

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Invirase 500 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа 500 mg саквинавир (saquinavir) като саквинавир мезилат.

Помощно вещество с известно действие: Лактоза монохидрат: 38,5 mg.

За пълния списък с помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Светлооранжеви до сивкаво- или кафеникаво-оранжеви филмирани таблетки, двойно изпъкнали, с овална цилиндрична форма с надпис "SQV 500" от едната страна и "ROCHE" от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Invirase е показан за лечение на възрастни пациенти, инфектирани с HIV-1. Invirase трябва да се прилага само в комбинация с ритонавир и други антиретровирусни лекарствени продукти (вж. точка 4.2).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Лечението с Invirase трябва да се започне от лекар с опит в лечението на HIV инфекцията.

В комбинация с ритонавир

Препоръчителната доза Invirase е 1 000 mg (2 x 500 mg филмирани таблетки) два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно в комбинация с други антиретровирусни средства. При лечение на нелекувани дотогава пациенти, започващи лечение с Invirase/ритонавир, препоръчителната начална доза на Invirase е 500 mg (1 x 500 mg филмирана таблетка) два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно в комбинация с други антиретровирусни средства за първите 7 дни на лечение (вж. Кратката характеристика на продукта на INVIRASE 500 mg филмирани таблетки). След 7 дни, препоръчителната доза на Invirase е 1 000 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно в комбинация с други антиретровирусни средства. Пациентите, преминаващи на такава терапия веднага след лечение с друг протеазен инхибитор, приеман с ритонавир, или след схема на лечение, основана на не-нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза, с изключение на рилпивириин (вж. точка 4.5), без период на очистване, трябва обаче да започнат и да продължат Invirase в стандартната препоръчителна доза от 1 000 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно.

Бъбречно увреждане:

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Необходимо е внимание при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане:

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти, инфектирани с HIV, с леко чернодробно увреждане. Въз основа на ограничени данни изглежда не се налага коригиране на дозата при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Препоръчва се внимателно проследяване на безопасността (включително за признаци на сърдечна аритмия) и на вирусологичното повлияване поради повишена вариабилност на експозицията при тази популация. Invirase/ритонавир е противопоказан при пациенти с декомпенсирано чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 4.4).

Педиатрична популация:

Безопасността и активността на саквинавир, подсилен с ритонавир, при инфектирани с HIV пациенти под 2 години не са установени. При педиатрични пациенти на възраст ≥ 2 години не могат да се направят препоръки за доза, която да бъде едновременно ефективна и под прага на удължаване на QT и PR интервалите.

Възрастни над 60 години:

Опитът с Invirase при възрастни над 60 години е ограничен.

Начин на приложение

Invirase филмирани таблетки трябва да се поглъщат цели и да се приемат едновременно с ритонавир по време на хранене или след консумация на храна (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Invirase е противопоказан при пациенти с:

- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- декомпенсирано чернодробно заболяване (вж. точка 4.4)
- **вродено или документирано придобито удължаване на QT интервала**
- **електролитни нарушения, особено некоририрана хипокалиемия**
- **клинично значима брадикардия**
- **клинично значима сърдечна недостатъчност с намалена левокамерна фракция на изтласкване**
- **анамнеза за симптоматични аритмии**
- съпътстваща терапия с някои от следните лекарства, които могат да взаимодействат и да доведат до животозастрашаващи нежелани реакции (вж. точки 4.4, 4.5 и 4.8):
 - **лекарствени продукти, които удължават QT и/или PR интервала (вж. точки 4.4 и 4.5)**
 - мидазолам, приложен перорално (за внимателното използване при парентерално приложение на мидазолам, вж. точка 4.5), триазолам (възможност за продължителна или засилена седация, потискане на дишането)
 - симвастатин, ловастатин (повишен риск от миопатия, включително рабдомиолиза)
 - ерго-алкалоиди (напр. ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин и метилергоновин) (възможност от поява на остра токсичност на ерго-производните)
 - рифампицин (риск от тежка хепатоцелуларна токсичност) (вж. точки 4.4; 4.5 и 4.8).
 - кветиапин (риск от кома, вж. точка 4.5)
 - луразидон (възможност за сериозни и/или животозастрашаващи реакции, вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Съображения при започване на лечение с Invirase: Invirase не трябва да се прилага като единствен протеазен инхибитор. Invirase трябва да се дава само в комбинация с ритонавир (вж. точка 4.2). Не се препоръчва употребата на Invirase в комбинация с кобицистат, тъй като при тази комбинация не са установени препоръки за прилагане.

Пациентите трябва да знаят, че саквинавир не лекува HIV инфекцията и при тях могат да продължат проявите на заболявания, свързани с напреднал стадий на HIV инфекция, включително и опортюнистични инфекции.

На пациентите трябва да се каже също, че при тях могат да се появят нежелани реакции, свързани с лекарствата, прилагани в комбинираното лечение.

Нарушения в сърдечната проводимост и реполяризацията:

Наблюдавано е дозозависимо удължаване на QT и PR интервалите при здрави доброволци, получаващи Invirase, подсилен с ритонавир (вж. точка 5.1). **Поради това едновременната употреба на Invirase, подсилен с ритонавир, с други лекарствени продукти, удължаващи QT и/или PR интервала, е противопоказана (вж. точка 4.3).**

Тъй като степента на удължаване на QT и PR се увеличава с повишение на концентрациите на саквинавир, препоръчителната доза на Invirase, подсилен с ритонавир, не трябва да се надхвърля. Приложението на Invirase, подсилен с ритонавир, в доза от 2 000 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно не е изследвано по отношение на риска от удължаване на QT и не се препоръчва. Други лекарствени продукти, за които е известно, че повишават плазмената концентрация на Invirase, подсилен с ритонавир, трябва да се прилагат внимателно.

Жените и пациентите в старческа възраст може да бъдат по-чувствителни към ефектите върху QT и/или PR интервала, свързани с лекарството.

• **Клинично лечение:**

Трябва да се помисли за извършване на начални и проследяващи електрокардиограми след започване на лечението, напр. при пациенти, които приемат едновременно лекарства, за които е известно, че увеличават експозицията на саквинавир (вж. точка 4.5). При поява на признаци или симптоми, подозрителни за сърдечна аритмия, трябва да се извърши продължително проследяване на ЕКГ. Приложението на Invirase, подсилен с ритонавир, трябва да се преустанови, ако се докаже аритмия или при поява на удължаване на QT или PR интервала.

Пациенти, започващи лечение с Invirase, подсилен с ритонавир:

- Преди началото на лечението при всички пациенти трябва да се направи ЕКГ: пациенти с QT интервал > 450 msec не трябва да се лекуват с Invirase, подсилен с ритонавир. При пациенти с QT интервал < 450 msec се препоръчва извършване на ЕКГ по време на лечението.
- При нелекувани преди това пациенти, започващи лечение с Invirase/ритонавир 500/100 mg два пъти дневно през първите 7 дни от лечението, последвано от Invirase 1 000 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно след 7 дни и изходен QT интервал < 450 msec, се препоръчва извършване на ЕКГ след приблизително 10 дни от лечението.
- Пациенти, получили последващо увеличение на QT-интервала до > 480 msec или удължаване в сравнение с показателя преди лечението с > 20 msec, трябва да преустановят приема на Invirase, подсилен с ритонавир.

Пациенти, които са стабилни при лечение с Invirase, подсилен с ритонавир, и се нуждаят от едновременно приложение на лекарствени продукти с потенциал за увеличаване на експозицията на саквинавир, или пациенти, които приемат лекарствени продукти с потенциал да увеличават експозицията на саквинавир, и се нуждаят от едновременно приложение на Invirase, подсилен с ритонавир, когато няма алтернативна терапия и ползите надвишават рисковете:

- Преди началото на съпътстващото лечение трябва да се направи ЕКГ: пациенти с QT интервал > 450 msec не трябва да започват съпътстваща терапия (вж. точка 4.5).
- При пациенти с изходен QT интервал < 450 msec трябва да се извършва ЕКГ по време на лечението. При пациенти, показващи последващо увеличение на QT-интервала до > 480 msec или увеличение с > 20 msec след започване на съпътстващото лечение, лекарят трябва да използва най-доброто клинично решение за преустановяване на приложението или на Invirase, подсилен с ритонавир, или на съпътстващото лечение или и на двете.

• **Важна информация за пациента:**

Предписващите лекари трябва да се уверят, че пациентите са напълно информирани относно следната информация за сърдечната проводимост и отклоненията в реполяризацията:

- Пациентите, започващи лечение с Invirase, подсилен с ритонавир, трябва да са предупредени за аритмогенния риск, свързан с удължаването на QT и PR, и да им е казано да съобщават за всеки признак или симптом, подозрителни за сърдечна аритмия (напр. сърцебиене, синкоп, пресинкоп) на своя лекар.
- Лекарите трябва да попитат за известна фамилна анамнеза за внезапна смърт в млада възраст, тъй като това може да показва вродено удължаване на QT.
- Пациентите трябва да са уведомени колко важно е да не надхвърлят препоръчителната доза.
- На всеки пациент (или на всеки, който се грижи за пациент) трябва да се напомни да прочете листовката, поставена в опаковката на Invirase.

Чернодробно заболяване: Безопасността и ефикасността на саквинавир/ритонавир при пациенти със съпътстващи значителни чернодробни нарушения не е установена, поради това саквинавир/ритонавир трябва да се използва предпазливо при тази популация пациенти. Комбинацията Invirase/ритонавир е противопоказана при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване (вж. точка 4.3). Пациентите с хроничен хепатит В или С, лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия, са изложени на повишен риск от тежки и потенциално фатални чернодробни нежелани събития. В случай на едновременно антивирусно лечение за хепатит В или С, моля направете справка в съответната продуктова информация за тези лекарствени продукти.

Пациенти с предшестваща чернодробна дисфункция, включително и хроничен активен хепатит, имат повишена честота на отклонения в чернодробната функция по време на комбинирана антиретровирусна терапия и трябва да се мониторира в съответствие със стандартната практика. При наличие на данни за влошаване на чернодробното заболяване при такива пациенти трябва да се обмисли прекъсване или преустановяване на лечението.

Въз основа на ограничени данни изглежда не се налага коригиране на дозата при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Препоръчва се внимателно проследяване на безопасността (включително за признаци на сърдечна аритмия) и на вирусологичното повлияване поради повишена вариабилност на експозицията при тази популация (вж. точки 4.2 и 5.2). Има съобщения за обостряне на хронична чернодробна дисфункция, включително портална хипертония, при пациенти със съпътстващ хепатит В или хепатит С, цироза и други съпътстващи чернодробни нарушения.

Бъбречно увреждане: Бъбречният клирънс представлява незначителен път за елиминиране, като основният път на метаболизъм и излъчване на саквинавир е чернодробният. Поради това при лечение на пациенти с бъбречно увреждане не се налага начална корекция на дозата. Няма

проучвания обаче върху пациенти с тежко увредена бъбречна функция и лечението със саквинавир/ритонавир при такива пациенти следва да се провежда особено внимателно.

Пациенти с хронична диария или малабсорбция: Няма данни за подсилен саквинавир и съществува ограничена информация за безопасността и ефикасността на неусилен саквинавир при пациенти с хронична диария или малабсорбция. Не е известно дали пациенти с такива състояния могат да получават саквинавир в субтерапевтични нива.

Педиатрична популация: Безопасността и активността на саквинавир, подсилен с ритонавир, при инфектирани с HIV пациенти под 2 години не са установени. При педиатрични пациенти на възраст ≥ 2 години не могат да се направят препоръки за доза, която да бъде едновременно ефективна и под прага на удължаване на QT и PR интервалите. По тази причина не се препоръчва употребата при тази популация.

Възрастни над 60 години: Опитът с Invirase при възрастни над 60 години е ограничен. Пациентите в старческа възраст могат да са по-чувствителни към лекарствени ефекти върху QT и/или PR интервала.

Непоносимост към лактоза: Invirase 500 mg филмирани таблетки съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или синдром на глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Пациенти с хемофилия: Има съобщения за повишена честота на кървене, включително спонтанни кожни хематоми и хемартрози, при хемофилици тип А и В, лекувани с протеазни инхибитори. На някои пациенти е прилаган допълнително Фактор VIII. При повече от половината съобщени случаи лечението с протеазни инхибитори е продължило или започнало отново в случаите, когато е било прекъснато. Установена е причинно-следствена връзка, макар че механизмът на действие е неясен. Поради това пациентите с хемофилия трябва да бъдат предупредени за възможността от зачестяване на кървенето.

Тегло и метаболитни параметри: По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Остеонекроза: Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Синдром на имунно реактивиране: При пациенти, инфектирани с HIV, с тежък имуноен дефицит, при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) може да се появи възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни условни патогени и да предизвика сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено такива реакции са наблюдавани през първите няколко седмици или месеци от началото на КАРТ. Подходящи примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или фокални микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii*. Всички симптоми на възпаление трябва да се оценяват и, при необходимост, да се започне лечение.

Съобщава се също и за автоимунни заболявания (като напр. болестта на Graves и автоимунен хепатит), настъпващи в условията на имунно реактивиране. Съобщаваното време на поява обаче варира повече и те може да възникнат много месеци след започване на лечението.

СУРЗА4 взаимодействия: Саквинавир може да взаимодейства и да променя фармакокинетиката на други лекарства, които са субстрати на СУРЗА4 и/или Р-gp, и трябва да се прилага предпазливо. Обратно, други лекарства, които индуцират СУРЗА4, може също да понижат плазмените концентрации на саквинавир. Може да бъде показано проследяване на плазмената концентрация на саквинавир. Вижте таблица 1, точка 4.5 за лекарствата, за които се знае и/или които имат потенциал да взаимодействат със саквинавир, и специфичните препоръки.

Взаимодействие с ритонавир: Препоръчителните дози на Invirase и ритонавир са 1 000 mg Invirase плюс 100 mg ритонавир два пъти дневно. Доказано е, че прилагането на по-високи дози ритонавир е било свързано с повишена честота на нежеланите събития. Едновременното прилагане на саквинавир и ритонавир е довело до тежки нежелани събития, предимно диабетна кетоацидоза и чернодробни увреждания, особено при пациенти с предхождащо чернодробно заболяване.

Взаимодействие с типранавир: Едновременната употреба на подсилен саквинавир и типранавир, приложени заедно с ниска доза ритонавир в двойно подсилена схема на лечение, води до значително намаление на плазмените концентрации на саквинавир (вж. точка 4.5). Поради това, едновременното приложение на подсилен саквинавир и типранавир заедно с ниска доза ритонавир не се препоръчва.

Взаимодействие с инхибитори на HMG-CoA редуктазата: Трябва да се внимава, ако Invirase/ритонавир се прилагат едновременно с аторвастатин, който се метаболизира в по-малка степен от СУРЗА4. При това положение трябва да се обмисли приложение на намалена доза аторвастатин. Ако е показано лечение с инхибитор на HMG-CoA редуктазата, препоръчва се използването на правастатин или флувастатин при внимателно мониториране (вж. точка 4.5).

Перорални контрацептиви: Тъй като концентрацията на етинил естрадиол може да се намали при едновременно приложение с Invirase/ритонавир, трябва да се използват алтернативни или допълнителни контрацептивни мерки при приложение на перорални контрацептиви на базата на естрогени (вж. точка 4.5).

Глюкокортикоиди: Едновременното приложение на подсилен саквинавир и флутиказон или други глюкокортикоиди, които се метаболизират от СУРЗА4, не се препоръчва освен ако потенциалната полза от лечението надхвърля риска от системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Cushing и потискане на надбъбрека (вж. точка 4.5).

Взаимодействие с ефавиренц: Доказано е, че комбинирането на саквинавир и ритонавир с ефавиренц е свързано с повишен риск от чернодробна токсичност; трябва да се проследява чернодробната функция, когато саквинавир и ритонавир се прилагат едновременно с ефавиренц. По време на клиничните изпитвания при здрави доброволци или инфектирани с HIV пациенти не са отбелязани клинично значими промени в концентрацията на саквинавир или ефавиренц (вж. точка 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Повечето проучвания за взаимодействията на саквинавир са проведени с неусилен Invirase или неусилен саквинавир меки капсули. Ограничен брой клинични изпитвания са проведени с Invirase, подсилен с ритонавир, или със саквинавир меки капсули, подсилени с ритонавир.

Наблюденията от проучвания за лекарствените взаимодействия при приложение на неусилен саквинавир може да не са представителни за ефектите при лечение със саквинавир/ритонавир.

Освен това резултатите, получени със саквинавир меки капсули, може да нямат прогностична стойност за величината на тези взаимодействия с Invirase/ритонавир.

Метаболизмът на саквинавир се медира от цитохром P450, със специфичен изоензим CYP3A4, който осъществява 90 % от чернодробния метаболизъм. Освен това, проучванията *in vitro* показват, че саквинавир е субстрат и инхибитор на P-glycoprotein (P-gp). Поради това лекарствени продукти, които имат същия път на метаболизиране или изменят активността на CYP3A4 и/или на P-gp (вж. “Други потенциални взаимодействия”), могат да променят фармакокинетиката на саквинавир. Аналогично, саквинавир може също да промени фармакокинетиката на други лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4 или P-gp.

Ритонавир може да повлияе фармакокинетиката на други лекарствени продукти, защото е мощен инхибитор на CYP3A4 и P-gp. Поради това, когато саквинавир се прилага едновременно с ритонавир, трябва да се помисли за потенциалните ефекти на ритонавир върху другите лекарствени продукти (вж. Кратката характеристика на продукта на Norvir).

Въз основа на установеното дозо-зависимо удължаване на QT и PR интервалите при здрави доброволци, получаващи Invirase/ритонавир (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1), може да се появят адитивни ефекти на удължаване на QT и PR интервала. Поради това едновременната употреба на Invirase, подсилен с ритонавир, с други лекарствени продукти, които може да удължат QT и/или PR интервала, е противопоказана. Комбинирането на Invirase/ритонавир с лекарства, за които е известно, че увеличават експозицията на саквинавир, не се препоръчва и трябва да се избягва при наличие на алтернативни възможности за лечение. Ако едновременната употреба се счита за необходима, защото потенциалната полза за пациента надхвърля риска, се изисква особено внимание (вж. точка 4.4; за информация относно отделните лекарства вж. Таблица 1).

Таблица 1: Взаимодействия с други лекарствени продукти и препоръки за дозиране

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза на Invirase, използвана при проучването)	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременното прилагане
Антиретровирусни средства		
Нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ)		
- Залцитабин и/или Зидовудин	Няма завършени проучвания за фармакокинетичните взаимодействия. Употребата на неусилен саквинавир със залцитабин и/или зидовудин е проучена при възрастни. Абсорбцията, разпределението и елиминиранието на всяко едно от лекарствата не се променят, когато те се прилагат заедно. Взаимодействието със залцитабин е малко вероятно поради различните пътища на метаболизъм и екскреция. Съобщава се за 25 % намаление на AUC на зидовудин (200 mg през 8 часа) при комбиниране с ритонавир (300 mg през 6 часа). Фармакокинетиката на ритонавир не се променя.	Не се налага корекция на дозата
Диданозин 400 mg еднократна доза (саквинавир/ритонавир 1 600/100 mg веднъж дневно)	AUC на саквинавир ↓ 30 % C _{max} на саквинавир ↓ 25 % C _{min} на саквинавир ↔	Не се налага корекция на дозата
Тенофовир дизопростил фумарат 300 mg веднъж дневно (саквинавир/ритонавир 1 000/100 mg два пъти дневно)	AUC на саквинавир ↓ 1 % C _{max} на саквинавир ↓ 7 % C _{min} на саквинавир ↔	Не се налага корекция на дозата.
Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ)		
- Делавирдин (саквинавир/ритонавир)	Взаимодействието с Invirase/ритонавир не е проучено.	
- Делавирдин (неусилен саквинавир)	AUC на саквинавир ↑ 348 %. Данните относно безопасността при употребата на тази комбинация са ограничени и липсват данни за нейната ефикасност. При едно малко предварително проучване е наблюдавано повишение на хепатоцелуларните ензими при 13 % от лицата през първите няколко седмици на лечение с комбинацията делавирдин и саквинавир (6 % степен 3 или 4).	Хепатоцелуларните промени трябва да се проследяват често при предписване на тази комбинация

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза на Invirase, използвана при проучването)	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременното прилагане
- Ефавиренц 600 mg веднъж дневно (саквинавир/ритонавир 1 600/200 mg веднъж дневно, <u>или</u> саквинавир/ритонавир 1 000/100 mg два пъти дневно, <u>или</u> саквинавир/ритонавир 1 200/100 mg веднъж дневно)	Саквинавир ↔ Ефавиренц ↔	Не се налага корекция на дозата. Трябва да се проследява чернодробната функция (вж. точка 4.4).
- Рилпивирин		Преминаването директно от схема на лечение, съдържаща рилпивирин, към Invirase/ритонавир, както и съпътстваща употреба, са противопоказани поради потенциал за животозастрашаваща сърдечна аритмия (вж. точки 4.3 и 4.4).
- Невирапин (саквинавир/ритонавир)	Взаимодействието с Invirase/ритонавир не е изпитвано.	
- Невирапин (неусилен саквинавир)	AUC на саквинавир ↓ 24 % AUC на невирапин ↔	Не се налага корекция на дозата.
<i>HIV протеазни инхибитори (ПИ)</i>		
Атазанавир 300 mg веднъж дневно (саквинавир/ритонавир 1 600/100 mg веднъж дневно)	AUC на саквинавир ↑ 60 % C _{max} на саквинавир ↑ 42 % AUC на ритонавир ↑ 41 % C _{max} на ритонавир ↑ 34 % Атазанавир ↔ Няма клинични данни за комбинацията на саквинавир/ритонавир 1 000/100 mg два пъти дневно с атазанавир.	Противопоказан в комбинация с Invirase/ритонавир поради потенциал за животозастрашаваща сърдечна аритмия (вж. точки 4.3 и 4.4).
Фозампренавир 700 mg два пъти дневно (саквинавир/ритонавир 1 000/100 mg два пъти дневно)	AUC на саквинавир ↓ 15 % C _{max} на саквинавир ↓ 9 % C _{min} на саквинавир ↓ 24 % (остава над таргетния праг за ефективната терапия)	Не се налага корекция на дозата на Invirase/ритонавир.
- Индинавир (саквинавир/ритонавир)	Ниска доза ритонавир повишава концентрацията на индинавир.	Повишените концентрации на индинавир може да доведат до нефролитиоза.
- Индинавир 800 mg три пъти дневно (саквинавир 600-1200 mg еднократна доза)	AUC на саквинавир ↑ 4,6-7,2 пъти Индинавир ↔ Няма данни за безопасност и ефикасност на тази комбинация. Не са установени подходящи дози за комбинацията.	

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза на Invirase, използвана при проучването)	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременното прилагане
Лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно (саквинавир 1 000 mg два пъти дневно в комбинация с 2 или 3 НИОТ)	Саквинавир ↔ Ритонавир ↓ (ефективността му като подсилващо средство не се променя). Лопинавир ↔ (въз основа на сравнение по исторически данни с неусилен лопинавир).	Противопоказан в комбинация с Invirase/ритонавир поради потенциал за животозастрашаваща сърдечна аритмия (вж. точки 4.3 и 4.4).
- Нелфинавир 1 250 mg два пъти дневно (саквинавир/ритонавир 1 000/100 mg два пъти дневно)	AUC на саквинавир ↑ 13 % (90 % ДИ: 27↓ - 74↑) C _{max} на саквинавир ↑ 9 % (90 % ДИ: 27↓ - 61↑) AUC на нелфинавир ↓ 6 % (90 % ДИ: 28↓ - 22↑) C _{max} на нелфинавир ↓ 5 % (90 % ДИ: 23↓ - 16↑)	Комбинацията не се препоръчва.
Ритонавир 100 mg два пъти дневно (саквинавир 1 000 mg два пъти дневно)	Саквинавир ↑ Ритонавир ↔ При пациенти с HIV инфекция Invirase или саквинавир меки капсули в комбинация с ритонавир в дози от 1 000/100 mg два пъти дневно осигуряват системна експозиция на саквинавир за период над 24 часа, подобна или по-голяма от тази, постигната със саквинавир меки капсули 1 200 mg три пъти дневно (вж. точка 5.2).	Това е одобрената схема на комбинирано лечение. Не се препоръчва корекция на дозата.
Типранавир/ритонавир (саквинавир/ритонавир)	C _{min} на саквинавир ↓ 78 % Комбинирана терапия с двойно-подсилен протеазен инхибитор при HIV-положителни възрастни, които са били многократно лекувани.	Не се препоръчва едновременното прилагане на типранавир заедно с ниска доза ритонавир при саквинавир/ритонавир. Ако се счита, че комбинацията е необходима, настоятелно се препоръчва мониториране на плазмените нива на саквинавир (вж. точка 4.4)..
Инхибитор на сливането на HIV		
Енфувиртид (саквинавир/ритонавир 1 000/100 mg два пъти дневно)	Саквинавир ↔ Енфувиртид ↔ Не са отбелязани клинично значими взаимодействия.	Не се налага корекция на дозата.
HIV CCR5 антагонист		
Маравирук 100 mg два пъти дневно (саквинавир/ритонавир 1 000/100 mg два пъти дневно)	AUC ₁₂ на маравирук ↑ 8,77 C _{max} на маравирук: ↑ 3,78 Концентрациите на саквинавир/ритонавир не са измерени, не се очаква ефект.	Не се налага корекция на дозата на саквинавир/ритонавир. Дозата на маравирук трябва да се намали на 150 mg два пъти дневно като се проследява.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза на Invirase, използвана при проучването)	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременното прилагане
<i>Лекарствени продукти, съдържащи кобицистат</i>		
Кобицистат	Взаимодействието с Invirase/ритонавир не е изпитвано. Не се препоръчва употребата на кобицистат в комбинация със схеми, съдържащи ритонавир, поради сходният ефект на кобицистат и ритонавир върху СУРЗА.	Не се препоръчва едновременното прилагане на Invirase/ritonavir заедно с продукти, съдържащи кобицистат (вж. точка 4.4)..
<i>Други лекарствени продукти</i>		
<i>Алфа-1 адренорецепторни антагонисти</i>		
Алфузосин	Очаква се едновременното приложение на алфузосин и саквинавир/ритонавир да повиши плазмените нива на алфузосин.	Противопоказан в комбинация с Invirase/ритонавир поради възможно повишаване на концентрацията на алфузосин, което може да доведе до хипотония и потенциално животозастрашаваща сърдечна аритмия.
<i>Антиаритмични средства</i>		
Бепридил Лидокаин (системно приложен) Хинидин Хидрохинидин (саквинавир/ритонавир)	Концентрациите на бепридил, системно приложен лидокаин, хинидин или хидрохинидин може да се повишат, когато се прилагат едновременно с Invirase/ритонавир.	Противопоказан в комбинация с Invirase/ритонавир поради потенциал за животозастрашаваща сърдечна аритмия (вж. точки 4.3 и 4.4).
Амиодарон флекаинид пропафенон (саквинавир/ритонавир)	Концентрациите на амиодарон, флекаинид или пропафенон може да се повишат, когато се прилагат едновременно с Invirase/ритонавир.	Комбинацията със саквинавир/ритонавир е противопоказана поради възможността от животозастрашаваща сърдечна аритмия (вж. точка 4.3).
Дофетилид (саквинавир/ритонавир)	Въпреки че не са провеждани специфични проучвания, едновременното приложение на Invirase/ритонавир с лекарствени продукти, които се метаболизират предимно с помощта на СУРЗА4, може да доведе до повишени плазмени концентрации на тези лекарствени продукти.	Противопоказан в комбинация с Invirase/ритонавир поради потенциал за животозастрашаваща сърдечна аритмия (вж. точки 4.3 и 4.4).
Ибутилид Соталол (саквинавир/ритонавир)		Противопоказан в комбинация с Invirase/ритонавир поради потенциал за животозастрашаваща сърдечна аритмия (вж. точки 4.3 и 4.4).

