολέα πρωτεάσης. Σε περίπτωση που συμβεί αυτό σε εσάς, συμβουλευτείτε αμέσως το γιατρό σας.

Υπήρξαν αναφορές μυϊκού πόνου, μυϊκής ευαισθησίας ή αδυναμίας, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με αντιρετροϊκή θεραπεία που περιλαμβάνει αναστολείς πρωτεάσης και νουκλεοσιδικά ανάλογα. Σε σπάνιες περιπτώσεις, αυτές οι μυϊκές διαταραχές ήταν σοβαρές (ραβδομυόλυση).

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό σας ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

#### **5. Πώς να φυλάσσεται το Inivirase**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης (ΛΗΞΗ) που αναφέρεται στη φιάλη και το κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.



## 6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Invirase

- Η δραστική ουσία είναι η σακουιναβίρη. Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Invirase περιέχει 500 mg saquinavir ως saquinavir mesilate.
- Τα άλλα συστατικά (έκδοχα) είναι κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, κροσκαρμελλόζη νατριούχος, ποβιδόνη, λακτόζη (μονοϋδρική) 38,5 mg, μαγνήσιο στεατικό, υπρομελλόζη, τιτανίου διοξείδιο (E 171), τάλκης, γλυκερόλη τριοξική, σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E 172) και σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E 172) (βλέπε παράγραφο 2 «Το Invirase περιέχει λακτόζη»).

### Εμφάνιση του Invirase και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Invirase των 500 mg είναι ελαφρώς πορτοκαλόχρωμα έως γκρι- ή καφέ-πορτοκαλόχρωμα δισκία ωοειδούς κυλινδρικού αμφίκυρτου σχήματος με την εγχάρακτη ένδειξη «SQV 500» στη μία πλευρά και «ROCHE» στην άλλη πλευρά. Μία πλαστική φιάλη (πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας, HDPE) περιέχει 120 δισκία.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παραγωγός

#### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

#### Παραγωγός

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φάρμακο, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### България

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### Česká republika

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

#### Danmark

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

#### Deutschland

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

#### Lietuva

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

#### Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### Magyarország

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

#### Malta

(See Ireland)

#### Nederland

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων