

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

INVIRASE 500 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje saquinaviri mesilas v množství odpovídajícím saquinavirum 500 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktosy: 38,5 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Potahované tablety světle oranžové až šedavé nebo oranžovohnědé barvy oválného cylindrického bikonvexního tvaru označené na jedné straně nápisem "SQV 500" a na opačné straně nápisem "ROCHE".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Invirase je určen k léčbě dospělých pacientů s HIV-1 infekcí. Přípravek Invirase musí být podáván pouze v kombinaci s ritonavirem a dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky (viz bod 4.2).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčbu přípravkem Invirase musí zahájit lékař, který má zkušenosti s léčbou HIV infekce.

V kombinaci s ritonavirem

Doporučené dávkování přípravku Invirase je 1000 mg (5 x 200 mg tobolek) dvakrát denně společně s ritonavirem v dávce 100 mg dvakrát denně v kombinaci s dalšími antiretrovirovými přípravky. U dříve neléčených pacientů, kteří zahajují léčbu přípravkem Invirase/ritonavir, je doporučená úvodní dávka přípravku Invirase 500 mg (1 x 500 mg potahovaná tableta) dvakrát denně spolu se 100 mg ritonaviru dvakrát denně v kombinaci s dalšími antiretrovirovými přípravky po dobu prvních 7 dní léčby. Po 7 dnech je doporučená dávka přípravku Invirase 1000 mg dvakrát denně spolu se 100 mg ritonaviru dvakrát denně v kombinaci s dalšími antiretrovirovými přípravky. Pacienti, kteří přecházejí přímo bez wash-out intervalu z léčby jiným inhibítorem proteázy užívaným spolu s ritonavirem nebo z režimu založeném na nenukleosidovém inhibítoru reverzní transkriptázy kromě rilpivirinu (viz bod 4.5), však zahajují i pokračují v léčbě přípravkem Invirase v obvyklé doporučené dávce 1000 mg dvakrát denně spolu se 100 mg ritonaviru dvakrát denně.

Porucha funkce ledvin:

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky. Pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin je třeba věnovat zvláštní pozornost (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater:

U HIV-infikovaných pacientů s mírnou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky. Na základě omezených údajů se zdá, že úprava dávky není nutná u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater. Z důvodu zvýšené variability expozice u této skupiny pacientů je doporučeno pečlivé sledování

bezpečnosti (včetně známek srdeční arytmie) a virologické odpovědi. Invirase/ritonavir je kontraindikován u pacientů s dekompenzovanou poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 4.4).

Pediatrická populace:

Nebyla stanovena bezpečnost a aktivita sachnaviru posíleného ritonavirem u pacientů infikovaných HIV mladších než 2 roky. Pro pediatrické pacienty ve věku ≥ 2 roky nemohly být stanoveny doporučené dávky, které jsou nejen spolehlivě účinné, ale také pod hranicí související s prodloužením QT a PR intervalu.

Dospělí starší 60 let:

Zkušenosti s podáváním přípravku Invirase dospělým starším 60 let jsou omezené.

Způsob podání

Potahované tablety Invirase mají být polykány celé a ve stejnou dobu jako ritonavir s jídlem nebo po jídle (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Přípravek Invirase je kontraindikován u pacientů s:

- hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- dekompenzovaným jaterním onemocněním (viz bod 4.4)
- **vrozeným nebo prokázaným získaným prodloužením QT intervalu**
- **elektrolytovou poruchou, zejména nekorigovanou hypokalémií**
- **klinicky významnou bradykardií**
- **klinicky významným srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí levé komory**
- **anamnézou symptomatických arytmií**
- současnou léčbou jakýmkoli z následujících přípravků, u kterých může v důsledku vzájemných interakcí dojít k potenciálně život ohrožujícím nežádoucím účinkům (viz body 4.4, 4.5 a 4.8):
 - **léky, které prodlužují QT a/nebo PR interval (viz body 4.4 a 4.5)**
 - midazolam podávaný perorálně (upozornění týkající se parenterálně podávaného midazolamu, viz bod 4.5) triazolam (možnost zvýšení nebo prodloužení sedativních účinků, útlum dýchání)
 - simvastatin a lovastatin (zvýšené riziko myopatií včetně rhabdomyolýzy)
 - námelové alkaloidy (např. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin a metylergonovin) (rizikové z důvodu akutní toxicity námelu)
 - rifampicin (rizikový z důvodu vážné hepatocelulární toxicity) (viz body 4.4, 4.5 a 4.8).
 - kvetiapin (riziko kómatu, viz bod 4.5)
 - lurasidon (možnost vážných a/nebo život ohrožujících reakcí, viz bod 4.5)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Co je třeba vzít v úvahu před zahájením terapie přípravkem Invirase: Invirase by neměl být podáván jako jediný inhibitor proteázy. Invirase by měl být podáván pouze v kombinaci s ritonavirem (viz bod 4.2). Použití přípravku Invirase v kombinaci s kobicistatem se nedoporučuje, doporučené dávkování nebylo pro tuto kombinaci stanoveno.

Pacienti by měli být informováni o tom, že užívání sachnaviru nevede k vyléčení infekce HIV a proto u nich může nadále docházet k propuknutí jiných onemocnění spojených s rozvojem HIV infekce, včetně oportunních infekcí. Přestože se prokázalo, že efektivní virová suprese antiretrovirovou léčbou významně snižuje riziko sexuálního přenosu, nelze vyloučit reziduální riziko. Je nutno dodržet opatření k zabránění přenosu v souladu s národními doporučeními.

Pacienty je nutné upozornit na možnost výskytu nežádoucích účinků v důsledku současného užívání jiných léků.

Abnormality vedení srdečního vzruchu a repolarizace:

U zdravých dobrovolníků, kteří dostávali přípravek Invirase posílený ritonavirem, bylo pozorováno na dávce závislé prodloužení QT a PR intervalů (viz bod 5.1). **Společné užití přípravku Invirase posíleného ritonavirem s dalšími léčivými přípravky, které prodlužují QT a/nebo PR interval, je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).**

Vzhledem k tomu, že velikost prodloužení QT a PR intervalů stoupá se zvyšováním koncentrací sachinaviru, neměla by být doporučená dávka přípravku Invirase posíleného ritonavirem překročena. Přípravek Invirase v dávce 2000 mg jednou denně posílený ritonavirem v dávce 100 mg jednou denně nebyl dosud hodnocen s ohledem na riziko prodloužení QT intervalu, a proto se nedoporučuje. Další léčivé přípravky, u kterých je známo, že zvyšují plazmatické koncentrace přípravku Invirase posíleného ritonavirem, je třeba používat pouze s opatrností.

Ženy a starší pacienti mohou být citlivější k účinkům léků na QT a/nebo PR interval.

Klinický postup:

Je třeba zvážit provedení vstupního i následných EKG vyšetření po zahájení léčby, např. u pacientů užívajících současně léčivé přípravky, u kterých je známo, že zvyšují expozici sachinaviru (viz bod 4.5). Objeví-li se subjektivní nebo objektivní příznaky, které naznačují vznik srdeční arytmie, je třeba provádět kontinuální EKG monitorování. Pokud se prokáže arytmie nebo pokud se objeví prodloužení QT nebo PR intervalu, je třeba přípravek Invirase posílený ritonavirem vysadit.

Pacienti, kteří zahajují léčbu přípravkem Invirase posíleným ritonavirem:

- EKG vyšetření je třeba provést u všech pacientů před zahájením léčby: pacienti s QT intervalem > 450 ms nesmí přípravek Invirase posílený ritonavirem užívat. U pacientů s QT intervalem < 450 ms je doporučeno provést vyšetření EKG v průběhu léčby.
- U dosud neléčených pacientů, kteří zahajují léčbu kombinací Invirase/ritonavir v dávce 500/100 mg dvakrát denně po dobu prvních 7 dnů léčby s následným podáváním přípravku Invirase 1000 mg dvakrát denně spolu s ritonavirem 100 mg dvakrát denně po 7 dnech, a kteří mají QT interval < 450 ms v úvodu léčby, je vhodné provést EKG vyšetření po přibližně 10 dnech léčby.
- Pacienti, u kterých se projevuje následné prodloužení QT intervalu na > 480 ms nebo prodloužení o > 20 ms v porovnání s hodnotami před léčbou, je třeba léčbu přípravkem Invirase posíleným ritonavirem ukončit.

Pacienti, kteří jsou stabilizováni na léčbě přípravkem Invirase posíleným ritonavirem a kteří vyžadují souběžnou medikaci, o které je známo, že může zvyšovat expozici sachinaviru, nebo pacienti léčení přípravky, které mohou zvyšovat expozici sachinaviru, a kteří vyžadují souběžnou léčbu přípravkem Invirase posíleným ritonavirem a zároveň u nich není možnost jiné alternativní léčby a prospěch z léčby převažuje její možná rizika:

- EKG vyšetření je třeba provést před zahájením souběžné léčby: u pacientů s QT intervalem > 450 ms nesmí být souběžná léčba zahájena (viz bod 4.5).
- U pacientů s QT intervalem < 450 ms před zahájením léčby je třeba provést EKG vyšetření v průběhu léčby. U pacientů, u kterých dochází k následnému prodloužení QT intervalu na > 480 ms, nebo u kterých dojde ke zvýšení o > 20 ms po zahájení souběžné léčby, musí lékař velmi pečlivě zvážit, zda ukončit léčbu přípravkem Invirase posíleným ritonavirem, souběžnou léčbu, nebo zda je nutné ukončit léčby obě.

Základní informace pro pacienty:

Lékař, který předepisuje léčivý přípravek, musí zajistit, aby byl pacient plně informován o následujících poznátcích týkajících se abnormalit vedení srdečního vzruchu a repolarizace:

- Pacienty, kteří zahajují léčbu přípravkem Invirase posíleným ritonavirem, je třeba poučit o možném riziku vzniku arytmie souvisejícím s prodloužením QT a PR intervalů a o nutnosti hlásit svému lékaři všechny subjektivní nebo objektivní příznaky, které by mohly nasvědčovat srdeční arytmii (např. palpitace, synkopa, presynkopa).

- Lékař by měl pátrat po všech známých případech náhlého úmrtí v mladém věku, které se objevily v jejich rodinné anamnéze, protože by mohly poukazovat na možné kongenitální prodloužení QT intervalu.
- Pacienty je třeba poučit o nutnosti nepřekračovat doporučené dávky.
- Každého pacienta (nebo jeho pečovatele) je třeba upozornit, aby si přečetl příbalovou informaci pro pacienta, která je uvnitř balení přípravku Invirase.

Onemocnění jater: Bezpečnost a účinnost sachinaviru/ritonaviru nebyla stanovena u pacientů s významnou primární poruchou funkce jater, proto by měl být těmto pacientům sachinavir/ritonavir podáván s velkou opatrností. Invirase/ritonavir je kontraindikován u pacientů s vážným poškozením jaterních funkcí (viz bod 4.3). U pacientů s chronickou hepatitidou B nebo C, léčených kombinací antiretrovirových přípravků, je zvýšené riziko závažných hepatálních nežádoucích účinků, které mohou být fatální. V případě konkomitanti antivirové léčby hepatitidy B nebo hepatitidy C, vezměte prosím v úvahu příslušné informace o jednotlivých léčivých přípravcích.

U pacientů s poruchami jaterních funkcí v anamnéze, včetně chronické aktivní hepatitidy, je zvýšená frekvence výskytu abnormalit jaterních funkcí v průběhu kombinované antiretrovirové léčby, a tito pacienti by měli být pravidelně monitorováni v souladu se standardními postupy. V případě náznaku dalšího zhoršení jaterního onemocnění by mělo být zváženo přerušení nebo ukončení léčby.

Na základě omezených údajů se zdá, že úprava dávky není nutná u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater. Z důvodu zvýšené variability expozice u této skupiny pacientů je doporučeno pečlivé sledování bezpečnosti (včetně známek srdeční arytmie) a virologické odpovědi (viz body 4.2 a 5.2). U pacientů s hepatitidou B nebo C, cirhózou a jinými onemocněními jater v anamnéze byly zaznamenány případy exacerbace chronických jaterních dysfunkcí včetně portální hypertenze.

Poruchy renálních funkcí: Sachinavir je ledvinami vylučován pouze v malé míře a většina metabolismu a vylučování sachinaviru probíhá v játrech. Proto u pacientů s poruchami renálních funkcí není zapotřebí upravovat počáteční dávkování. U pacientů s těžším stupněm renálního selhání však dosud nebyly prováděny příslušné studie, a proto je u této populace nutná zvýšená opatrnost při předepisování sachinaviru.

Pacienti s chronickým průjmem nebo poruchami vstřebávání: K dispozici jsou jen omezené informace o účinnosti a bezpečnosti sachinaviru u pacientů s chronickým průjmem nebo poruchami vstřebávání. Není známo, zda u těchto pacientů vzhledem k jejich onemocnění nedochází k podávání subterapeutických dávek sachinaviru.

Pediatrická populace: Nebyla stanovena bezpečnost a aktivita sachinaviru posíleného ritonavirem u pacientů infikovaných HIV mladších než 2 roky. Pro pediatrické pacienty ve věku ≥ 2 roky nemohly být stanoveny doporučené dávky, které jsou nejen spolehlivě účinné, ale také pod hranicí související s prodloužením QT a PR intervalu. Z tohoto důvodu použití není doporučeno u této populace.

Dospělí starší 60 let: Zkušenosti s podáváním přípravku Invirase dospělým starším 60 let jsou omezené. Starší pacienti mohou být vnímavější k účinku léku na prodloužení QT a/nebo PR intervalu spojeného s podáním přípravku.

Laktosová intolerance: Invirase 500 mg potahované tablety obsahují laktosu. Pacienti s vzácnými dědičnými poruchami snášení galaktosy, deficitem laktázy nebo glukoso-galaktosovým malabsorbčním syndromem by tento lék neměli užívat.

Pacienti s hemofilií: U pacientů s hemofilií A a B léčených proteázovými inhibitory byla pozorována zvýšená krvácivost včetně spontánní tvorby kožních hematomů a krvácení do kloubů. U některých z těchto pacientů bylo třeba podat faktor VIII. Ve více než polovině těchto případů však bylo v léčbě proteázovými inhibitory dále pokračováno, či byla tato léčba po přerušení opět zahájena. Příčinný vztah mezi zvýšenou krvácivostí a terapií proteázovými inhibitory nelze vyloučit, ale mechanismus účinku je dosud nejasný. V každém případě je nutné pacienty s hemofilií upozornit na riziko zvýšeného krvácení.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukosy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukosy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

Osteonekróza: Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

Syndrom imunitní reaktivace: Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (*combination antiretroviral therapy, CART*) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou *Pneumocystis carinii*. Jakékoli příznaky zánětu by měly být vyhodnoceny a v případě potřeby by měla být zahájena příslušná léčba.

Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.

Interakce CYP3A4: Sachinavir může interagovat s ostatními léčivými, které jsou substráty CYP3A4 a/nebo P-gp a může pozměnit jejich farmakokinetiku, a proto je třeba ho užívat s opatrností. Naopak ostatní léčiva, která indukují CYP3A4, mohou také redukovat plazmatické koncentrace sachinaviru. Může být indikováno sledování plazmatických koncentrací sachinaviru. Monitorování léčiva se známým a/nebo možným potenciálem interakce se sachinavirem a zvláštní doporučení jsou uvedena v tabulce 1, bod 4.5.

Interakce s ritonavirem: Doporučená dávka Invirase v kombinaci s ritonavirem je 1000 mg Invirase a 100 mg ritonaviru dvakrát denně. Vyšší dávky ritonaviru jsou spojeny s vyšším výskytem nežádoucích účinků. Současné podávání sachinaviru s ritonavirem vedlo ke vzniku závažných nežádoucích účinků - především diabetické ketoacidózy a jaterních poruch, a to zejména u pacientů s jaterním onemocněním v anamnéze.

Interakce s tipranavirem: Současné užití potencovaného sachinaviru a tipranaviru, podávaného společně s nízkými dávkami ritonaviru v dvojitě potencovaném režimu, mělo za následek výrazné snížení plazmatických koncentrací sachinaviru (viz bod 4.5). Z tohoto důvodu současné podávání potencovaného sachinaviru a tipranaviru spolu s nízkými dávkami ritonaviru není doporučováno.

Interakce s inhibitory HMG-CoA reductázy: Při použití Invirase/ritonaviru současně s atorvastatinem, který je v menší míře metabolizován cestou CYP3A4, je nutné postupovat se zvýšenou opatrností. V této situaci je třeba zvážit snížení dávek atorvastatinu. Pokud je indikována léčba inhibitorem HMG-CoA reductázy, doporučuje se při použití pravastatinu nebo fluvastatinu pečlivé sledování (viz bod 4.5).

Perorální antikoncepce: Při současném podávání s Invirase/ritonavirem může dojít ke snížení koncentrace ethinyl estradiolu. Při současném podávání orálních antikoncepčních látek na bázi estrogenu by měla být použita jiná nebo přídatná forma antikoncepce (viz bod 4.5).

Glukokortikoidy: Souběžné podávání sachinaviru a flutikasonu nebo jiných glukokortikoidů, které jsou metabolizovány izoenzymem CYP3A4, se nedoporučuje, pokud možný přínos léčby nepřeváží riziko vzniku systémových nežádoucích účinků léčby kortikosteroidy, včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese (viz bod 4.5).

Interakce s efavirenzem: Podávání kombinace sachinaviru a ritonaviru s efavirenzem bylo spojeno se zvýšením rizika jaterní toxicity. Pokud jsou sachinavir a ritonavir podávány společně s efavirenzem, je třeba monitorovat jaterní funkce. Žádné klinicky významné změny koncentrací sachinaviru ani efavirenu nebyly ve studiích se zdravými dobrovolníky nebo HIV pozitivními pacienty zaznamenány (viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Většina studií lékových interakcí byla prováděna s přípravkem Invirase nebo se sachinavirem ve formě měkkých tobolek. Pro sachinavir ve formě Invirase nebo měkké tobolky v kombinaci s ritonavirem byl dokončen omezený počet studií.

Výsledky získané při provádění studií lékových interakcí sachinaviru nemusí být typicky pozorovány při terapii se sachinavir/ritonavirem, navíc z výsledků pro Fortovase nelze usuzovat na rozsah těchto interakcí s Invirase a naopak.

Metabolismus sachinaviru je zprostředkován cytochromem P450, účinkem specifického izoenzymu CYP3A4, který je zodpovědný za 90 % jaterního metabolismu. Mimo to bylo v *in vitro* studiích prokázáno, že sachinavir je substrátem a inhibítorem P-glykoproteinu (P-gp), proto všechny ostatní léčivé přípravky, které jsou buď rovněž metabolizovány touto cestou, nebo které ovlivňují aktivitu izoenzymu CYP3A4 a/nebo P-gp (viz "*Další možné interakce*"), mohou ovlivňovat farmakokinetiku sachinaviru. Podobně sachinavir může ovlivňovat farmakokinetiku jiných léčivých přípravků, které jsou substrátem CYP3A4 nebo P-gp.

Ritonavir, který je silným inhibítorem CYP3A4 a P-gp, může ovlivňovat farmakokinetiku dalších léčivých přípravků. V případech, kdy je sachinavir podáván v kombinaci s ritonavirem, je proto třeba brát v úvahu možný účinek ritonaviru na další léčivé přípravky (viz Souhrn údajů o přípravku Norvir).

Na základě nálezů na dávce závislých prodloužení QT a PR intervalů u zdravých dobrovolníků užívajících přípravek Invirase/ritonavir (viz body 4.3, 4.4 a 5.1) lze očekávat další účinky na prodloužení QT a PR intervalů. Proto je současné užívání přípravku Invirase posíleného ritonavirem s dalšími léčivými přípravky, které prodlužují QT a/nebo PR interval, kontraindikováno. Kombinovaná léčba přípravkem Invirase/ritonavir s léky, o kterých je známo, že zvyšují expozici sachinaviru, není doporučena a je třeba se jí vyvarovat, je-li dostupná jiná možnost léčby. Je-li současné užití nezbytné z důvodu převážení možného prospěchu z léčby pro pacienta nad jejími riziky, je třeba takové léčbě věnovat zvláštní pozornost (viz bod 4.4, pro další informace o jednotlivých léčících viz tabulka 1).

Tabulka 1: Interakce a dávková doporučení s dalšími léčivými přípravky

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka přípravku Invirase užitá ve studii)	Interakce	Doporučení týkající se současného užívání
Antiretrovirové látky		
Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTIs)		
- Zalcitabin a/nebo zidovudin	- Žádné farmakokinetické interakční studie nebyly dokončeny. - U dospělých bylo zkoumáno použití neposíleného sachinaviru se zalcitabinem a/nebo zidovudinem. Absorpce, distribuce a eliminace jednotlivých léčiv jsou při současném použití beze změn. - Interakce se zalcitabinem je vzhledem k odlišným drahám metabolismu i exkrece nepravděpodobná. Pro zidovudin (200 mg každých 8 hodin) bylo pozorováno 25 % snížení hodnot AUC, pokud byl kombinován s ritonavirem (300 mg každých 6 hodin). Farmakokinetika ritonaviru zůstala nezměněná.	- Není nutná úprava dávkování.
Didanosin 400 mg jednotlivá dávka (sachinavir/ritonavir 1600/100 mg 1x denně)	AUC sachinaviru \sim 30 % C_{max} sachinaviru \sim 25 % C_{min} sachinaviru «	Není nutná úprava dávkování.
Tenofovir-disoproxyl-fumarát 300 mg 1x denně (sachinavir/ritonavir 1000/100 mg 2x denně)	AUC sachinaviru \sim 1 % C_{max} sachinaviru \sim 7 % C_{min} sachinaviru «	Není nutná úprava dávkování.
Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTIs)		
- Delavirdin (sachinavir/ritonavir)	- Interakce s Invirase/ritonavirem nebyly studovány.	
- Delavirdin (neposílený sachinavir)	- AUC sachinaviru \uparrow 348 %. V současné době není dostatek údajů o bezpečnosti a nejsou žádné informace o účinnosti této kombinace. V menší předběžné studii byl při současném podávání sachinaviru a delavirdinu během několika týdnů od zahájení léčby pozorován vzestup jaterních enzymů u 13 % jedinců (u 6 % až do stupně 3 nebo 4).	- Pokud je předepsána tato kombinace, měly by být často monitorovány hepatocelulární změny.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka přípravku Invirase užitá ve studii)	Interakce	Doporučení týkající se současného užívání
Efavirenz 600 mg denně (sachinavir/ritonavir 1600/200 mg 1x denně, <i>nebo</i> sachinavir/ritonavir 1000/100 mg 2x denně, <i>nebo</i> sachinavir/ritonavir 1200/100 mg 1x denně)	Sachinavir « Efavirenz «	Není nutná úprava dávkování. Je třeba monitorovat jaterní funkce (viz bod 4.4).
Rilpivirin		Přechod přímo z režimu obsahujícího rilpivirin na přípravek Invirase/ritonavir i současné podávání s přípravkem Invirase/ritonavir je kontraindikováno z důvodu možného rizika vzniku život ohrožující srdeční arytmie (viz body 4.3 a 4.4).
- Nevirapin (sachinavir/ritonavir)	- Interakce s Invirase/ritonavirem nebyly dosud hodnoceny.	
- Nevirapin (neposílený sachinavir)	- AUC sachinaviru \sim 24 % AUC nevirapinu «	- Není nutná úprava dávkování.
<i>Inhibitory proteáz viru HIV (PIs)</i>		
Atazanavir 300 mg denně (sachinavir/ritonavir 1600/100 mg 1x denně)	AUC sachinaviru \uparrow 60 % C_{max} sachinaviru \uparrow 42 % AUC ritonaviru \uparrow 41 % C_{max} ritonaviru \uparrow 34 % Atazanavir « Pro kombinaci sachinavir/ritonavir 1000/100 mg 2x denně a atazanavir nejsou dostupné žádné klinické údaje.	Kombinovaná léčba s přípravkem Invirase/ritonavir je kontraindikována z důvodu možného rizika vzniku život ohrožující srdeční arytmie (viz body 4.3 a 4.4).
Fosamprenavir 700 mg 2x denně (sachinavir/ritonavir 1000/100 mg 2x denně)	AUC sachinaviru \sim 15 % C_{max} sachinaviru \sim 9 % C_{min} sachinaviru \sim 24 % (zůstává nad cílovou prahovou hodnotou pro efektivní terapii.)	Pro Invirase/ritonavir není nutná žádná úprava dávkování.
- Indinavir (sachinavir/ritonavir)	- Nízká dávka ritonaviru zvyšuje koncentraci indinaviru.	Zvýšené koncentrace indinaviru mohou způsobit nefrolithiázu.
- Indinavir 800 mg 3x denně (sachinavir 600-1200 mg jednotlivá dávka)	- AUC sachinaviru \uparrow 4,6-7,2-násobně Indinavir « V současné době nejsou pro tuto kombinaci k dispozici žádné údaje o bezpečnosti a účinnosti. Vhodné dávky pro kombinaci nebyly stanoveny.	

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka přípravku Invirase užitá ve studii)	Interakce	Doporučení týkající se současného užívání
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2x denně (sachinavir 1000 mg 2x denně v kombinaci s 2 nebo 3 NRTIs)	Sachinavir « Ritonavir ⁻ (účinnost jako posilující látky nebyla ovlivněna). Lopinavir « (založeno na dřívějším porovnání s neposíleným lopinavirem)	Kombinovaná léčba s přípravkem Invirase/ritonavir je kontraindikována z důvodu možného rizika vzniku život ohrožující srdeční arytmie (viz body 4.3 a 4.4).
- Nelfinavir 1250 mg 2x denně (sachinavir/ritonavir 1000/100 mg 2x denně)	- Sachinavir AUC ↑ 13 % (90 % CI: 27 ⁻ - 74 [↑]) Sachinavir C _{max} ↑ 9 % (90 % CI: 27 ⁻ - 61 [↑]) Nelfinavir AUC ⁻ 6 % (90 % CI: 28 ⁻ - 22 [↑]) Nelfinavir C _{max} ⁻ 5 % (90 % CI: 23 ⁻ - 16 [↑])	- Kombinace není doporučena.
Ritonavir 100 mg 2x denně (sachinavir 1000 mg 2x denně)	Sachinavir ↑ Ritonavir « Invirase, nebo sachinavir měkké tobolky v kombinaci s ritonavirem v dávce 1000/100 mg 2x denně u HIV-infikovaných pacientů zajistil více jak 24-hodinovou systémovou expozici sachinaviru podobnou, nebo vyšší, než které bylo dosaženo se sachinavirem měkké tobolky 1200 mg 3x denně (viz bod 5.2).	Toto je schválený režim kombinací. Žádná úprava dávkování není nutná.
Tipranavir/ritonavir (sachinavir/ritonavir)	C _{min} sachinaviru ⁻ 78 % Kombinovaná léčba se dvěma inhibitory proteázy u již mnohonásobně léčených HIV-pozitivních dospělých pacientů.	Současné podávání tipranaviru s nízkou dávkou ritonaviru a sachinaviru/ritonaviru se nedoporučuje. Pokud je léčba takovou kombinací považována za nutnou, důrazně se doporučuje sledování plazmatických hladin sachinaviru (viz bod 4.4).
<i>Inhibitory fúze HIV</i>		
Enfuvirtid (sachinavir/ritonavir 1000/100 mg 2x denně)	Sachinavir « Enfuvirtid « Nebyly zaznamenány žádné klinicky významné interakce.	Úprava dávkování není nutná.
<i>Antagonista CCR5 HIV</i>		
Maravirok 100 mg 2x denně (sachinavir/ritonavir 1000/100 mg 2x denně)	Maravirok AUC ₁₂ ↑ 8,77 Maravirok C _{max} : ↑ 3,78 Koncentrace sachinaviru/ritonaviru neměřeny, neočekává se žádný vliv.	Úprava dávkování sachinaviru/ritonaviru není nutná. Dávka maraviroku má být snížena na 150 mg 2x denně a pacient má být sledován.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka přípravku Invirase užitá ve studii)	Interakce	Doporučení týkající se současného užívání
Léčivé přípravky obsahující kobicistat		
Kobicistat	Interakce s přípravkem Invirase/ritonavirem nebyla studována. Kobicistat se nedoporučuje v kombinaci s režimy obsahujícími ritonavir kvůli podobnému účinku kobicistatu a ritonaviru na CYP3A.	Společné podání přípravku Invirase/ritonaviru s léky obsahující kobicistat se nedoporučuje (viz bod 4.4).
<u>Další léčivé přípravky</u>		
<i>Antagonista alfa-1 adrenergických receptorů</i>		
Alfuzosin	Při společném užití alfuzosinu a sachnaviru/ritonaviru se očekává zvyšování plazmatické hladiny alfuzosinu.	Kontraindikován v kombinaci s přípravkem Invirase/ritonavir vzhledem k možnému zvýšení koncentrace alfuzosinu, které může vést k hypotenzii a možné život ohrožující srdeční arytmií.
<i>Antiarytmika</i>		
Bepidil Lidokain (systémově) Chinidin Hydrochinidin (sachnavir/ritonavir)	Koncentrace bepidilu, systémového lidokainu, chinidinu nebo hydrochinidinu může být při současném podávání s Invirase/ritonavirem zvýšena.	Kombinovaná léčba s přípravkem Invirase/ritonavir je kontraindikována z důvodu možného rizika vzniku život ohrožující srdeční arytmie (viz body 4.3 a 4.4).
Amiodaron flekainid propafenon (sachnavir/ritonavir)	Koncentrace amiodaronu, flekainidu nebo propafenonu může být při podávání s Invirase/ritonavirem zvýšena.	Z důvodu možného výskytu život ohrožující srdeční arytmie je současné podávání se sachnavirem/ritonavirem kontraindikováno (viz bod 4.3).
Dofetilid (sachnavir/ritonavir)	Ačkoli specifické studie nebyly prováděny, léky, které jsou ve větší míře metabolizovány cestou CYP3A4, mohou mít při současném podávání s Invirase/ritonavirem zvýšené plazmatické hladiny.	Kombinovaná léčba s přípravkem Invirase/ritonavir je kontraindikována z důvodu možného rizika vzniku život ohrožující srdeční arytmie (viz body 4.3 a 4.4).
Ibutilid Sotalol (sachnavir/ritonavir)		Kombinovaná léčba s přípravkem Invirase/ritonavir je kontraindikována z důvodu možného rizika vzniku život ohrožující srdeční arytmie (viz body 4.3 a 4.4).
<i>Antikoagulační látky</i>		
Warfarin (sachnavir/ritonavir)	Koncentrace warfarinu mohou být ovlivněny při současném podávání s přípravkem Invirase/ritonavirem.	Je doporučeno monitorovat hodnoty INR ("international normalized ratio").

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka přípravku Invirase užitá ve studii)	Interakce	Doporučení týkající se současného užívání
Antikonvulziva		
- Karbamazepin Fenobarbital Fenytoin (sachinavir/ritonavir)	- Interakce s Invirase/ritonavirem nebyla dosud studována. - Tyto léčivé přípravky indukují CYP3A4 a mohou vyvolat snížení koncentrace sachinaviru.	Postupovat s opatrností. Je doporučeno monitorovat plazmatické koncentrace sachinaviru (viz bod 4.4).
Antidepresiva		
Tricyklická antidepresiva (např. amitriptylin, imipramin, klomipramin) (sachinavir/ritonavir)	Invirase/ritonavir může zvyšovat koncentrace tricyklických antidepresiv.	Kombinovaná léčba s přípravkem Invirase/ritonavir je kontraindikována z důvodu možného rizika vzniku život ohrožující srdeční arytmie (viz body 4.3 a 4.4).
Maprotilin	Zdá se, že metabolismus maprotilinu probíhá prostřednictvím izozymů CYP2D6 a CYP1A2 cytochromu P450. Je spojeno s prodloužením QTc intervalu.	Kontraindikace v kombinaci s přípravkem Invirase/ritonavirem kvůli potenciálně život ohrožující srdeční arytmii (viz body 4.3 a 4.4).
- Nefazodon (sachinavir/ritonavir)	- Interakce se sachinavir/ritonavirem nebyly dosud stanoveny. - Nefazodon inhibuje CYP3A4. Koncentrace sachinaviru mohou být zvýšené.	Kombinace není doporučena. Postupovat s opatrností, kvůli možným srdečním arytmiím. Je doporučeno monitorovat toxicitu sachinaviru (viz bod 4.4).
Trazodon (sachinavir/ritonavir)	Může dojít ke zvýšení plazmatických koncentrací trazodonu. Po současném podání trazodonu a ritonaviru byly pozorovány nežádoucí účinky jako nevolnost, závratě, nízký krevní tlak a mdloby.	Kombinovaná léčba s přípravkem Invirase/ritonavir je kontraindikována z důvodu možného rizika vzniku život ohrožující srdeční arytmie (viz body 4.3 a 4.4).
Přípravek k léčbě dny		
Kolchicin	Při společném užití kolchicinu a sachinaviru/ritonaviru se očekává zvyšování plazmatické hladiny kolchicinu z důvodu P-gp a/nebo CYP3A4 inhibice proteázovým inhibitorem.	Z důvodu možného zvýšení toxicity způsobené kolchicinem (neuromuskulární příhody včetně rabdomyolýzy) není společné užití kolchicinu a sachinaviru/ritonaviru doporučeno, zvláště v případě poškození renálních nebo jaterních funkcí (viz bod 4.4).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka přípravku Invirase užitá ve studii)	Interakce	Doporučení týkající se současného užívání
Antihistaminika		
Terfenadin Astemizol (sachinavir/ritonavir)	AUC terfenadinu ↑, spolu s prodloužením QTc intervalu. Podobné interakce s astemizolem jsou pravděpodobné.	Kombinovaná léčba s přípravkem Invirase/ritonavir je kontraindikována z důvodu možného rizika vzniku život ohrožující srdeční arytmie (viz body 4.3 a 4.4).
Mizolastin (sachinavir/ritonavir)		Kombinovaná léčba s přípravkem Invirase/ritonavir je kontraindikována z důvodu možného rizika vzniku život ohrožující srdeční arytmie (viz body 4.3 a 4.4).
Antiinfektiva		
- Klarithromycin (sachinavir/ritonavir)	- Interakce s Invirase/ritonavirem nebyly hodnoceny. Klarithromycin je substrátem CYP3A4 a je spojen s prodloužením QT intervalu.	Kombinovaná léčba s přípravkem Invirase/ritonavir je kontraindikována z důvodu možného rizika vzniku život ohrožující srdeční arytmie (viz body 4.3 a 4.4).
- Klarithromycin 500 mg 2x denně (neposílený sachinavir 1200 mg 3x denně)	- AUC sachinaviru ↑ 177 % C _{max} sachinaviru ↑ 187 % AUC klarithromycinu ↑ 40 % C _{max} klarithromycinu ↑ 40 %	- Kombinovaná léčba s přípravkem Invirase/ritonavir je kontraindikována z důvodu možného rizika vzniku život ohrožující srdeční arytmie (viz body 4.3 a 4.4).
- Erythromycin (sachinavir/ritonavir)	- Interakce s Invirase/ritonavirem nebyly hodnoceny. Erythromycin je substrátem CYP3A4 a je spojen s prodloužením QT intervalu.	- Kombinovaná léčba s přípravkem Invirase/ritonavir je kontraindikována z důvodu možného rizika vzniku život ohrožující srdeční arytmie (viz body 4.3 a 4.4).
- Erythromycin 250 mg 4x denně (neposílený sachinavir 1200 mg 3x denně)	- AUC sachinaviru ↑ 99 % C _{max} sachinaviru ↑ 106 %	- - Kombinovaná léčba s přípravkem Invirase/ritonavir je kontraindikována z důvodu možného rizika vzniku život ohrožující srdeční arytmie (viz body 4.3 a 4.4).
Kyselina fusidová (sachinavir/ritonavir)	- Nebylo hodnoceno. Společné podávání kyseliny fusidové s Invirase/ritonavirem může způsobit zvýšení plazmatických koncentrací jak kyseliny fusidové, tak sachinaviru/ritonaviru.	