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза на Invigase, използвана при проучването)	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременното прилагане
Антикоагуланти		
Варфарин (саквинавир/ритонавир)	Концентрациите на варфарин може да се повлияят, когато се прилага едновременно с Invigase/ритонавир.	Препоръчва се да се мониторира INR (международно нормализирано съотношение).
Антиконвулсанти		
- Карбамазепин фенобарбитал фенитоин (саквинавир/ритонавир)	Взаимодействието с Invigase/ритонавир не е изпитвано. Тези лекарствени продукти индуцират CYP3A4 и поради това могат да намалят концентрациите на саквинавир.	Да се прилагат с повишено внимание. Препоръчва се мониториране на концентрацията на саквинавир в плазмата (вж. точка 4.4).
Антидепресанти		
Трициклични антидепресанти (напр. амитриптилин, имипрамин, кломипрамин) (саквинавир/ритонавир)	Invigase/ритонавир може да повишат концентрациите на трицикличните антидепресанти.	Противопоказани в комбинация с Invigase/ритонавир поради потенциал за животозастрашаваща сърдечна аритмия (вж. точки 4.3 и 4.4).
Мапротилин	В метаболизма на мапротилин изглежда се включват изоензимите CYP2D6 и CYP 1A2 на цитохром P450. Свързан с удължаване на QT интервала.	Противопоказан в комбинация с Invigase/ритонавир поради потенциал за животозастрашаваща сърдечна аритмия (вж. точки 4.3 и 4.4).
- Нефазодон (саквинавир/ритонавир)	Взаимодействието със саквинавир/ритонавир не е оценявано. Нефазодон инхибира CYP3A4. Концентрациите на саквинавир може да се повишат.	Комбинацията не се препоръчва. Да се използва с повишено внимание поради възможни сърдечни аритмии. Препоръчва се проследяване за токсичност на саквинавир (вж. точка 4.4).
Тразодон (саквинавир/ритонавир)	Плазмените концентрации на тразодон може да се увеличат. След едновременно приложение на тразодон и ритонавир са наблюдавани нежелани събития – гадене, замаяване, хипотония и синкоп.	Противопоказан в комбинация с Invigase/ритонавир поради потенциал за животозастрашаваща сърдечна аритмия (вж. точки 4.3 и 4.4).
Антиподагрозни препарати		
Колхицин	Очаква се едновременното приложение на колхицин и саквинавир/ритонавир да повиши плазмените нива на колхицин вследствие на потискане на P-гр и/или CYP3A4 от протеазния инхибитор.	Поради възможно нарастване на колхицин – свързаната токсичност (невромускулни събития, включително рабдомиолиза), съпътстваща терапия със саквинавир/ритонавир не се препоръчва, особено при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане (вж. точка 4.4).

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза на Invirase, използвана при проучването)	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременното прилагане
Антихистамини		
Терфенадин Астемизол (саквинавир/ритонавир)	AUC на терфенадин ↑, което е свързано с удължаване на QTc интервалите. Възможно е подобно взаимодействие с астемизол.	Противопоказан в комбинация с Invirase/ритонавир поради потенциал за животозастрашаваща сърдечна аритмия (вж. точки 4.3 и 4.4).
Мизоластин (саквинавир/ритонавир)		Противопоказан в комбинация с Invirase/ритонавир поради потенциал за животозастрашаваща сърдечна аритмия (вж. точки 4.3 и 4.4).
Антиинфекциозни средства		
- Кларитромицин (саквинавир/ритонавир)	Взаимодействието с Invirase/ритонавир не е изпитвано. Кларитромицин е субстрат на CYP3A4 и е свързан с удължаване на QT.	Противопоказан в комбинация с Invirase/ритонавир поради потенциал за животозастрашаваща сърдечна аритмия (вж. точки 4.3 и 4.4).
- Кларитромицин 500 mg два пъти дневно (неусилен саквинавир 1 200 mg три пъти дневно)	AUC на саквинавир ↑ 177 % C _{max} на саквинавир ↑ 187 % AUC на кларитромицин ↑ 40 % C _{max} на кларитромицин ↑ 40 %	Противопоказан в комбинация с Invirase/ритонавир поради потенциал за животозастрашаваща сърдечна аритмия (вж. точки 4.3 и 4.4).
- Еритромицин (саквинавир/ритонавир)	Взаимодействието с Invirase/ритонавир не е изпитвано. Еритромицин е субстрат на CYP3A4 и е свързан с удължаване на QT.	Противопоказан в комбинация с Invirase/ритонавир поради потенциал за животозастрашаваща сърдечна аритмия (вж. точки 4.3 и 4.4).
Еритромицин 250 mg четири пъти дневно (неусилен саквинавир 1 200 mg три пъти дневно)	AUC на саквинавир ↑ 99 % C _{max} на саквинавир ↑ 106 %	Противопоказан в комбинация с Invirase/ритонавир поради потенциал за животозастрашаваща сърдечна аритмия (вж. точки 4.3 и 4.4).
Фузидова киселина (саквинавир/ритонавир)	Не е изследвано. Едновременното приложение на фузидова киселина и Invirase/ритонавир може да увеличи плазмената концентрация, както на фузидовата киселина, така и на саквинавир/ритонавир.	

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза на Invirase, използвана при проучването)	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременното прилагане
- Стрептограминови антибиотици (саквинавир/ритонавир)	Взаимодействието с Invirase/ритонавир не е изпитвано. Стрептограминовите антибиотици като квинупристин/далфопристин инхибират СУР3А4. Концентрациите на саквинавир може да се повишат.	Да се използва с повишено внимание поради възможни сърдечни аритмии. Препоръчва се проследяване за токсичност на саквинавир (вж. точка 4.4).
- Халофантрин Пентамидин Спарфлоксацин (саквинавир/ритонавир)		Противопоказан в комбинация с Invirase/ритонавир поради потенциал за животозастрашаваща сърдечна аритмия (вж. точки 4.3 и 4.4).
Антимикотици		
Кетоконазол 200 mg един път дневно (саквинавир/ритонавир 1 000/100 mg два пъти дневно)	AUC на саквинавир ↔ C _{max} на саквинавир ↔ AUC на ритонавир ↔ C _{max} на ритонавир ↔ AUC на кетоконазол ↑ 168 % (90 % ДИ 146 %-193 %) C _{max} на кетоконазол ↑ 45 % (90 % ДИ 32 %-59 %)	Не се налага корекция на дозата, когато саквинавир/ритонавир се комбинира с кетоконазол ≤ 200 mg дневно. Не се препоръчват високи дози кетоконазол (> 200 mg дневно).
- Итраконазол (саквинавир/ритонавир)	Взаимодействието с Invirase/ритонавир не е изпитвано.	
	Итраконазол е умерено мощен инхибитор на СУР3А4. Възможно е взаимодействие.	Да се използва с повишено внимание поради възможни сърдечни аритмии. Препоръчва се проследяване за токсичност на саквинавир (вж. точка 4.4).
Флуконазол/миконазол (саквинавир/ритонавир)	Взаимодействието с Invirase/ритонавир не е изпитвано. И двете лекарства са инхибитори на СУР3А4 и могат да повишат плазмените концентрации на саквинавир.	Да се използва с повишено внимание поради възможни сърдечни аритмии. Препоръчва се проследяване за токсичност на саквинавир (вж. точка 4.4).
Антимикобактериални средства		
Рифампицин 600 mg веднъж дневно (саквинавир/ритонавир 1 000/100 mg два пъти дневно)	При едно клинично изпитване 11 от 17 (65 %) здрави доброволци са развили тежка хепатоцелуларна токсичност с повишение на трансаминазите до > 20 пъти над горната граница на нормата след 1 до 5 дни на едновременно прилагане.	Рифампицин е противопоказан в комбинация с Invirase/ритонавир (вж. точка 4.3).

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза на Invirase, използвана при проучването)	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременното прилагане
<p>Рифабутин 150 mg веднъж дневно през 3 дни (саквинавир/ритонавир 1 000/100 mg два пъти дневно) при здрави доброволци</p>	<p>Саквинавир AUC₀₋₁₂ ↓ 13 % (90 % ДИ: 31↓ - 9↑) Саквинавир C_{max} ↓ 15 % (90 % ДИ: 32↓ - 7↑) Ритонавир AUC₀₋₁₂ ↔ (90 % ДИ: 10↓ - 9↑) Ритонавир C_{max} ↔ (90 % ДИ: 8↓ - 7↑)</p> <p>Активната част на рифабутин* AUC₀₋₇₂ ↑ 134 % (90 % ДИ 109 %-162 %) Активната част на рифабутин* C_{max} ↑ 130 % (90 % ДИ 98 %-167 %) Рифабутин AUC₀₋₇₂ ↑ 53 % (90 % ДИ 36 %-73 %) Рифабутин C_{max} ↑ 86 % (90 % ДИ 57 %-119 %)</p> <p>* Сумата от рифабутин + метаболита 25-О-дезацетил рифабутин.</p>	<p>За предотвратяване на възможно развитие на резистентност към рифабутин при пациенти, инфектирани едновременно с ТВ и HIV, препоръчителната доза рифабутин е 150 mg през ден или три пъти на седмица, като дозировката на саквинавир/ритонавир не се променя (1 000/100 mg два пъти дневно).</p> <p>Препоръчва се проследяване на неутропенията и нивата на чернодробните ензими, поради очаквано повишаване на експозицията на рифабутин.</p>
Антипсихотици		
Луразидон	Поради инхибиране на CYP3A от саквинавир/ритонавир се очаква концентрациите на луразидон да се повишат.	Едновременното приложение на Invirase и луразидон е противопоказано, тъй като то може да повиши токсичността, свързана с луразидон (вж. точка 4.3).
Кветиапин	Поради инхибиране на CYP3A от саквинавир/ритонавир се очаква да се увеличи концентрацията на кветиапин.	Съпътстващото приложение на Invirase и кветиапин е противопоказано, тъй като може да увеличи кветиапин-свързаната токсичност. Увеличените плазмени концентрации на кветиапин могат да доведат до кома (вж. точка 4.3).

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза на Invirase, използвана при проучването)	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременното прилагане
Пимозид (саквинавир/ритонавир)	Концентрациите на пимозид може да се повишат при едновременно прилагане с Invirase/ритонавир. Пимозид е субстрат на CYP3A4 и е свързан с удължаване на QT.	Противопоказан в комбинация с Invirase/ритонавир поради потенциал за животозастрашаваща сърдечна аритмия (вж. точки 4.3 и 4.4).
Клозапин Халоперидол Хлорпромазин Мезоридазин Фенотиазини Сертиндол Султоприд Тиоридазин Зипразидон (саквинавир/ритонавир)		Противопоказан в комбинация с Invirase/ритонавир поради потенциал за животозастрашаваща сърдечна аритмия (вж. точки 4.3 и 4.4).
Бензодиазепини		
Мидазолам 7,5 mg еднократна доза (перорално) (саквинавир/ритонавир 1 000/100 mg два пъти дневно)	AUC на мидазолам ↑ 12,4 пъти C _{max} на мидазолам ↑ 4,3 пъти Мидазолам t _{1/2} ↑ от 4,7 h до 14,9 h Няма данни за едновременна употреба на саквинавир, подсилен с ритонавир, и интравенозно приложение на мидазолам. Проучвания с други модулатори на CYP3A и i.v. мидазолам предполагат възможност за 3-4-кратно повишение на плазмените нива на мидазолам.	Едновременното прилагане на Invirase/ритонавир с перорално приложен мидазолам е противопоказано (вж. точка 4.3). При едновременно прилагане на Invirase с парентерално приложен мидазолам е необходимо да се подхожда с повишено внимание. Ако Invirase се прилага едновременно с парентерално приложен мидазолам, това трябва да се извърши в интензивно отделение (ИО) или в подобна обстановка, която осигурява стриктно клинично мониториране и подходящо лечение в случай на респираторна депресия и/или удължаване на седирането. Трябва да се обмисли коригиране на дозата, особено ако се прилага повече от еднократна доза мидазолам.
Алпразолам Клоразепат Диазепам Флуразепам (саквинавир/ритонавир)	Концентрациите на тези лекарствени продукти може да се повишат при едновременно прилагане с Invirase/ритонавир.	Необходимо е внимателно мониториране на пациентите за седативни ефекти. Може да се наложи намаление на дозата на бензодиазепините.
Триазолам (саквинавир/ритонавир)	Концентрациите на триазолам може да се повишат при едновременно прилагане с Invirase/ритонавир.	Комбинацията със саквинавир/ритонавир е противопоказана поради риск от възможно удължаване или засилване на седирането и респираторна депресия (вж. точка 4.3).

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза на Invirase, използвана при проучването)	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременното прилагане
Калциеви антагонисти		
Фелодипин, нифедипин, никардипин, дилтиазем, нимодипин, верапамил, амлодипин, низолдипин, израдипин (саквинавир/ритонавир)	Концентрациите на тези лекарствени продукти може да се повишат при едновременно прилагане с Invirase/ритонавир.	Препоръчва се повишено внимание и клинично мониториране на пациентите.
Кортикостероиди		
- Дексаметазон (саквинавир/ритонавир)	Взаимодействието с Invirase/ритонавир не е изпитвано.	Да се използва с повишено внимание. Препоръчва се проследяване на плазмената концентрация на саквинавир (вж. точка 4.4).
	Дексаметазон индуцира CYP3A4 и може да понижи концентрациите на саквинавир.	
Флутиказон пропионат 50 mcg четири пъти дневно, интраназално (ритонавир 100 mg два пъти дневно)	<p>Флутиказон пропионат ↑ Ендогенен кортизол ↓ 86 % (90 % ДИ 82 %-89 %) Може да се очакват по-изразени ефекти при инхалиране на флутиказон пропионат. Има съобщения за системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Cushing и потискане на надбъбрека при пациенти, получаващи ритонавир и инхалиран или интраназално приложен флутиказон пропионат; това може да се наблюдава и с други кортикостероиди, метаболитирани по P450 3A пътя, напр. будезонид.</p> <p>Ефектите на висока системна експозиция на флутиказон върху плазмените нива на ритонавир все още не са известни.</p>	<p>Едновременното прилагане на подсилен саквинавир и флутиказон пропионат и други кортикостероиди, метаболитирани по P450 3A пътя (напр. будезонид) не се препоръчва, освен ако потенциалната полза от лечението не надхвърля риска от системни кортикостероидни ефекти (вж. точка 4.4). Трябва да се обмисли намаление на дозата на глюкокортикостероида с внимателно проследяване на локалните и системните ефекти или преминаване към глюкокортикостероид, който не е субстрат на CYP3A4 (напр. беклометазон). В случай на преустановяване на глюкокортикостероидите може да се наложи прогресивно намаляване на дозата за по-продължителен период.</p>

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза на Invirase, използвана при проучването)	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременното прилагане
<i>Ендотелин рецепторен антагонист</i>		
Бозентан	Не е изследван. Едновременното приложение на бозентан и саквинавир/ритонавир може да повиши плазмените нива на бозентан и може да понижи плазмените нива на саквинавир/ритонавир.	Може да е необходимо коригиране на дозата на бозентан. Когато бозентан се прилага едновременно със саквинавир/ритонавир, трябва да се проследява поносимостта на пациента към бозентан. Препоръчва се също проследяване на HIV терапията на пациента.
<i>Лекарствени продукти, които са субстрати на Р-гликопротеин</i>		
<i>Дигиталисови гликозиди</i>		
Дигоксин 0,5 mg еднократна доза (саквинавир/ритонавир 1 000/100 mg два пъти дневно)	AUC ₀₋₇₂ на дигоксин ↑ 49 % C _{max} на дигоксин ↑ 27 % Нивата на дигоксин може да варират във времето. Може да се очаква голямо повишение на дигоксин, когато се въвежда саквинавир/ритонавир при пациенти, вече лекувани с дигоксин.	Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се прилагат едновременно Invirase/ритонавир и дигоксин. Серумната концентрация на дигоксин трябва да се мониторира и при необходимост, трябва да се обмисли намаление на дозата на дигоксин.
<i>Антагонисти на хистаминовите H₂-рецептори</i>		
- Ранитидин (саквинавир/ритонавир) - Ранитидин (неусилен саквинавир)	Взаимодействието с Invirase/ритонавир не е изпитвано. AUC на саквинавир ↑ 67 %.	Приема се, че това увеличение няма клинично значение. Не се препоръчва корекция на дозата на саквинавир.
<i>Инхибитори на HMG-CoA редуктазата</i>		
Правастатин Флувастатин (саквинавир/ритонавир)	Взаимодействието не е изпитвано. Метаболизмът на правастатин и флувастатин не зависи от CYP3A4. Не може да се изключи взаимодействие чрез ефекти върху транспортните протеини.	Взаимодействие не е известно. Ако няма алтернативно лечение, да се използва при внимателно наблюдение (вж. точка 4.4).
Симвастатин Ловастатин (саквинавир/ритонавир)	Симвастатин ↑↑ Ловастатин ↑↑ Плазмените концентрации силно зависят от CYP3A4 метаболизма.	Повишените концентрации на симвастатин и ловастатин са свързани с рабдомиолиза. Тези лекарствени продукти са противопоказани за употреба с Invirase/ритонавир (вж. точка 4.3).

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза на Invirase, използвана при проучването)	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременното прилагане
Аторвастатин (саквинавир/ритонавир)	Метаболизмът на аторвастатин зависи в по-малка степен от СYP3A4.	Когато се използва с Invirase/ритонавир, трябва да се прилага най-ниската възможна доза аторвастатин и пациентът трябва да се наблюдава внимателно за признаци/симптоми на миопатия (мускулна слабост, мускулна болка, повишение на плазмената креатинин киназа) (вж. точка 4.4).
Имуносупресори		
Такролимус	Такролимус е субстрат на СYP3A4 и на Р-гликопротеин. Очаква се едновременното приложение на такролимус и саквинавир/ритонавир да повиши плазмените нива на такролимус. Такролимус може да бъде свързан с torsades de pointes.	Противопоказан в комбинация с Invirase/ритонавир поради потенциал за животозастрашаваща сърдечна аритмия (вж. точки 4.3 и 4.4).
Циклоспорин Рапамицин (саквинавир/ритонавир)	Концентрациите на тези лекарствени продукти се повишават няколко пъти при едновременно прилагане с Invirase/ритонавир.	Необходимо е внимателно терапевтично лекарствено мониториране на тези имуносупресори при едновременно прилагане с Invirase/ритонавир.
Дългодействащи бета 2-адренергични агонисти		
Салметерол	Очаква се едновременното приложение на салметерол и саквинавир/ритонавир да повиши плазмените нива на салметерол.	Комбинацията не се препоръчва, тъй като може да доведе до повишен риск от сърдечно-съдови нежелани събития, свързани със салметерол, включително удължаване на QT, палпитации и синусова тахикардия (вж. точка 4.4).
Наркотични аналгетици		
Метадон 60-120 mg веднъж дневно (саквинавир/ритонавир 1 000/100 mg два пъти дневно)	AUC на метадон ↓ 19 % (90 % ДИ 9 % до 29 %) Никой от 12-те пациенти не е получил симптоми на отнемане.	Противопоказан в комбинация с Invirase/ритонавир поради потенциал за животозастрашаваща сърдечна аритмия (вж. точки 4.3 и 4.4)..

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза на Invirase, използвана при проучването)	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременното прилагане
Перорални контрацептиви		
Етинил естрадиол (саквинавир/ритонавир)	Концентрацията на етинил естрадиол може да се понижи при едновременно прилагане с Invirase/ритонавир.	При едновременното прилагане с перорални контрацептиви на базата на естрогени трябва да се използват алтернативни или допълнителни контрацептивни методи (вж. точка 4.4).
Инхибитори на фосфодиестераза тип 5 (ФДЕ5)		
- Силденафил (саквинавир/ритонавир)	Взаимодействието с Invirase/ритонавир не е изпитвано.	
- Силденафил 100 mg (еднократна доза) (неусилен саквинавир 1 200 mg три пъти дневно)	Саквинавир ↔ C _{max} на силденафил ↑ 140 % AUC на силденафил ↑ 210 % Силденафил е субстрат на CYP3A4.	- Противопоказан в комбинация с Invirase/ритонавир поради потенциал за животозастрашаваща сърдечна аритмия (вж. точки 4.3 и 4.4)..
Варденафил (саквинавир/ритонавир)	Концентрациите на варденафил може да се повишат при едновременно прилагане с Invirase/ритонавир.	Противопоказан в комбинация с Invirase/ритонавир поради потенциал за животозастрашаваща сърдечна аритмия (вж. точки 4.3 и 4.4).
Тадалафил (саквинавир/ритонавир)	Концентрациите на тадалафил може да се повишат при едновременно прилагане с Invirase/ритонавир.	Противопоказан в комбинация с Invirase/ритонавир поради потенциал за животозастрашаваща сърдечна аритмия (вж. точки 4.3 и 4.4).

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза на Invirase, използвана при проучването)	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременното прилагане
Инхибитори на протонната помпа		
Омепразол 40 mg веднъж дневно (саквинавир/ритонавир 1 000/100 mg два пъти дневно)	AUC на саквинавир ↑ 82 % (90 % ДИ 44-131 %) C _{max} на саквинавир ↑ 75 % (90 % ДИ 38-123 %) Ритонавир ↔	Комбинацията не се препоръчва.
Други инхибитори на протонната помпа (саквинавир/ритонавир 1 000/100 mg два пъти дневно)	Няма данни за едновременно прилагане на Invirase/ритонавир и други инхибитори на протонната помпа.	Комбинацията не се препоръчва.
Инхибитори на тирозин киназата		
Всички инхибитори на тирозин киназата с риск за удължаване на QT, например дазатиниб, сунитиниб	Взаимодействието с Invirase/ритонавир не е изпитвано.	Противопоказани в комбинация с Invirase/ритонавир поради потенциал за животозастрашаваща сърдечна аритмия (вж. точки 4.3 и 4.4).
Други		
Ергоалкалоиди (напр. ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин и метилергоновин) (саквинавир/ритонавир)	Invirase/ритонавир може да увеличат експозицията на ергоалкалоидите и по този начин да увеличат възможността за остра токсичност на ергоалкалоидите.	Съпътстваща употреба на Invirase/ритонавир и ергоалкалоиди е противопоказана (вж. точка 4.3).
- Сок от грейпфрут (саквинавир/ритонавир)	Взаимодействието с Invirase/ритонавир не е изпитвано.	
- Сок от грейпфрут (еднократна доза) (неусилен саквинавир)	Саквинавир ↑ 50 % (сок от грейпфрут с нормална концентрация) Саквинавир ↑ 100 % (сок от грейпфрут с двойна концентрация)	- Приема се, че това увеличение няма клинично значение. Не се изисква корекция на дозата.
- Капсули с чесън (саквинавир/ритонавир)	Взаимодействието с Invirase/ритонавир не е изпитвано.	
- Капсули с чесън (доза, приблизително еквивалентна на две скилидки чесън от 4 g дневно) (неусилен саквинавир 1 200 mg три пъти дневно)	AUC на саквинавир ↓ 51 % C _{trough} на саквинавир ↓ 49 % (8 часа след прилагането) C _{max} на саквинавир ↓ 54 %.	- Пациентите, лекувани със саквинавир, не трябва да приемат капсули с чесън поради риска от понижаване на плазмените концентрации и загуба на вирусологичния отговор и възможна резистентност към един или повече от компонентите на антиретровирусната схема на лечение.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза на Invirase, използвана при проучването)	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременното прилагане
- Жълт кантарион (саквинавир/ритонавир)	Взаимодействието с Invirase/ритонавир не е изпитвано.	
- Жълт кантарион (неусилен саквинавир)	Плазмените нива на неусилен саквинавир може да се понижат при едновременно прилагане с растителния препарат жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>). Това се дължи на индуциране на лекарство-метаболизиращи ензими и/или транспортни протеини от жълтия кантарион.	- Растителните препарати, съдържащи жълт кантарион, не трябва да се използват едновременно с Invirase. Ако пациентът вече приема жълт кантарион, приемът трябва да се преустанови, да се проверят вирусните нива и по възможност нивата на саквинавир. Нивата на саквинавир може да се повишат след спиране на жълтия кантарион и може да се наложи да се коригира дозата на саквинавир. Индуциращият ефект на жълтия кантарион може да персистира в продължение най-малко на 2 седмици след спирането на лечението.
<u>Други възможни взаимодействия</u> <u>Лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4</u>		
напр. дапсон, дизопирамид, хинин, фентанил и алфентанил	Въпреки че не са провеждани специфични проучвания, едновременното прилагане на Invirase/ритонавир с лекарствени продукти, които се метаболизират главно чрез CYP3A4 пътя, може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на тези лекарствени продукти.	Противопоказани в комбинация с Invirase/ритонавир поради потенциал за животозастрашаваща сърдечна аритмия (вж. точки 4.3 и 4.4).
<u>Гастроентерологични лекарствени продукти</u>		
Метоклопрамид	Не е известно доколко лекарствените продукти, които съкращават времето за преминаване през стомашно-чревния тракт, може да предизвикат понижаване на плазмените концентрации на саквинавир.	

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза на Invirase, използвана при проучването)	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременното прилагане
Цизаприд (саквинавир/ритонавир)	Въпреки че не са провеждани специфични проучвания, едновременното приложение на Invirase/ритонавир с лекарствени продукти, които се метаболизират предимно с помощта на CYP3A4, може да доведе до повишени плазмени концентрации на тези лекарствени продукти.	Противопоказан в комбинация с Invirase/ритонавир поради потенциал за животозастрашаваща сърдечна аритмия (вж. точки 4.3 и 4.4).
Дифеманил (саквинавир/ритонавир)		Противопоказан в комбинация с Invirase/ритонавир поради потенциал за животозастрашаваща сърдечна аритмия (вж. точки 4.3 и 4.4).
Вазодилататори (периферни)		
Винкамин i.v.		Противопоказан в комбинация с Invirase/ритонавир поради потенциал за животозастрашаваща сърдечна аритмия (вж. точки 4.3 и 4.4).