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka přípravku Invirase užitá ve studii)	Interakce	Doporučení týkající se současného užívání
- Streptograminová antibiotika (sachinavir/ritonavir)	- Interakce s Invirase/ritonavirem nebyly hodnoceny. - Streptograminová antibiotika, jako je kvinupristin/dalfopristin inhibují CYP3A4. Koncentrace sachinaviru mohou být zvýšené.	Postupovat s opatrností, kvůli možným srdečním arytmiím. Je doporučeno monitorovat toxicitu sachinaviru (viz bod 4.4).
- Halofantrin Pentamidin Sparfloxacin (sachinavir/ritonavir)		- Kombinovaná léčba s přípravkem Invirase/ritonavir je kontraindikována z důvodu možného rizika vzniku život ohrožující srdeční arytmie (viz body 4.3 a 4.4).
Antimykotika		
Ketokonazol 200 mg 1x denně (sachinavir/ritonavir 1000/100 mg 2x denně)	AUC sachinaviru « C _{max} sachinaviru « AUC ritonaviru « C _{max} ritonaviru « AUC ketokonazolu ↑ 168 % (90 % CI 146 %-193 %) C _{max} ketokonazolu ↑ 45 % (90 % CI 32 %-59 %)	Pokud je sachinavir/ritonavir kombinován s ketokonazolem v denní dávce 200 mg nebo nižší, není nutná úprava dávkování. Vyšší dávky ketokonazolu (> 200 mg/den) nejsou doporučeny.
- Itrakonazol (sachinavir/ritonavir)	- Interakce s Invirase/ritonavirem nebyly hodnoceny.	
	- Itrakonazol je středně silným inhibítozem izoenzymu CYP3A4 a je tedy možný výskyt interakcí.	Postupovat s opatrností, kvůli možným srdečním arytmiím. Je doporučeno monitorovat toxicitu sachinaviru (viz bod 4.4).
Flukonazol/mikonazol (sachinavir/ritonavir)	Interakce s Invirase/ritonavirem nebyly hodnoceny. Obě léčiva jsou inhibitory CYP3A4 a mohou zvýšit plazmatické koncentrace sachinaviru.	Postupovat s opatrností kvůli možným srdečním arytmiím. Je doporučeno monitorovat toxicitu sachinaviru (viz bod 4.4).
Antimykobakteriální látky		
Rifampicin 600 mg 1x denně (sachinavir/ritonavir 1000/100 mg 2x denně)	V klinické studii došlo po 1 až 5 dnech současného podávání u 11 ze 17 (65 %) zdravých dobrovolníků k rozvoji těžké hepatocelulární toxicity s > 20-násobným zvýšením hladin transamináz oproti horní hranici normálu.	Rifampicin je kontraindikován v kombinaci s Invirase/ritonavirem (viz bod 4.3).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka přípravku Invirase užitá ve studii)	Interakce	Doporučení týkající se současného užívání
Rifabutin 150 mg každý třetí den (sachinavir/ritonavir 1000/100 mg 2x denně) u zdravých dobrovolníků	Sachinavir AUC ₀₋₁₂ ↑ 13 % (90 % CI: 31 ⁻ - 9 [↑]) Sachinavir C _{max} ↑ 15 % (90 % CI: 32 ⁻ - 7 [↑]) Ritonavir AUC ₀₋₁₂ « (90 % CI: 10 ⁻ - 9 [↑]) Ritonavir C _{max} « (90 % CI: 8 ⁻ - 7 [↑]) Rifabutin účinná složka* AUC ₀₋₇₂ ↑ 134 % (90 % CI 109 %-162 %) Rifabutin účinná složka* C _{max} ↑ 130 % (90 % CI 98 %-167 %) Rifabutin AUC ₀₋₇₂ ↑ 53 % (90 % CI 36 %-73 %) Rifabutin C _{max} ↑ 86 % (90 % CI 57 %-119 %) * Celkové množství rifabutinu + metabolit 25-O-desacetylrifabutin.	K prevenci možného rozvoje rezistence na rifabutin u pacientů koinfikovaných TBC a HIV se doporučuje podávat rifabutin v dávce 150 mg obden nebo třikrát týdně s nezměněnou dávkou sachinaviru/ritonaviru (1000/100 mg 2x denně). Z důvodu očekávaného zvýšení expozice rifabutinu se doporučuje sledování neutropenie a hladin jaterních enzymů.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka přípravku Invirase užitá ve studii)	Interakce	Doporučení týkající se současného užívání
<i>Antipsychotika</i>		
Lurasidon	Z důvodu inhibice CYP3A sachinavirem/ ritonavirem se očekává zvýšení koncentrací lurasidonu.	Společné podávání přípravku Invirase a lurasidonu je kontraindikováno, neboť může zvyšovat toxicitu lurasidonu (viz bod 4.3).
Kvetiapin	Z důvodu inhibice CYP3A sachinavir/ritonavirem je očekáváno zvýšení koncentrací kvetiapinu.	Společné podávání přípravku Invirase a kvetiapinu je kontraindikováno, neboť může zvyšovat toxicitu kvetiapinu. Zvýšené plazmatické koncentrace kvetiapinu mohou vést ke kómatu (viz bod 4.3).
Pimozid (sachinavir/ritonavir)	Při současném podávání s Invirase/ritonavirem může dojít ke zvýšení koncentrace pimozidu. Pimozid je substrátem CYP3A4 a je spojen s prodloužením QT intervalu.	Kombinovaná léčba s přípravkem Invirase/ritonavirem je kontraindikována z důvodu možného rizika vzniku život ohrožující srdeční arytmie (viz body 4.3 a 4.4).
Klozapin Haloperidol Chlorpromazin Mesoridazin Fenothiaziny Sertindol Sultoprid Thioridazin Ziprasidon (sachinavir/ritonavir)		Kombinovaná léčba s přípravkem Invirase/ritonavir je kontraindikována z důvodu možného rizika vzniku život ohrožující srdeční arytmie (viz body 4.3 a 4.4).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka přípravku Invirase užitá ve studii)	Interakce	Doporučení týkající se současného užívání
<i>Benzodiazepiny</i>		
Midazolam 7,5 mg jednotlivá dávka (perorálně) (sachinavir/ritonavir 1000/100 mg 2x denně)	AUC midazolamu ↑ 12,4-násobně C _{max} midazolamu ↑ 4,3-násobně t _{1/2} midazolamu ↑ od 4,7 h do 14,9 h Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se společného užití ritonavirem potencionovaného sachinaviru s intravenózně podaným midazolamem. Studie s dalšími CYP3A modulátory a i.v. podaným midazolamem naznačují možnost 3-4 násobného zvýšení plazmatických hladin midazolamu.	Společné podávání Invirase/ritonaviru s perorálně podávaným midazolamem je kontraindikováno (viz bod 4.3). Pozornost by měla být věnována společnému podávání Invirase s parenterálně podaným midazolamem. Společné podávání Invirase a parenterálního midazolamu by mělo být prováděno na jednotce intenzivní péče (JIP) nebo podobném typu pracoviště, kde je zajištěno pečlivé klinické sledování a je poskytnuta odpovídající lékařská péče v případě vzniku dechové tísně a/nebo prodloužené sedace. Měla by být zvážena úprava dávky, především v případech, je-li podávána více než jedna dávka midazolamu.
Alprazolam Klorazepát Diazepam Flurazepam (sachinavir/ritonavir)	Při současném podávání s Invirase/ritonavirem může dojít ke zvýšení koncentrace těchto látek.	Vzhledem k sedativním účinkům se doporučuje pacienta sledovat a v případě potřeby snížit dávkování benzodiazepinu.
Triazolam (sachinavir/ritonavir)	Při současném podávání s Invirase/ritonavirem může dojít ke zvýšení koncentrace triazolamu.	Podávání se sachinavirem/ritonavirem je kontraindikováno z důvodu možného zvýšení nebo prodloužení sedativních účinků a útlumu dýchání (viz bod 4.3).
<i>Blokátory vápníkových kanálů</i>		
Felodipin, nifedipin, nikardipin, diltiazem, nimodipin, verapamil, amlodipin, nisoldipin, isradipin (sachinavir/ritonavir)	Při současném podávání s Invirase/ritonavirem může dojít ke zvýšení koncentrace těchto látek.	Doporučuje se zvýšená opatrnost a klinické sledování pacientů.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka přípravku Invirase užitá ve studii)	Interakce	Doporučení týkající se současného užívání
<i>Kortikosteroidy</i>		
- Dexamethason (sachinavir/ritonavir)	<ul style="list-style-type: none"> - Interakce s Invirase/ritonavirem nebyly hodnoceny. - Dexamethason indukuje CYP3A4 a může snižovat koncentrace sachinaviru. 	Postupovat s opatrností. Je doporučeno monitorovat plazmatické koncentrace sachinaviru (viz bod 4.4).
Flutikason-propionát 50 µg 4x denně, intranazálně (ritonavir 100 mg 2x denně)	<p>Flutikason-propionát ↑ Vnitřní hladina kortizolu ~ 86 % (90 % CI 82 %-89 %) Větší účinky mohou být očekávány, pokud je flutikason-propionát inhalován. Systémové účinky kortikosteroidů, včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese, byly hlášeny u pacientů léčených ritonavirem a inhalačním nebo intranasálně podaným flutikason-propionátem. Ty se rovněž mohou vyskytovat při léčbě jinými kortikosteroidy metabolizovanými cestou P450 3A, např. budesonidem.</p> <p>Účinky vysoké systémové expozice flutikason-propionátu na plazmatické hladiny ritonaviru nejsou ještě známy.</p>	<p>Současné podávání posíleného sachinaviru a flutikason-propionátu, a jiných kortikosteroidů metabolizovaných cestou P450 3A (např. budesonidu) není doporučeno, pokud možný prospěch léčby nepřeváží riziko systémových kortikosteroidních účinků (viz bod 4.4).</p> <p>Je nutné zvážit snížení dávky glukokortikoidu spolu s pečlivým sledováním místních a celkových účinků nebo použít glukokortikoidy, které nejsou metabolizovány CYP3A4 (např. beklometason).</p> <p>V případě vysazení glukokortikoidů může být nutné postupné snižování jejich dávky po delší dobu.</p>
<i>Antagonista endotelinových receptorů</i>		
Bosentan	Nebyl hodnocen. Společné užití bosentanu a sachinaviru/ritonaviru může zvyšovat plazmatické hladiny bosentanu a může snižovat plazmatické hladiny sachinaviru/ritonaviru.	Může být nutná úprava dávky bosentanu. Pokud je bosentan podáván společně se sachinavirem/ritonavirem, má být sledována pacientova snášenlivost bosentanu. Také se u pacienta doporučuje sledování léčby HIV.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka přípravku Invirase užitá ve studii)	Interakce	Doporučení týkající se současného užívání
<i>Léčivé přípravky, které jsou substráty P-glykoproteinu</i>		
<i>Digitalisové glykosidy</i>		
Digoxin 0,5 mg jednotlivá dávka (sachinavir/ritonavir 1000/100 mg 2x denně)	AUC ₀₋₇₂ digoxinu ↑ 49 % C _{max} digoxinu ↑ 27 % Hladiny digoxinu se mohou v průběhu času lišit a může být očekáváno jejich velké zvýšení, pokud je sachinavir v kombinaci s ritonavirem poprvé podán pacientům, kteří jsou již digoxinem léčeni	Při současném podávání Invirase/Ritonaviru a digoxinu je třeba postupovat opatrně. Koncentrace digoxinu v séru by měly být sledovány a v případě nutnosti by mělo být zváženo snížení dávky digoxinu.