Легенда: ↓ намаление, ↑ увеличение, ↔ без промяна, ↑↑ изразено увеличение

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност: Експерименталните проучвания при животни не показват данни за пряко или непряко вредно въздействие на лекарството върху развитието на ембриона или фетуса, протичането на бременността, пери- и постнаталното развитие. Клиничният опит при бременни жени е ограничен: вродени малформации, дефекти при раждане и други увреждания (без вродени малформации) са наблюдавани рядко при бременни жени, които са получавали саквинавир в комбинация с други антиретровирусни средства. Независимо от това, за момента наличните данни са недостатъчни и не свидетелстват за специфични рискове за нероденото дете. Саквинавир трябва да бъде прилаган при бременни жени, само ако ползата за майката оправдава възможния риск за фетуса (вж. точка 5.3).

Кърмене: Няма лабораторни проучвания върху животни или при хора относно екскрецията на саквинавир в кърмата. Потенциалът за нежелани реакции към саквинавир при кърмени бебета не може да се определи и затова кърменето трябва да бъде прекратено преди приемане на саквинавир. Препоръчва се жени, инфектирани с HIV, да не кърмят, за да се избегне предаване на HIV на кърмачето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Invirase може да има слаб ефект върху способността за шофиране и работа с машини. Има съобщения за замаяност, умора и зрително увреждане по време на лечение с Invirase. Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

а. Резюме на профила на безопасност

Има ограничени данни от две клинични изпитвания, при които е проучена безопасността на саквинавир меки капсули (1 000 mg два пъти дневно), прилаган в комбинация с ниска доза ритонавир (100 mg два пъти дневно) в продължение на най-малко 48 седмици при 311 пациенти.

Следните нежелани събития с поне възможна връзка с приложението на саквинавир, подсилен с ритонавир (т.е. нежелани реакции), се съобщават най-често: гадене, диария, умора, повръщане, метеоризъм и коремна болка.

От всички съобщени нежелани събития, следните най-тежки (степен 3 и 4) са: анемия, захарен диабет, диария, гадене, повръщане и умора.

За изчерпателност по отношение препоръките за корекция на дозата и свързаните с лекарствата нежелани реакции на ритонавир и други лекарствени продукти, използвани в комбинация със саквинавир, лекарите трябва да направят справка в кратката характеристика на продукта на всеки от тези продукти.

б. Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции от две основни клинични изпитвания на саквинавир меки капсули (1 000 mg два пъти дневно), прилаган в комбинация с ниска доза ритонавир (100 mg два пъти дневно) в продължение на най-малко 48 седмици, са обобщени в Таблица 2. Включени са също и сериозните и несериозните нежелани реакции от постмаркетинговите спонтанни съобщения, при които не може да се изключи причинно-следствена връзка със саквинавир.

Нежеланите реакции са представени по системно-органната класификация по MedDRA. Групирането по честота по MedDRA е както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 2: Честота на нежеланите реакции и изразени лабораторни отклонения от клиничните изпитвания и постмаркетинговия опит при възрастни пациенти.

Телесна система	Нежелани реакции
Честота на реакцията	
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	
Много чести	Намален брой тромбоцити
Чести	Анемия, намален хемоглобин, намален брой лимфоцити, намален брой бели кръвни клетки
Нечести	Неутропения
<i>Нарушения на очите</i>	
Нечести	Зрително увреждане
<i>Нарушения на имунната система</i>	
Чести	Свръхчувствителност
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
Много чести	Повишен холестерол в кръвта, повишени триглицериди в кръвта
Чести	Захарен диабет, анорексия, повишен апетит
Нечести	Намален апетит
<i>Психични нарушения</i>	
Чести	Намалено либидо, нарушение на съня

<i>Телесна система</i>	Нежелани реакции
Честота на реакцията	
<i>Нарушения на нервната система</i>	
Чести	Парестезии, периферна невропатия, замайване, промяна на вкуса, главоболие
Нечести	Сънливост, гърчове
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	
Чести	Диспнея
<i>Стомашино-чревни нарушения</i>	
Много чести	Диария, гадене
Чести	Повръщане, раздуване на корема, коремна болка, болка в горните отдели на корема, запек, сухота в устата, диспепсия, оригване, метеоризъм, сухота на устните, редки изпражнения
Нечести	Панкреатит
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	
Много чести	Повишени стойности на аланин аминотрансферазите, повишени стойности на аспартат аминотрансферазите, повишени липопротеини с ниска плътност
Чести	Повишен билирубин в кръвта, повишена стойност на амилаза в кръвта
Нечести	Хепатит, жълтеница
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	
Чести	Повишен креатинин в кръвта
Нечести	Бъбречно увреждане
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
Чести	Алоpecia, сухота на кожата, екзема, липоатрофия, сърбеж, обрив
Нечести	Синдром на Stevens-Johnson, булезен дерматит
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	
Чести	Мускулни спазми
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
Чести	Астения, умора, увеличение на мастната тъкан, неразположение
Нечести	Разязвяване на лигавиците

в. Описание на избрани нежелани реакции

Метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

Има съобщения за повишена честота на кръвене, включително спонтанни кожни хематоми и хемартрози, при хемофилици тип А и В, лекувани с протеазни инхибитори (вж. точка 4.4).

Съобщава се за повишаване на СРК, миалгия, миозит и рядко за рабдомиолиза при лечение с протеазни инхибитори, особено в комбинация с нуклеозидни аналози. Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

При пациенти с HIV с тежък имуноен дефицит при започване на комбинираната антиретровирусна терапия (КАРТ) може да възникне възпалителна реакция или остатъчни

опортюнистични инфекции. Съобщава се също и за автоимунни заболявания (като напр. болестта на Graves и автоимунен хепатит). Съобщаваното време на поява обаче варира повече и тези събития може да възникнат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

г. Педиатрична популация

Има ограничени данни за безопасност от едно педиатрично клинично изпитване (NV20911, n=18), при което е изследвана безопасността на саквинавир твърди капсули (50 mg/kg два пъти дневно, без да се надхвърлят 1 000 mg два пъти дневно), прилаган в комбинация с ниска доза ритонавир разтвор за перорално приложение (3 mg/kg два пъти дневно за телесно тегло от 5 до <15 kg, 2,5 mg/kg два пъти дневно за телесно тегло от 15 до 40 kg и 100 mg два пъти дневно за телесно тегло >40 kg) при педиатрични пациенти на възраст от 4 месеца до 6 години.

Четирима пациенти в клиничното изпитване са получили пет нежелани събития, които се считат свързани с лечението от изпитването. Тези събития са повръщане (3 пациенти), коремна болка (1 пациент) и диария (1 пациент). В това клинично изпитване не са наблюдавани неочаквани нежелани събития.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Опитът с предозиране на саквинавир е ограничен. Острото или хронично предозиране на саквинавир при монотерапия не води до големи усложнения, но при комбиниране с други протеазни инхибитори са наблюдавани признаци и симптоми на предозиране като обща слабост, умора, диария, гадене, повръщане, косопад, сухота в устата, хипонатриемия, загуба на тегло и ортостатична хипотония. Няма специфичен антидот при предозиране на саквинавир. Лечението при предозиране на саквинавир трябва да се състои в общи поддържащи мерки, включващи проследяване на виталните показатели и ЕКГ и наблюдение на клиничното състояние на пациента. Ако е показано, може да се обмисли предотвратяване на по-нататъшната абсорбция. Тъй като саквинавир се свързва във висока степен с протеините, малко е вероятно диализата да допринесе значимо за елиминирането на активното вещество.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусно средство, АТС код: J05A E01

Механизъм на действие: HIV протеазата е основен ензим при вирусите, необходим за специфичното разцепване на вирусните gag и gag-pol полипротеини. Саквинавир селективно инхибира HIV протеазата, като по този начин предотвратява формирането на зрели инфекциозни вирусни частици.

Удължаване на QT и PR на електрокардиограмата: Ефектите на терапевтични (1000/100 mg два пъти дневно) и супратерапевтични (1 500/100 mg два пъти дневно) дози на Invigase/ритонавир върху QT интервала са оценявани при едно клинично изпитване с 4-кратно кръстосване, двойно сляпо, плацебо- и активно- контролирано (моксифлоксацин 400 mg) при здрави доброволци - мъже и жени на възраст от 18 до 55 години (N = 59). На ден 3 от приложението са извършени измервания на ЕКГ в продължение на 20 часа. Времева точка на ден 3 е избрана, тъй като фармакокинетичната експозиция е била максимална в този ден по

време на предшестващо фармакокинетично проучване с 14-дневно многократно прилагане. На ден 3 средните стойности на C_{max} са били приблизително 3 и 4 пъти по-високи съответно за терапевтичните и супратерапевтичните дози, в сравнение със средната C_{max} , наблюдавана в стационарно състояние с терапевтични дози, приложени при пациенти с HIV. На ден 3 горната граница на 95 % доверителен интервал на максималната средна разлика в коригирания QTcS спрямо изходното ниво преди прилагане (QT коригиран според конкретната сърдечна честота при изпитването), между групите на активното лекарство и на плацебо е > 10 msec в двете групи на лечение с Invirase, подсилен с ритонавир (вж. резултатите в таблица 3). Въпреки че супратерапевтичната доза на Invirase/ритонавир изглежда има по-голям ефект върху QT интервала от терапевтичната доза на Invirase/ритонавир, не е сигурно дали е наблюдаван максималният ефект за двете дози. В рамките с терапевтична и супратерапевтична доза съответно 11 % и 18 % от лицата имат QTcS между 450 и 480 msec. В клиничното изпитване не са наблюдавани удължаване на QT > 500 msec и torsade de pointes (вж. също точка 4.4).

Таблица 3: Максимален среден ddQTcS[†] (msec) на ден 3 при терапевтична доза на Invirase/ритонавир, супратерапевтична доза на Invirase/ритонавир и активна контрола моксифлоксацин при здрави доброволци в задълбоченото проучване върху QT интервала (TQT)

Лечение	Момент във времето след прилагане	Среден ddQTcS	Стандартна грешка	Горна граница на 95 % ДИ на ddQTcS
Invirase/ритонавир 1000/100 mg два пъти дневно	12 часа	18,86	1,91	22,01
Invirase/ритонавир 1500/100 mg два пъти дневно	20 часа	30,22	1,91	33,36
Моксифлоксацин [^]	4 часа	12,18	1,93	15,36

[†] Получена разлика между рамената на активно лечение и плацебо в коригирания QTcS спрямо изходното ниво преди прилагането

[^] 400 mg са прилагани само в ден 3

Забележка: QTcS в това клинично изпитване е QT/RR^{0,319} при мъже и QT/RR^{0,337} при жени, които са подобни на корекцията на Fridericia (QTcF = QT/RR^{0,333}).

В това клинично изпитване PR интервала от > 200 msec е наблюдаван също при 40 % и 47 % от лицата, които получават съответно Invirase/ритонавир 1000/100 mg два пъти дневно и 1 500/100 mg два пъти дневно на ден 3. PR интервали от > 200 msec са наблюдавани при 3 % от лицата в групата на активна контрола (моксифлоксацин) и при 5 % в групата на плацебо. Максималните средни промени в PR интервала по отношение на изходната стойност преди прилагането са 25 msec и 34 msec съответно в двете групи на лечение с Invirase, подсилен с ритонавир, 1 000/100 mg два пъти дневно и 1 500/100 mg два пъти дневно (вж. също точка 4.4).

Събития на синкоп/пресинкоп са настъпили с по-висока от очакваната честота и са наблюдавани по-често при лечение със саквинавир (11 от 13). Клиничното значение на тези находки от това проучване при здрави доброволци за приложението на Invirase/ритонавир при пациенти, инфектирани с HIV, не е ясно, но дози, надвишаващи Invirase/ритонавир 1 000/100 mg два пъти дневно, трябва да се избягват.

Ефектът от започване на лечението със схема на прилагане на Invirase/ритонавир 500/100 mg два пъти дневно в комбинация с 2 НИОТ през първите 7 дни от лечението, последвана от Invirase/ритонавир 1 000/100 mg два пъти дневно в комбинация с 2 НИОТ през следващите 7 дни върху коригирания QT интервал (QTc), ФК и вирусния товар е оценен в едно открито 2-седмично обсервационно проучване при 23 инфектирани с HIV-1, нелекувани преди това пациенти, които започват терапия с Invirase/ритонавир. ЕКГ и ФК измервания са правени в дни 3, 4, 7, 10 и 14 от лечението с модифицираната схема на лечение с Invirase/ритонавир.

Първичната променлива на изпитването е максималната промяна в QTcF от dense изходното ниво преди прилагането ($\Delta QTcF_{dense}$). Модифицираната схема на лечение с Invirase/ритонавир намалява средната максимална $\Delta QTcF_{dense}$ през първата седмица от лечението, в сравнение със същата стойност при здрави доброволци, получаващи стандартната схема на прилагане на Invirase/ритонавир на ден 3 в проучването TQT (Таблица 4), въз основа на кръстосано проучване за сравнение при различна популация. Само 2/21 (9%) от пациентите във всички дни на проучването са имали максималната промяна в QTcF от dense изходното ниво преди прилагането ≥ 30 ms след приложение на модифицираната схема на Invirase/ритонавир при нелекувана преди това популация пациенти, инфектирани с HIV-1; и максималната средна промяна в QTcF от dense изходното ниво преди прилагането е < 10 ms във всичките дни на проучването. Тези резултати показват, че проблемът с QTc намалява при модифицираната схема на прилагане на Invirase/ритонавир въз основа на кръстосано проучване за сравнение при различна популация (Таблица 4). Процентът на пациентите, при които се съобщава за удължаване на PR интервала > 200 ms в това проучване варира от 3/22 (14%) (ден 3) до 8/21 (38%) (ден 14).

След модифицираната схема на Invirase/ритонавир, експозицията на саквинавир през първата седмица достига максимум на ден 3 и намалява до най-ниската експозиция на ден 7 с ефекти на индукция на ритонавир, докато ФК показатели на саквинавир на ден 14 (след пълни дози на Invirase/ритонавир през втората седмица) се приближават до границата на историческите средни стойности на саквинавир в стационарно състояние при инфектирани с HIV-1 пациенти (Таблица 9). Средната C_{max} на Invirase при модифицираната схема на Invirase/ритонавир е приблизително с 53-83% по-ниска през всичките дни на проучването при инфектираните с HIV-1 пациенти, в сравнение със средната C_{max} , постигната при здрави доброволци на ден 3 в проучването TQT. Непрекъснато намаляване на HIV-РНК е наблюдавано при всички нелекувани преди това пациенти, получаващи модифицираната схема на прилагане на Invirase/ритонавир в продължение на 2-седмичния период на лечение, което показва супресия на вируса на HIV по време на проучването. Не е оценявана дългосрочната ефикасност при модифицираната схема.

Таблица 4: Обобщение на показателите на електрокардиограмата след приложение на модифицираната схема на Invirase/ритонавир при нелекувани преди това пациенти, инфектирани с HIV-1, които започват лечение с Invirase/ритонавир

Показател	Ден 3 500/100 mg (n=22)	Ден 4 500/100 mg (n=21)	Ден 7 500/100 mg (n=21)	Ден 10 1 000/100 mg (n=21)	Ден 14 1000/100 mg (n=21)	Проучване TQT Ден 3* (n=57)
Средна максимална $\Delta QTcF_{dense}$ ms (SD)	3,26 \pm 7,01	0,52 \pm 9,25	7,13 \pm 7,36	11,97 \pm 11,55	7,48 \pm 8,46	32,2 \pm 13,4
Пациенти с максимална $\Delta QTcF_{dense} \geq 30$ ms (%)	0	0	0	2/21 (9%)	0	29/57 (51%)

*Исторически данни от задълбоченото проучване върху QT интервала, проведено при здрави доброволци

Антивирусна активност *in vitro*: Саквинавир показва антивирусна активност срещу панел от лабораторни щамове и клинични изолати на HIV-1 с обичайни стойности на EC_{50} и EC_{90} съответно в граници на 1-10 nM и 5-50 nM без видима разлика между субтип В и нееднородни В щамове. Съответните коригирани серумни EC_{50} (50 % човешки серум) варират от 25-250 nM. Клиничните изолати от HIV-2 показват стойности на EC_{50} в границите на 0,3-2,4 nM.

Резистентност

Антивирусна активност според изходния генотип и фенотип:

Генотипните и фенотипни клинични извадки (cut-offs), прогнозиращи клиничната ефикасност на саквинавир, подсилен с ритонавир, са получени от ретроспективни анализи на клинични изпитвания RESIST 1 и 2 и от анализ на голяма болнична кохорта (Marcelin et al 2007).

При саквинавир е доказано, че изходният фенотип (чувствителността се променя по отношение на референта, PhenoSense Assay) е прогностичен фактор за вирусологичния резултат. За пръв път е наблюдавано намаляване на вирусологичния отговор, когато промяната надхвърля 2,3 пъти, а вирусологична полза не се наблюдава при промяна над 12 пъти.

Marcelin et al (2007) са идентифицирали девет протеазни кодони (L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M), които са свързани с намаляване на вирусологичния отговор към саквинавир/ритонавир (1000/100 mg два пъти дневно) при 138 пациенти, нелекувани със саквинавир. Наличието на 3 или повече мутации е свързано с намален отговор към саквинавир/ритонавир. Връзката между броя на тези мутации, свързани с резистентност към саквинавир, и вирусологичния отговор е потвърдена при независимо клинично изпитване (RESIST 1 и 2), включващо популация пациенти, лекувани с две или повече антиретровирусни схеми, включително 54 % от пациентите, които са получавали преди това саквинавир ($p = 0,0133$, вж. Таблица 5). Мутацията G48V, идентифицирана преди това *in vitro* като сигнатурна мутация на саквинавир, присъства на изходно ниво във вирусите от трима пациенти, като никой от тях не се е повлиял от терапията

Таблица 5: Вирусологичен отговор към саквинавир/ритонавир, стратифициран по брой на изходните мутации, свързани с резистентност към саквинавир

Брой на мутациите, свързани с резистентност към саквинавир на изходно ниво*	Marcelin et al (2007) Популация, нелекувана със SQV		RESIST 1 & 2 Популация, нелекувана/лекувана със SQV	
	N = 138	Промяна в изходното ниво на плазмената HIV-1 РНК на седмица 12-20	N=114	Промяна в изходното ниво на плазмената HIV-1 РНК на седмица 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

* Мутации в скората на мутиране на саквинавир: L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M

Клинични резултати от изпитвания при лечението на нелекувани преди това и лекувани пациенти

В проучването MaxStim 1 безопасността и ефикасността на саквинавир меки капсули/ритонавир 1 000/100 mg два пъти дневно плюс 2 НИОТ/ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ) са били сравнявани с индинавир/ритонавир 800/100 mg два пъти дневно плюс 2 НИОТ/ННИОТ при повече от 300 индивиди (нелекувани и лекувани дотогава с протеазен инхибитор). Комбинацията от саквинавир и ритонавир е показала по-добра вирусологична активност в сравнение с групата с индинавир и ритонавир, когато смяната на определеното лечение е била считана за вирусологичен неуспех.

В проучването MaxCmin2 безопасността и ефикасността на саквинавир меки капсули/ритонавир 1 000/100 mg два пъти дневно плюс 2 НИОТ/ННИОТ са били сравнявани с лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно плюс 2 НИОТ/ННИОТ при 324 индивиди (нелекувани и лекувани дотогава с протеазен инхибитор). Никой от индивидите в групата с лопинавир/ритонавир не е бил лекуван с лопинавир преди рандомизирането, докато 16 лица от групата със саквинавир/ритонавир са били експонирани на саквинавир преди това.

Таблица 6: Демографски характеристики на участниците в MaxCmin1 и MaxCmin2[†]

	MaxCmin1 SQV/r N=148	IDV/r N=158	MaxCmin2 SQV/r N=161	LPV/r N=163
Пол				
Мъже	82%	74%	81%	76%
Раса (Бели/Чернокожи/Азиатци) %	86/9/1	82/12/4	75/19/1	74/19/2
Възраст, медиана, години)	39	40	40	40
CDC Категория C (%)	32%	28%	32%	31%
Нелекувани с антиретровирусни лекарства (%)	28%	22%	31%	34%
Нелекувани с ПИ (%)	41%	38%	48%	48%
Медиана на изходната HIV-1 РНК, log ₁₀ копия/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)
Медиана на изходния брой на CD4 ⁺ клетките, клетки/mm ³ (IQR)	272 (135-420)	280 (139-453)	241 (86-400)	239 (95-420)

[†] данни от доклада на клиничното изпитване

Таблица 7: Резултати на 48-ма седмица от MaxCmin1 и MaxCmin2[†]

Резултати	MaxCmin1		MaxCmin2	
	SQV/r	IDV/r	SQV/r	LPV/r
Започнали назначеното лечение, n (%)	148 (94%)	158 (99%)	161 (94%)	163 (98%)
Преустановили назначеното лечение, n (%)	40 (27%)	64 (41%)	48 (30%)	23 (14%)
	P = 0,01		P=0,001	
Вирусологичен неуспех ИТТ/е*#	36/148 (24%)	41/158 (26%)	53/161 (33%)	29/163 (18%)
	P = 0,76		P = 0,002	
Процент с VL < 50 копия/ml на 48-ма седмица, ИТТ/е#	97/144 (67%)	106/154 (69%)	90/158 (57%)	106/162 (65%)
	P >0,05 [‡]		P=0,12	
Процент с VL < 50 копия/ml на 48-ма седмица, Лекуващи се	82/104 (79%)	73/93 (78%)	84/113 (74%)	97/138 (70%)
	P > 0,05 [‡]		P = 0,48	
Медиана на повишаване на броя на CD4 клетките на 48-ма седмица (клетки/mm ³)	85	73	110	106

* За двете клинични изпитвания: За пациенти, започващи изпитването с VL < 200 копия/ml, VF се определя като ≥ 200 копия/ml. MaxCmin1: За тези, започващи с VL ≥ 200 копия/ml, VF се определя като всяко увеличение $\geq 0,5$ logs и/или VL $\geq 50\,000$ копия/ml на 4-та седмица, $\geq 5\,000$ копия/ml на 12-та седмица, или ≥ 200 копия/ml на 24-та седмица или след това. MaxCmin2: всяко повишение $\geq 0,5$ log при дадено посещение; $\leq 0,5$ log намаление, ако VL ≥ 200 копия/ml на 4-та седмица; $\leq 1,0$ log намаление от изходното ниво, ако VL ≥ 200 копия/ml на 12-та седмица; и VL ≥ 200 копия/ml на 24-та седмица.

ИТТ/е = Намерение за лекуване/експонирани

† Данни от доклада на клиничното изпитване

‡ Данни от публикация за MaxCmin1

Клинични резултати от педиатрични проучвания

Фармакокинетиката, безопасността и активността на саквинавир са оценени в едно открито, многоцентрово проучване при 18 деца на възраст от 4 месеца до 6 години, при което саквинавир (50 mg/kg два пъти дневно до дозата за възрастни от 1000 mg два пъти дневно) е прилаган в комбинация с ритонавир перорален разтвор (3 mg/kg два пъти дневно за телесно тегло от 5 до <15 kg, 2,5 mg/kg два пъти дневно за телесно тегло от 15 до 40 kg и 100 mg два пъти дневно за телесно тегло >40 kg) плюс ≥ 2 основни антиретровирусни лекарства. Кърмачетата и малките деца са разделени в 2 групи: Група А “Група малка възраст” на възраст от 4 месеца до 2 години (n=5) и Група В “Група голяма възраст” деца на възраст от 2 до 6 години (n=13).

В „Групата голяма възраст“, броят на пациентите с вирусно натоварване <400 копия/mL на седмица 48 е 11 от 13. Броят на пациентите с вирусно натоварване <50 копия/mL е 9 от 13 за същия период. Броят на CD4 лимфоцитите (изразен като среден процент на CD4), се увеличава със средно 2,97% за същия 48-седмичен период. Мащабът на проучването е твърде малък, за да позволява да се направят заключения за клиничната полза.

5.2 Фармакокинетични свойства

Като цяло, саквинавир напълно се метаболизира от CYP3A4. Ритонавир инхибира метаболизма на саквинавир и по този начин повишава (“подсилва”) плазмените нива на саквинавир.

Абсорбция: При HIV инфектирани възрастни пациенти Invirase в комбинация с ритонавир в дози 1 000/100 mg два пъти дневно осигуряват системна експозиция на саквинавир за 24 часа, подобна или по-голяма от тази, постигната със саквинавир меки капсули 1200 mg три пъти дневно (вж. Таблица 8). Фармакокинетиката на саквинавир е стабилна при продължително лечение.

Таблица 8: Средни (% CV) стойности на AUC и C_{max} и C_{min} на саквинавир при пациенти след многократно прилагане на Invirase, саквинавир меки капсули, Invirase/ритонавир и саквинавир меки капсули/ритонавир

Лечение	N	AUC _τ (ng.h/ml)	AUC ₀₋₂₄ (ng.h/ml) [†]	C _{max} (ng/ml)	C _{min} (ng/ml)
Invirase (твърди капсули) 600 mg 3 пъти дневно	10	866 (62)	2 598	197 (75)	75 (82)
саквинавир меки капсули 1 200 mg 3 пъти дневно	31	7 249 (85)	21 747	2 181 (74)	216 (84)
Invirase (таблетки) 1 000 mg два пъти дневно плюс ритонавир 100 mg два пъти дневно* (на гладно)	22	10 320 (2 530-30 327)	20 640	1509 (355-4 101)	313 (70-1 725) ^{††}
Invirase (таблетки) 1 000 mg два пъти дневно плюс ритонавир 100 mg два пъти дневно* (храна, богата на мазнини)	22	34 926 (11 826-105 992)	69 852	5208 (1 536-14 369)	1 179 (334-5 176) ^{††}

τ = интервал на дозиране, т.е. 8 часа при приложение три пъти дневно и 12 часа при приложение два пъти дневно

C_{min} = наблюдаваната плазмена концентрация в края на интервала на дозиране

* резултатите са средно геометрични (min - max)

[†] получено при схема на прилагане три или два пъти дневно

^{††} най-ниски стойности на C

При 8 здрави доброволци, получили еднократна доза от 600 mg Invirase (3 x 200 mg твърди капсули) след обилна закуска, средната стойност на абсолютната бионаличност е била 4 % (CV 73 %, диапазон: 1 % до 9 %). Предполага се, че ниската бионаличност се дължи на комбинацията от непълна абсорбция и екстензивен метаболизъм при първо преминаване през черния дроб. Доказано е, че значението на стомашното pH за чувствителното повишаване на бионаличността при приемане на лекарството с храна, е незначително. При хората абсолютната бионаличност на саквинавир в комбинация с ритонавир не е установена.

Биоеквивалентността на Invirase твърди капсули и филмирани таблетки в комбинация с ритонавир е доказана при приемане след храна.

Ефективната терапия при нелекувани пациенти се свързва с C_{min} приблизително 50 ng/ml и AUC₀₋₂₄ около 20 000 ng.h/ml. Ефективната терапия при лекувани пациенти се свързва с C_{min} приблизително 100 ng/ml и AUC₀₋₂₄ около 20 000 ng.h/ml.