<i>Antagonisté H₂-receptoru pro histamin</i>		
- Ranitidin (sachinavir/ritonavir) - Ranitidin (neposílený sachinavir)	- Interakce s Invirase/ritonavirem nebyly hodnoceny. - AUC sachinaviru ↑ 67 %	- Zvýšení není považováno za klinicky významné a úprava dávky sachinaviru se proto nedoporučuje
<i>Inhibitory HMG-CoA reduktázy</i>		
Pravastatin Fluvastatin (sachinavir/ritonavir)	Interakce nebyla studována. Metabolismus pravastatinu a fluvastatinu není závislý na CYP3A4. Interakce prostřednictvím účinků na transportní proteiny nemohou být vyloučeny.	Interakce neznámá. Pokud není k dispozici alternativní léčba, je třeba podávání pečlivě sledovat (viz bod 4.4).
Simvastatin Lovastatin (sachinavir/ritonavir)	Simvastatin ↑↑ Lovastatin ↑↑ Plazmatické koncentrace jsou silně závislé na metabolismu cestou CYP3A4.	Zvýšené koncentrace simvastatinu a lovastatinu byly spojeny s rhabdomyolózou. Jejich použití v kombinaci s Invirase/ritonavirem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Atorvastatin (sachinavir/ritonavir)	Atorvastatin je z metabolického hlediska na CYP3A4 méně závislý.	Pokud se podává současně s přípravkem Invirase/ritonavir, je nutné podat nejnižší účinnou dávku atorvastatinu a u pacienta by měly být pečlivě sledovány projevy/příznaky myopatie (svalová slabost, bolest svalů, vzestup kreatinkinázy v plazmě, viz bod 4.4).
<i>Imunosupresiva</i>		
Takrolimus	Takrolimus je substrátem CYP3A4 a P-glykoproteinu. Při současném použití takrolimu se sachinavirem/ritonavirem se očekává zvýšení plazmatických hladin takrolimu. Takrolimus může být spojen s torsades de pointes.	Kombinovaná léčba s přípravkem Invirase/ritonavir je kontraindikována z důvodu možného rizika vzniku život ohrožující srdeční arytmie (viz body 4.3 a 4.4).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka přípravku Invirase užitá ve studii)	Interakce	Doporučení týkající se současného užívání
Cyklosporin Rapamycin (sachinavir/ritonavir)	Při současném podávání s Invirase/ritonavirem dochází k několikanásobnému zvýšení koncentrace těchto látek.	Je nezbytné pečlivé monitorování terapeutických koncentrací těchto imunosupresiv, pokud jsou podávána společně s kombinací Invirase/ritonavir.
<i>Dlouhodobě účinkující agonista beta2-adrenergických receptorů</i>		
Salmeterol	Při společném užití salmeterolu a sachinaviru/ritonaviru se očekává zvyšování plazmatické hladiny salmeterolu.	Tato kombinace se nedoporučuje, protože může vést ke zvýšení rizika kardiovaskulárních nežádoucích účinků souvisejících se salmeterolem, včetně prodloužení QT intervalu, palpitací a sinusové tachykardie (viz bod 4.4).
<i>Narkotická analgetika</i>		
Methadon 60-120 mg 1x denně (sachinavir/ritonavir 1000/100 mg 2x denně)	AUC methadonu \sim 19 % (90 % CI 9 % to 29 %) Žádný z 12 pacientů neudával přítomnost abstinčních symptomů.	Kombinovaná léčba s přípravkem Invirase/ritonavir je kontraindikována z důvodu možného rizika vzniku život ohrožující srdeční arytmie (viz body 4.3 a 4.4).
<i>Perorální antikoncepční přípravky</i>		
Ethinylestradiol (sachinavir/ritonavir)	Při současném podávání s Invirase/ritonavirem může dojít ke snížení koncentrace ethinylestradiolu.	Při současném podávání perorálních antikoncepčních látek na bázi estrogenu by měla být použita jiná nebo přídatná forma antikoncepce (viz bod 4.4).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka přípravku Invirase užitá ve studii)	Interakce	Doporučení týkající se současného užívání
<i>Inhibitory fosfodiesterázy typu 5 (PDE5)</i>		
- Sildenafil (sachinavir/ritonavir)	- Interakce s Invirase/ritonavirem nebyly hodnoceny.	
- Sildenafil 100 mg (jednotlivá dávka) (neposílený sachinavir 1200 mg 3x denně)	- Sachinavir « C _{max} sildenafilu ↑ 140 % AUC sildenafilu ↑ 210 % - Sildenafil je substrátem CYP3A4.	- Kombinovaná léčba s přípravkem Invirase/ritonavir je kontraindikována z důvodu možného rizika vzniku život ohrožující srdeční arytmie (viz body 4.3 a 4.4).
Vardenafil (sachinavir/ritonavir)	Při současném podávání s Invirase/ritonavirem může dojít ke zvýšení koncentrace vardenafilu.	Kombinovaná léčba s přípravkem Invirase/ritonavir je kontraindikována z důvodu možného rizika vzniku život ohrožující srdeční arytmie (viz body 4.3 a 4.4).
Tadalafil (sachinavir/ritonavir)	Při současném podávání s Invirase/ritonavirem může dojít ke zvýšení koncentrace tadalafilu.	Kombinovaná léčba s přípravkem Invirase/ritonavir je kontraindikována z důvodu možného rizika vzniku život ohrožující srdeční arytmie (viz body 4.3 a 4.4).
<i>Inhibitory protonové pumpy</i>		
Omeprazol 40 mg 1x denně (sachinavir/ritonavir 1000/100 mg 2x denně)	AUC sachinaviru ↑ 82 % (90 % CI 44-131 %) C _{max} sachinaviru ↑ 75% (90 % CI 38-123 %) Ritonavir «	Kombinace není doporučena.
Ostatní inhibitory protonové pumpy (sachinavir/ritonavir 1000/100 mg 2x denně)	Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se společného podávání Invirase/ritonavir a ostatních inhibitorů protonové pumpy.	Kombinace není doporučena.
<i>Inhibitory tyrosinkinázy</i>		
Všechny inhibitory tyrosinkinázy s rizikem prodloužení QT intervalu, např. dasatinib, sunitinib	Interakce s Invirase/ritonavirem nebyly hodnoceny.	Kombinovaná léčba s přípravkem Invirase/ritonavir je kontraindikována z důvodu možného rizika vzniku život ohrožující srdeční arytmie (viz body 4.3 a 4.4).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka přípravku Invirase užitá ve studii)	Interakce	Doporučení týkající se současného užívání
Ostatní		
Námelové alkaloidy (např. ergotamin, dihydroergotamin, ergometrin a methylegometrin) (sachinavir/ritonavir)	Invirase/ritonavir může zvyšovat expozici námelovým alkaloidům a současně tak zvyšovat jejich potenciální akutní toxicitu.	Souběžné podávání Invirase/ritonaviru a námelových alkaloidů je kontraindikováno (viz bod 4.3).
- Grapefruitová šťáva (sachinavir/ritonavir)	- Interakce s Invirase/ritonavirem nebyly hodnoceny.	
- Grapefruitová šťáva (jednotlivá dávka) (neposílený sachinavir)	- Sachinavir ↑ 50 % (nekoncentrovaná grapefruitová šťáva) - Sachinavir ↑ 100 % (dvojnásobně koncentrovaná grapefruitová šťáva)	- Zvýšení není považováno za klinicky významné a není tedy požadována žádná úprava dávkování.
- Česnekové tobolky (sachinavir/ritonavir)	- Interakce s Invirase/ritonavirem nebyly hodnoceny.	
- Česnekové tobolky (dávka přibližně odpovídající dvěma 4g stroužkům česneku denně) (neposílený sachinavir 1200 mg 3x denně)	- AUC sachinaviru ~ 51 % C _{min} sachinaviru ~ 49 % (8 hodin po podání) C _{max} sachinaviru ~ 54 %.	- Pacienti léčení sachinavirem nesmějí užívat česnekové tobolky vzhledem k riziku snížení plazmatických koncentrací, ztráty virologické odpovědi a možnému riziku vzniku rezistence na jednu nebo více složek antiretrovirové léčby.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka přípravku Invirase užitá ve studii)	Interakce	Doporučení týkající se současného užívání
- Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>) (sachinavir/ritonavir)	- Interakce s Invirase/ritonavirem nebyly hodnoceny.	
- Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>) (neposílený sachinavir)	- Plazmatické koncentrace neposíleného sachinaviru mohou být sníženy při současném užívání rostlinných přípravků z třezalky tečkované (<i>Hypericum perforatum</i>). Tento účinek je projevem indukce enzymů metabolizujících léčivo a/nebo transportních proteinů v důsledku požití třezalky tečkované.	- Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou nesmí být užívány současně s Invirase. V případě, že pacient již užívá přípravek z třezalky tečkované, je nezbytné tuto léčbu okamžitě ukončit, zkontrolovat hladiny viru a koncentrace sachinaviru. Koncentrace sachinaviru se mohou zvýšit v okamžiku vysazení třezalky tečkované, a proto může být nutné upravit dávku sachinaviru. Indukční účinek třezalky tečkované může přetrvávat po dobu nejméně 2 týdnů od ukončení jejího podávání.
<i>Další možné interakce</i>		
<i>Léčiva, která jsou substrátem CYP3A4</i>		
např. dapson, disopyramid, chinin, fentanyl a alfentanyl	Ačkoli specifické studie nebyly prováděny, léky, které jsou ve větší míře metabolizovány cestou CYP3A4, mohou mít při současném podávání s Invirase/ritonavirem zvýšené plazmatické hladiny.	Kombinovaná léčba s přípravkem Invirase/ritonavir je kontraindikována z důvodu možného rizika vzniku život ohrožující srdeční arytmie (viz body 4.3 a 4.4).
<i>Gastroenterologická léčiva</i>		
Metoklopramid	Není známo, zda léčiva, která zvyšují gastrointestinální motilitu, mohou snižovat plazmatické koncentrace sachinaviru.	
Cisaprid (sachinavir/ritonavir)	Ačkoli specifické studie nebyly prováděny, léky, které jsou ve větší míře metabolizovány cestou CYP3A4, mohou mít při současném podávání s Invirase/ritonavirem zvýšené plazmatické hladiny.	Kombinovaná léčba s přípravkem Invirase/ritonavir je kontraindikována z důvodu možného rizika vzniku život ohrožující srdeční arytmie (viz body 4.3 a 4.4).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka přípravku Invirase užitá ve studii)	Interakce	Doporučení týkající se současného užívání
Difemanil (sachinavir/ritonavir)		Kombinovaná léčba s přípravkem Invirase/ritonavir je kontraindikována z důvodu možného rizika vzniku život ohrožující srdeční arytmie (viz body 4.3 a 4.4).
Vasodilatancia (periferní)		
Vinkamin i.v.		Kombinovaná léčba s přípravkem Invirase/ritonavir je kontraindikována z důvodu možného rizika vzniku život ohrožující srdeční arytmie (viz body 4.3 a 4.4).