При нелекувани преди това пациенти, инфектирани с HIV-1, които започват лечение с Invirase/ритонавир с модифицирана схема на прилагане при доза на Invirase 500 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно през първите 7 дни от лечението и повишаване на дозата на Invirase до 1 000 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно през

следващите 7 дни, системната експозиция на саквинавир обикновено се доближава или надхвърля границата на историческите стойности в стационарно състояние със стандартната схема на прилагане на Invirase/ритонавир 1000 mg/100 mg два пъти дневно през дните на проучването (вж. Таблици 9 и 8).

Таблица 9: Средни (CV%) ФК показатели след прилагане на модифицираната схема на Invirase/ритонавир при нелекувани преди това пациенти, инфектирани с HIV-1, които започват лечение с Invirase/ритонавир

Показател	Ден 3 500/100 mg (n=22)	Ден 4 500/100 mg (n=21)	Ден 7 500/100 mg (n=21)	Ден 10 1 000/100 mg (n=21)	Ден 14 1 000/100 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)

Проучвания *in vitro* са показали, че саквинавир е субстрат за Р-гликопротеин (P-gp).

Влияние на храната: В едно кръстосано проучване при 22 пациенти, инфектирани с HIV, лекувани с Invirase/ритонавир 1 000 mg/100 mg два пъти дневно и получавали три последователни дози на гладно или след консумация на висококалорийна храна, съдържаща голямо количество мазнини (46 g мазнини, 1 091 Kcal), стойностите на AUC₀₋₁₂, C_{max} и C_{trough} на саквинавир при приложение на гладно са били около 70 процента по-ниски отколкото след консумация на храна, богата на мазнини. Всички пациенти с изключение на един са постигнали стойности на C_{trough} на саквинавир над терапевтичния праг (100 ng/ml) при приложение на гладно. Няма клинично значими разлики във фармакокинетичния профил на ритонавир на гладно и след консумация на храна, но стойности на C_{trough} на ритонавир (средно геометрично 245 спрямо 348 ng/ml) са били по-ниски на гладно в сравнение с приложението с храна. Invirase/ритонавир трябва да се прилага по време на хранене или след консумация на храна.

Разпределение при възрастни: Саквинавир се разпределя добре в тъканите. Средният стационарен обем на разпределение след интравенозно приложение на 12 mg саквинавир е 700 l (CV 39 %). Установено е, че саквинавир в концентрация до 30 µg/ml се свързва с плазмените протеини приблизително в 97 %. При двама пациенти, получавали 600 mg Invirase три пъти дневно, концентрациите на саквинавир в цереброспинална течност са били незначителни в сравнение с концентрациите в съответни проби плазма.

Биотрансформация и елиминиране при възрастни: Проучванията *in vitro* с човешки чернодробни микрозомни показват, че метаболизмът на саквинавир се медуира от цитохром P450 със специфичен изоензим, CYP3A4, отговорен за над 90 % от чернодробния метаболизъм. Според резултатите от проучванията *in vitro* саквинавир се метаболизира бързо до редица моно- и дихидроксилирани неактивни съединения. При проучване върху баланса на масата с 600 mg белязан 14C-саквинавир (n = 8), 88 % и 1 % от перорално приложения радиоактивен продукт е изолиран съответно във фекалиите и урината до 4 дни след приложението. На други четирима доброволци е приложена интравенозно доза от 10,5 mg белязан 14C-саквинавир, като от фекалиите и урината са изолирани съответно 81 % и 3 % от интравенозно приложената радиоактивна доза до 4 дни след приложението. След перорално приложение 13 % от циркулиращия в плазмата саквинавир се открива като непроменено съединение, а останалата част - под формата на метаболити. След интравенозно приложение 66 % от циркулиращия саквинавир се открива като непроменено съединение, а останалата част - под формата на метаболити, което предполага, че саквинавир е подложен на екстензивен метаболизъм на първо преминаване през черния дроб. Опитите *in vitro* показват, че чернодробният метаболизъм на саквинавир се насища при концентрации над 2 µg/ml.

Системният клирънс на саквинавир е висок, 1,14 l/h/kg (CV 12 %), малко над чернодробния плазмен ток и постоянен след интравенозно приложение на 6,36 и 72 mg. Средното време на престой на саквинавир е 7 часа (n = 8).

Специални популации

Ефект на пола при лечение с Invirase/ритонавир: Наблюдавана е полова разлика, като жените показват по-голяма експозиция от мъжете (AUC е средно с 56 % по-висока, а C_{max} е средно с 26 % по-висока) при проучване за биеквивалентност, сравняващо Invirase 500 mg филмирани таблетки с Invirase 200 mg твърди капсули в комбинация с ритонавир. При това проучване няма данни, които да позволят обяснение на половата разлика с възрастта и телесното тегло. Ограничените данни от контролираните клинични изпитвания с одобрената схема на прилагане не показват значителна разлика в профила на ефикасност и безопасност между мъжете и жените.

Пациенти с чернодробно увреждане: Ефектът на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката в стационарно състояние на саквинавир/ритонавир (1000 mg/100 mg два пъти дневно за 14 дни) е изследван при 7 пациенти, инфектирани с HIV, с умерено чернодробно увреждане (точки по Child Pugh степен Б 7 до 9). Проучването включва контролна група от 7 пациенти, инфектирани с HIV, с нормална чернодробна функция, съответстващи на пациентите с чернодробно увреждане по възраст, пол, тегло и употреба на тютюн. Средните стойности (% коефициент на вариация в скоби) за AUC_{0-12} и C_{max} на саквинавир са 24,3 (102 %) микрограма·час/ml и съответно 3,6 (83 %) микрограма/ml при пациентите, инфектирани с HIV, с умерено чернодробно увреждане. Съответните стойности в контролната група са 28,5 (71 %) микрограма час/ml и 4,3 (68 %) микрограма/ml. Геометричното средно съотношение (съотношението на фармакокинетичните параметри при пациентите с чернодробно увреждане към пациентите с нормална чернодробна функция) (90 % доверителен интервал) е 0,7 (0,3 до 1,6) за AUC_{0-12} и C_{max} , което показва приблизително 30 % намаление на фармакокинетичната експозиция при пациентите с умерено чернодробно увреждане. Резултатите се базират на общите концентрации (на свързаното и несвързаното с протеините вещество). Не са оценявани концентрациите на несвързаното вещество в стационарно състояние. Въз основа на ограничени данни изглежда не се налага коригиране на дозата при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Препоръчва се внимателно проследяване на безопасността (включително за признаци на сърдечна аритмия) и на вирусологичното повлияване поради повишена вариабилност на експозицията при тази популация (вж. точки 4.2 и 4.4).

Педиатрични пациенти: Налична е информация за фармакокинетиката в стационарно състояние при HIV-инфектирани педиатрични пациенти от проучване NV20911. В това проучване 5 пациенти са <2 години, а 13 са между 2 до <6 години и са получили 50 mg/kg саквинавир два пъти дневно (не повече от 1 000 mg два пъти дневно), подсилен с ритонавир в доза 3 mg/kg за пациенти с телесно тегло, вариращо от 5 до <15 kg или 2,5 mg/kg за пациенти с телесно тегло от 15 до 40 kg (не повече от 100 mg два пъти дневно). Шестнадесет от 18 деца не са могли да погълнат твърдите капсули Invirase и са приели лекарството чрез отваряне на капсулите и разбъркване на съдържанието с различни носители. Фармакокинетичните показатели за експозицията за „Групата голяма възраст“ са показани в Таблица 10 по-долу. Резултатите от „Групата малка възраст“ не са представени, тъй като данните са ограничени, поради малкия размер на групата.

Таблица 10: Фармакокинетични показатели на саквинавир в стационарно състояние при HIV-инфектирани педиатрични пациенти

			Средни \pm SD (%CV) Фармакокинетични показатели на Саквинавир*		
Проучване	Възрастова Група (Години)	N	AUC _{0-12h} (ng•h/mL)	C _{trough} (ng/mL)	C _{max} (ng/mL)
NV20 911	2 до < 6 години	13	38 000 \pm 18 100 (48%)	1 860 \pm 1060 (57%)	5 570 \pm 2 780 (50%)

* Всички показатели са коригирани спрямо доза 50 mg/kg

Експозицията на саквинавир в стационарно състояние, наблюдавана при педиатричните клинични изпитвания, е значително по-висока от историческите данни при възрастни, при които е наблюдавано зависимо от дозата и експозицията удължаване на QTc и PR (вж. точка 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра и хронична токсичност: Саквинавир е показал добра поносимост при проучвания за остра и хронична токсичност при перорално приложение при мишки, плъхове, кучета и маймуни мармозети.

Мутагенност: Проучванията за мутагенност и генотоксичност със и без метаболитно активиране, където е подходящо, показват, че саквинавир няма мутагенна активност *in vitro* при бактерии (тест на Ames) или клетки на бозайници (тест с бял дроб на китайски хамстер V79/HPRT). Саквинавир не индуцира хромозомно увреждане *in vivo* при микронуклеус тест на мишки или *in vitro* на човешки лимфоцити от периферна кръв и не индуцира първично увреждане на ДНК *in vitro* в теста за непланирана ДНК синтеза.

Карциногенност: Няма данни за карциногенно действие след приложение на саквинавир мезилат в продължение на 96 до 104 седмици при плъхове и мишки. Плазмената експозиция (стойности на AUC) при плъхове (максимална доза 1 000 mg/kg/ден) и при мишки (максимална доза 2 500 mg/kg/ден) е по-ниска отколкото очакваната плазмена експозиция, получена при хора при препоръчителната клинична доза Invirase, подсилен с ритонавир.

Репродуктивна токсичност: Фертилитетът, пери- и постнаталното развитие не са се повлияли и не са наблюдавани ембриотоксични/тератогенни ефекти при плъхове или зайци при плазмена експозиция по-ниска от тази, получена при хора при препоръчителната клинична доза Invirase, подсилен с ритонавир. Проучванията върху разпределението при тези видове показват, че преминаването на саквинавир през плацентата е слабо (под 5 % от плазмените концентрации на майката).

Фармакологични проучвания за безопасност: Преносът през клониран човешки сърдечен калиев канал (hERG) се инхибира в 75% при концентрация на саквинавир от 30µM. Саквинавир инхибира потока през hERG и през L-тип Ca⁺⁺ йонните канали съответно с IC₅₀ от 4,7 и 6,3 µM. При едно проучване на разпределението в миокарда при плъхове е наблюдавано приблизително 2-кратно кумулиране на саквинавир в сърцето в сравнение с плазмата след едновременно приложение на саквинавир и ритонавир. Клиничното значение на тези предклинични резултати не е известно, но при хора са наблюдавани отклонения в сърдечната проводимост и реполяризацията при комбинирана терапия със саквинавир и ритонавир (вж. точка 4.4 и 5.1).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза,
Кроскармелоза натрий,
Повидон,
Лактоза (монохидрат),
Магнезиев стеарат.

Обвивка на таблетката:

Хипромелоза,
Титанов диоксид (E 171),
Талк,
Глицерол триацетат,
Железен окис жълт и червен (E 172).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Пластмасови бутилки (HDPE), съдържащи 120 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/026/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 04 октомври 1996 г.

Дата на последно подновяване: 04 октомври 2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата.
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ НА КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Invirase 500 mg филмирани таблетки
Саквинавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg саквинавир като саквинавир мезилат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и лактоза (монохидрат) 38,5 mg, оцветители (титанов диоксид Е 171, железен оксид Е 172) и други съставки. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

120 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Филмираните таблетки трябва да се поглъщат цели
Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/026/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

invirase 500 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Invirase 500 mg филмирани таблетки
Саквинавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg саквинавир като саквинавир мезилат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и лактоза (монохидрат) 38,5 mg, оцветители (титанов диоксид Е 171, железен оксид Е 172) и други съставки. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

120 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Филмираните таблетки трябва да се поглъщат цели
Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/026/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Invirase 500 mg филмирани таблетки Саквинавир (Saquinavir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Invirase и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Invirase
3. Как да приемате Invirase
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Invirase
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Invirase и за какво се използва

Invirase съдържа активното вещество саквинавир, което е антивирусен продукт. Той принадлежи към класа лекарства, наречени протеазни инхибитори. Предназначен е за лечение на инфекция, причинена от човешкия имунодефицитен вирус (ХИВ).

Invirase се използва за лечение на възрастни с HIV-1 инфекция. Invirase се предписва за приложение в комбинация с ритонавир (Norvir) и други антиретровирусни лекарства.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Invirase

Не приемайте Invirase, ако имате:

- алергия към саквинавир, ритонавир или към някоя от останалите съставки (вижте „Invirase съдържа лактоза” по-нататък в тази точка и „Какво съдържа Invirase” в точка 6).
- някакви проблеми със сърцето, които се установяват с електрокардиограма (ЕКГ, запис на електрическите импулси на сърцето) – може да сте родени с това
- много забавена сърдечна дейност (брадикардия)
- слабо сърце (сърдечна недостатъчност)
- анамнеза за неритмична сърдечна дейност (аритмии)
- нарушен баланс на солите в кръвта, особено ниски концентрации на калий в кръвта (хипокалиемия), които в момента не се контролират с лечение
- тежки чернодробни проблеми като жълтеница, хепатит или чернодробна недостатъчност – когато коремът Ви се пълни с течност, объркани сте или имате кървене от хранопровода
- наскоро приет рилпивириин - лекарство за ХИВ.

Не приемайте Invirase, ако нещо от горното се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Invirase.

Не приемайте Invirase, ако приемате някое от следните лекарства:

Всяко лекарство, което може да промени сърдечната Ви дейност, като например:

- някои лекарства за ХИВ като атазанавир, лопинавир, рилпивирир
- някои лекарства за сърце - амиодарон, бепридил, дизопирамид, дофетилид, флекаинид, хидрохинидин, ибутилид, лидокаин, пропафенон, хинидин, соталол
- някои лекарства за депресия - амитриптилин, имипрамин, тразодон, мапротилин
- лекарства за други тежки психични проблеми – като клозапин, халоперидол, мезоридазин, фенотиазини, сертиндол, султоприд, тиоридазин, зипразидон
- някои лекарства за инфекции - като кларитромицин, дапсон, еритромицин, халофантрин, пентамидин, спарфлоксацин
- някои силни обезболяващи (наркотици) – като алфентанил, фентанил, метадон
- лекарства за еректилна дисфункция - силденафил, варденафил, тадалафил
- някои лекарства, които може да се използват за различни неща: цизаприд, дифеманил, мизоластин, хинин, винкамин
- някои лекарства, които се използват за предотвратяване на отхвърлянето на новите органи след операция за трансплантация, като такролимус
- някои лекарства, използвани за лечение на симптомите на доброкачествена хиперплазия на простатата (увеличение на размера на простатата), като алфузозин
- някои лекарства, които обичайно се използват за лечение на симптоми на алергия, като терфенадин и астемизол
- някои лекарства за тежки психични проблеми, като пимозид
- някои лекарства (т.нар. инхибитори на тирозин киназата), използвани за лечение на различни видове рак, като дазатиниб и сунитиниб.

Някои от тези други лекарства:

- ерго-алкалоиди - за мигренозни пристъпи
- триазолам и мидазолам (приет през устата) - за улесняване на заспиването и/или при тревожност
- рифампицин - за предотвратяване или лечение на туберкулоза
- симвастатин и ловастатин - за понижаване на холестерола в кръвта
- кветиапин – използва се за лечение на шизофрения, биполярни разстройства и голямо депресивно разстройство
- луразидон – използван за лечение на шизофрения.

Не приемайте Invirase с каквито и да е други лекарства, освен ако първо не сте говорили с Вашия лекар. Лекарствата, изброени по-горе, могат да предизвикат сериозни нежелани реакции, ако ги приемате заедно с Invirase.

Не приемайте Invirase, ако нещо от горното се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Invirase.

Предупреждения и предпазни мерки

Трябва да знаете, че Invirase/ритонавир не може да излекува ХИВ инфекцията и е възможно да продължите да развивате инфекции, както и други заболявания, свързани с ХИВ. Поради това трябва да останете под наблюдението на Вашия лекар, когато провеждате лечение с Invirase/ритонавир.

Засега има само ограничена информация относно употребата на Invirase/ритонавир при деца и възрастни над 60 години.

Нарушен сърдечен ритъм (аритмии)

Invirase може да промени начина, по който бие сърцето Ви – това може да е сериозно. Това може да се случи особено ако сте жена или сте в старческа възраст.

- Ако приемате някакво лекарство, което намалява нивата на калий в кръвта, говорете с Вашия лекар, преди да вземете Invirase.

- **Свържете се с Вашия лекар незабавно, ако получите сърцебиене или неритмична сърдечна дейност по време на лечението.** Вашият лекар може да поиска да направи ЕКГ, за да провери сърдечната Ви дейност.

Други състояния

Има определени състояния, които може да имате, или да сте имали, и които налагат специално внимание преди или докато приемате Invirase/ритонавир. По тази причина, преди да приемете това лекарство, трябва да кажете на Вашия лекар, ако страдате от диария, ако имате алергии (вижте точка 4) или ако имате непоносимост към някои захари (вижте точка „Invirase съдържа лактоза“).

Бъбречно заболяване: Консултирайте се с Вашия лекар, ако в миналото сте имали бъбречно заболяване.

Чернодробно заболяване: Моля, говорете с Вашия лекар, ако в миналото сте имали чернодробно заболяване. Пациенти с хроничен хепатит В или С, които се лекуват с антиретровирусни продукти, са изложени на повишен риск от тежки и потенциално летални чернодробни нежелани събития, като може да се наложи да се провеждат изследвания на кръвта за контрол на чернодробната функция.

Инфекция: При някои пациенти с ХИВ инфекция в напреднал стадий (СПИН) и наличие на опортюнистични инфекции в миналото може да се появят признаци и симптоми на възпаление от предишни инфекции малко след началото на лечението срещу ХИВ. Счита се, че тези симптоми се дължат на подобрение на имунния отговор на организма, което му позволява да се бори с инфекциите, присъстващи в тялото без видими симптоми. Ако забележите симптоми на инфекция, моля, незабавно уведомете Вашия лекар (вижте Точка 4).

След като започнете да приемате лекарства за лечение на ХИВ инфекцията, освен опортюнистичните инфекции, може да възникнат също и автоимунни заболявания (състояние, което настъпва, когато имунната система атакува здрава телесна тъкан). Автоимунните заболявания може да се появят много месеци след началото на лечението. Ако забележите някакви симптоми на инфекция или други симптоми като напр. мускулна слабост, слабост, започваща от ръцете и краката и придвижваща се към торса на тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, моля, кажете веднага на Вашия лекар, за да потърсите необходимото лечение.

Костни проблеми: При някои от пациентите, които провеждат комбинирана антиретровирусна терапия, може да се развие костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителността на комбинираната антиретровирусна терапия, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имуносупресия, по-високият индекс на телесна маса може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаци на остеонекрозата са скованост на ставите, болки в ставите (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията. Ако забележите някои от тези симптоми, моля, уведомете Вашия лекар.

Други лекарства и Invirase

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Invirase/ритонавир *може да се приема* с редица други лекарства, които обикновено се използват за лечение на HIV инфекция.

Има някои лекарства, които не трябва да се приемат с Invirase/ритонавир (вижте точка „Не приемайте Invirase, ако приемате някое от следните лекарства:” по-горе). Има също някои лекарства, при които *се налага да се намали дозата* на това лекарство или на Invirase, или на ритонавир (вижте точка „Лекарствата, които може да взаимодействат със саквинавир или

ритонавир, включват:” по-долу). Обърнете се към Вашия лекар или фармацевт за повече информация относно приема на Invirase/ритонавир с други лекарства.

Лекарствата, които може да взаимодействат със саквинавир или ритонавир, включват:

- други лекарства за ХИВ - като нелфинавир, индинавир, невирапин, делавирдин, ефавиренц, маравирук, кобицистат
 - някои лекарства, които повлияват имунната система – като циклоспорин, сиролимус (рапамицин), такролимус
 - различни стероиди – като дексаметазон, етинил естрадиол, флутиказон
 - някои лекарства за сърце – като калциеви антагонисти, хинидин, дигоксин
 - лекарства, използвани за понижаване на холестерола в кръвта – като статини
 - противогъбични лекарства - кетоконазол, итраконазол, флуконазол, миконазол
 - противогърчови лекарства - като фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин
 - седативни средства – като мидазолам, приложен с инжекция
 - някои антибиотици - като квинупристин/далфопристин, рифабутин, фузидова киселина
 - лекарства за лечение на депресия - като нефазодон, трициклични антидепресанти
 - лекарства против съсирване на кръвта - варфарин
 - растителни продукти, съдържащи жълт кантарион, или капсули с чесън
 - някои лекарства за лечение на заболявания, свързани с киселинността в стомаха – като омепразол или други инхибитори на протонната помпа
-
- лекарства, използвани за лечение на астма или друго белодробно заболяване като хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), например салметерол
 - лекарства за подагра, като колхицин
 - лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане в артериите на белите дробове (заболяване, известно като белодробна артериална хипертония), като бозентан.

Поради това не трябва да приемате Invirase/ритонавир едновременно с други лекарства без съгласието на Вашия лекар.

Ако приемате противозачатъчни таблетки, трябва да използвате допълнителен или различен метод за предпазване от забременяване, тъй като ритонавир може да намали ефективността на пероралните контрацептиви.

Invirase с храна и напитки

Invirase трябва да се приема заедно с ритонавир по време на хранене или след консумация на храна.

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство. Уведомете Вашия лекар, ако сте бременна или планирате да забременеете. По време на бременност това лекарство трябва да се взема само след консултация с Вашия лекар.

Не се препоръчва кърмене при жени, които са HIV-положителни, тъй като HIV инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.

Ако кърмите или смятате да кърмите, **трябва да обсъдите това** с Вашия лекар **възможно най-скоро**.

Шофиране и работа с машини

Не е изследван ефектът на Invirase върху способността да шофирате или да работите с машини. Има съобщения обаче за замаяност, умора и зрително увреждане по време на лечение с Invirase. Ако получите тези симптоми, не шофирайте и не работете с машини.

Invirase съдържа лактоза

Всяка филмирана таблетка съдържа лактоза (монохидрат) 38,5 mg. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, консултирайте се с него, преди да вземете това лекарство.

3. Как да приемате Invirase

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Invirase се предлага под формата на филмирана таблетка от 500 mg. Вашият лекар ще предпише Invirase в комбинация с ритонавир (Norvir) и други лекарства за лечение на ХИВ.

Как да приемате

- Приемайте Invirase по едно и също време с Вашите капсули ритонавир (Norvir).
- Приемайте Вашите филмирани таблетки Invirase по време на хранене или след храна.
- Поглъщайте ги цели с вода.

Колко да приемате

Стандартна доза

- Вземайте две филмирани таблетки от 500 mg Invirase два пъти дневно.
- Вземайте една капсула от 100 mg ритонавир (Norvir) два пъти дневно.

Ако това е Вашето първо лекарство за ХИВ или ако приемате ритонавир (Norvir) за първи път

Вие трябва да приемате по-ниска доза Invirase през първата седмица.

Седмица 1:

- Вземайте една филмирана таблетка от 500 mg Invirase два пъти дневно.
- Вземайте една капсула от 100 mg ритонавир (Norvir) два пъти дневно.

От седмица 2:

- Продължете със стандартната доза.

Ако сте приели повече от необходимата доза Invirase

Ако сте приели по-голяма от предписаната доза Invirase/ритонавир, трябва да се свържете с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете Invirase

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата отделна доза. Ако забравите да вземете една доза, вземете я веднага щом си спомните с малко храна. След това продължете според предписаната Ви схема на лечение. Не променяйте самоволно предписаната Ви доза.

Ако сте спрели приема на Invirase

Продължавайте да приемате това лекарство докато Вашият лекар не Ви посъветва друго.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на

живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

При лечение на ХИВ инфекцията не винаги е възможно да се разграничат нежелани реакции, предизвикани от Invirase или от друго лекарство, с което се лекувате по същото време, или предизвикани от усложненията на самата инфекция. Поради това е особено важно да информирате Вашия лекар за всяка промяна в състоянието Ви.

Най-често наблюдаваните (*при повече от десет на сто души*) нежелани реакции на саквинавир, приеман заедно с ритонавир, засягат стомашно-чревния тракт, като най-чести са гадене, диария, умора, повръщане, образуване на газове и болка в корема. Промени в лабораторните показатели (например при изследвания на кръв и урина) се съобщават също така много често.

Други съобщавани нежелани реакции (*при повече от един на сто, но по-малко от един на десет души*), които могат да се появят, са: обрив, сърбеж, екзема и сухота на кожата, опадане на косата, сухота в устата, главоболие, периферна невропатия (увреждане на нервите на краката и ръцете, което може да се прояви като изтръпване, бодежи, пронизваща или пареща болка), слабост, световъртеж, проблеми с либидото, промени на вкуса, язви в устата, сухи устни, коремен дискомфорт, нарушено храносмилане, загуба на тегло, запек, засилване на апетита, мускулни спазми и задух.

Други, по-рядко съобщавани нежелани реакции (*при повече от един на хиляда души, но при по-малко от един на сто души*) включват: намален апетит, зрителни нарушения, възпаление на черния дроб, гърчове, алергични реакции, мехури по кожата, сънливост, нарушение на бъбречната функция, възпаление на панкреаса, пожълтяване на кожата или бялото на очите, предизвикано от проблеми с черния дроб и синдром на Стивънс Джонсън (сериозно заболяване с образуване на мехури по кожата, очите, устата и половите органи).

При пациенти с хемофилия тип А и В се съобщава за повишен риск от кървене при лечение с този или друг протеазен инхибитор. Ако това се случи с Вас, незабавно потърсете помощта на Вашия лекар.

Има съобщения за мускулни болки, чувствителност или слабост, особено при комбинирано антиретровирусно лечение, включващо протеазни инхибитори и нуклеозидни аналози. В редки случаи тези мускулни нарушения са били сериозни (рабдомиолиза).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Invirase

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Invirase не изисква специални условия за съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Invirase

- Активното вещество е саквинавир. Една филмирана таблетка Invirase съдържа 500 mg саквинавир като саквинавир мезилат.
- Другите съставки (помощни вещества) са: микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, повидон, лактоза (монохидрат) 38,5 mg, магнезиев стеарат, хипромелоза, титанов диоксид (E171), талк, глицерол триацетат, железен окис жълт (E172) и железен окис червен (E172) (вижте точка 2 „Invirase съдържа лактоза“).

Как изглежда Invirase и какво съдържа опаковката

Invirase 500 mg филмирани таблетки са светлооранжеви до сивкаво- или кафеникаво-оранжеви таблетки, с овална форма, с надпис “SQV 500” от едната страна и “ROCHE” от другата страна. Една пластмасова (HDPE) бутилка съдържа 120 таблетки.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Roche Pharma AG,
Emil-Barell-Strasse 1,
79639 Grenzach-Wyhlen,
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.