Klíč: – pokles, ↑ vzestup, « nezměněno, ↑↑ významný vzestup

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství: Z výsledků studií na zvířatech nevyplývalo žádné nebezpečí přímého nebo nepřímého ohrožení vývoje embrya či plodu, průběhu těhotenství a peri- a postnatálního období. Klinické zkušenosti s podáváním těhotným ženám jsou omezené. Vrozené malformace, porodní defekty a další poruchy (bez vrozených malformací) byly vzácně hlášeny u těhotných žen, které užívaly sachinavir v kombinaci s dalšími antiretrovirovými látkami. Nicméně údaje, které jsou v současné době k dispozici, nejsou dostatečné k určení specifických rizik pro nenarozené dítě. Sachinavir může být během těhotenství užíván, pouze pokud potenciální prospěch z léčby převáží možná rizika pro plod (viz bod 5.3).

Kojení: Nejsou k dispozici žádné údaje o vylučování sachinaviru do mateřské mléka kojících žen či mléka laboratorních zvířat. Míru rizika nežádoucích účinků sachinaviru u kojených dětí nelze v současné době stanovit a proto má být kojení vždy ukončeno před zahájením léčby sachinavirem. Ženám infikovaným virem HIV se za žádných okolností nedoporučuje kojit, aby nedošlo k přenosu HIV na dítě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Invirase může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. V průběhu léčby přípravkem Invirase byly hlášeny závratě, únava a postižení zraku. Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

a. Shrnutí bezpečnostního profilu

K dispozici jsou omezené údaje ze dvou klinických studií, kde byla u 311 pacientů hodnocena bezpečnost měkkých tobolek sachinaviru (1000 mg dvakrát denně) užívaných v kombinaci s nízkou dávkou ritonaviru (100 mg dvakrát denně) po dobu nejméně 48 týdnů.

Nejčastěji byly hlášeny následující nežádoucí příhody mající přinejmenším možnou souvislost s podáním ritonavirem potencionálního sachinaviru (tj. nežádoucí účinky): nevolnost, průjem, únava, zvracení, plynatost a bolest břicha.

Následující nežádoucí příhody byly hlášeny s nejvyšší závažností (stupně 3 a 4): anémie, diabetes mellitus, průjem, nauzea, zvracení a únava.

Kompletní doporučení týkající se úpravy dávkování a nežádoucích účinků spojených s podáváním ritonaviru a dalších léčivých přípravků používaných v kombinaci se sachinavirem jsou lékařům k dispozici pro každý jednotlivý léčivý přípravek v příslušných Souhrnech údajů o přípravku.

b. Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky, které se vyskytly ve dvou klíčových studiích se sachinavirem ve formě měkkých tobolek (1000 mg dvakrát denně) užívaným v kombinaci s nízkou dávkou ritonaviru (100 mg dvakrát denně) po dobu alespoň 48 týdnů, jsou shrnuty v tabulce 2. Zahrnuty jsou rovněž závažné i nezávažné nežádoucí účinky získané ze spontánních hlášení po uvedení přípravku na trh, u kterých nelze vyloučit kauzální vztah k sachinaviru.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů dle MedDRA. Četnost výskytu dle MedDRA konvence je následující: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2: Incidence nežádoucích účinků a laboratorních odchylek zjištěných u dospělých pacientů v klinických studiích a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh.

Tělesný systém Četnost výskytu	Nežádoucí účinky
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	
Velmi časté	Snížení počtu trombocytů
Časté	Anémie, snížení hemoglobinu, snížení počtu lymfocytů, snížení počtu leukocytů
Méně časté	Neutropenie
<i>Poruchy oka</i>	
Méně časté	Porucha zraku
<i>Poruchy imunitního systému</i>	
Časté	Hypersenzitivita
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	
Velmi časté	Zvýšení cholesterolu v krvi, zvýšení triglyceridů v krvi
Časté	Diabetes mellitus, anorexie, zvýšení chuti k jídlu
Méně časté	Snížení chuti k jídlu
<i>Psychiatrické poruchy</i>	
Časté	Pokles libida, poruchy spánku
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Časté	Parestezie, periferní neuropatie, závratě, dysgeuzie, bolest hlavy
Méně časté	Somnolence, křeče
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	
Časté	Dyspnoe
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Velmi časté	Průjem, nauzea
Časté	Zvracení, břišní distenze, bolest břicha, bolest horní poloviny břicha, zácpa, sucho v ústech, dyspepsie, říhání, flatulence, suché rty, řídká stolice
Méně časté	Pankreatitida
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	
Velmi časté	Zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartát aminotransferázy, zvýšení lipoproteinů s nízkou hustotou
Časté	Zvýšení bilirubinu v krvi, zvýšení amylázy v krvi
Méně časté	Hepatitida, žloutenka
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	
Časté	Zvýšení kreatininu v krvi
Méně časté	Porucha funkce ledvin
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	
Časté	Alopecie, suchá kůže, ekzém, lipoatrofie, pruritus, vyrážka
Méně časté	Stevens-Johnsonův syndrom, bulózní dermatitida
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	
Časté	Svalové spasmy
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
Časté	Astenie, únava, zvýšení tělesného tuku, malátnost
Méně časté	Ulcerace sliznice

c. Popis vybraných nežádoucích účinků

Metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukosy v krvi (viz bod 4.4).

U pacientů s hemofilií typu A a B léčenými inhibitory proteáz byly zaznamenány případy zvýšené krvácivosti, včetně spontánních kožních hematomů a hemartróz (viz bod 4.4).

Při léčbě inhibitory proteáz bylo hlášeno zvýšení hladin CPK, myalgie, myositida a vzácně rhabdomyolýza, zejména při kombinaci s nukleosidovými analogy.

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

d. Pediatrická populace

Omezené údaje o bezpečnosti jsou dostupné z pediatrické studie (NV20911, n=18), ve které byla bezpečnost sachinaviru ve formě tvrdých tobolek (50 mg/kg dvakrát denně, ne více než 1000 mg dvakrát denně) užívaných v kombinaci s nízkou dávkou ritonaviru ve formě perorálního roztoku (3 mg/kg dvakrát denně pro tělesnou hmotnost od 5 do <15 kg, 2,5 mg /kg dvakrát denně pro tělesnou hmotnost od 15 do 40 kg a 100 mg dvakrát denně pro tělesnou hmotnost >40 kg) hodnocena u pediatrických pacientů ve věku od 4 měsíců do 6 let.

U čtyř pacientů v této studii se objevilo pět nežádoucích příhod, které byly považovány za související se studijní léčbou. Tyto příhody byly zvracení (3 pacienti), bolest břicha (1 pacient) a průjem (1 pacient). V této studii nebyly pozorovány žádné neočekávané nežádoucí příhody.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

K dispozici jsou pouze omezené údaje týkající se předávkování sachinavirem. Akutní ani chronické předávkování sachinavirem samotným nezpůsobilo závažnější komplikace, avšak v kombinaci s jinými inhibitory proteázy byly pozorovány příznaky a projevy předávkování, jako je celková slabost, únava, průjem, nevolnost, zvracení, vypadávání vlasů, sucho v ústech, hyponatrémie, úbytek hmotnosti a ortostatická hypotenze. Při předávkování sachinavirem není známo specifické antidotum. Léčba předávkování sachinavirem by měla obsahovat obecná podpůrná opatření, včetně monitorování vitálních funkcí a EKG a pozorování klinického stavu pacienta. V indikovaných případech je třeba uvážit prevenci další absorpce. Dialýza pravděpodobně nemá významný příznivý účinek při odstraňování aktivní látky, protože sachinavir je vysoce vázán na plazmatické bílkoviny.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika, ATC kód: J05A E01.

Mechanismus účinku: HIV proteáza je základní virový enzym nezbytný ke specifickému štěpení virových gag a gag-pol polyproteinů. Sachinavir selektivně inhibuje HIV proteázu, čímž zabraňuje tvorbě vyzrálých virových částic.

Prodloužení QT a PR intervalu na elektrokardiogramu: Účinky přípravku Invirase s ritonavirem v terapeutické (1000/100 mg 2x denně) i supratherapeutické dávce (1500/100 mg 2x denně) na QT interval byly hodnoceny ve dvojitě zaslepené, placebem a aktivním komparátorem (moxifloxacin 400 mg) kontrolované studii s překříženým uspořádáním 4 skupin u zdravých dobrovolníků (mužů i žen) ve věku 18 až 55 let (N=59). V Den 3 se provádělo hodnocení EKG (po dobu 20 hodin). Den 3 byl pro měření stanovených hodnot určen na základě zjištěné maximální farmakokinetické expozice v tomto dni v průběhu předchozí 14-denní farmakokinetické studie násobné dávky. V Den 3 byly hodnoty střední C_{max} při podávání terapeutických dávek přibližně 3násobně vyšší a při podávání supratherapeutických dávek pak přibližně 4násobně vyšší v porovnání se střední C_{max} pozorované v rovnovážném stavu při podávání terapeutických dávek HIV pacientům. V Den 3 byl horní 1-stranný 95% interval spolehlivosti maximálního středního rozdílu u QTcS korigovaného podle původních hodnot před podáním dávky (studie QT korigovaného podle specifické srdeční frekvence) mezi ramenem s účinnou látkou a placebem > 10 ms v obou skupinách léčených přípravkem Invirase spolu s ritonavirem (výsledky viz tabulka 3). Zdá se, že supratherapeutické dávky přípravku Invirase s ritonavirem mají větší vliv na QT interval než terapeutické dávky přípravku Invirase s ritonavirem, ale není jisté, zda byl pozorován maximální účinek obou dávek. QTcS interval mezi 450 a 480 ms mělo v terapeutickém rameni léčby 11 % subjektů a v supratherapeutickém rameni pak 18 % subjektů. V této studii nebylo pozorováno prodloužení QT intervalu nad 500 ms ani torsade de points (viz rovněž bod 4.4).

Tabulka 3: Maximální průměrný $ddQTcS^{\dagger}$ (ms) v Den 3 při terapeutické dávce přípravku Invirase s ritonavirem, supratherapeutické dávce přípravku Invirase s ritonavirem a u aktivních kontrol s moxifloxacinem u zdravých dobrovolníků v podrobné studii (TQT) QT intervalu

Léčba	Doba po podání dávky	Střední $ddQTcS$	Standardní chyba	Horní 95% CI $ddQTcS$
Invirase/ritonavir 1000/100 mg 2xd	12 hodin	18,86	1,91	22,01
Invirase/ritonavir 1500/100 mg 2xd	20 hodin	30,22	1,91	33,36
Moxifloxacin [^]	4 hodiny	12,18	1,93	15,36

[†] Odvozený rozdíl QTcS korigovaného podle původních hodnot před podáním dávky mezi ramenem s aktivní léčbou a placebem

[^] 400 mg bylo podáváno pouze v Den 3

Poznámka: V této studii byl QTcS u mužů $QT/RR^{0.319}$ a u žen $QT/RR^{0.337}$, což je podobné Fridericiově korekci ($QTcF=QT/RR^{0.333}$).

V této studii (v Den 3) byl rovněž pozorován PR interval > 200 ms u 40 % subjektů dostávajících přípravek Invirase s ritonavirem v dávce 1000/100 mg 2x denně a 47 % subjektů dostávajících přípravek Invirase s ritonavirem v dávce 1500/100 mg 2x denně. PR interval > 200 ms byl pozorován u 3 % subjektů ve skupině s aktivní léčbou (moxifloxacin) a u 5 % subjektů v rameni s placebem. Maximální změny středního PR intervalu v porovnání s výchozími hodnotami před podáním dávky byly 25 ms v léčebné skupině s přípravkem Invirase s ritonavirem v dávce 1000/100 mg 2x denně a 34 ms v léčebné skupině s přípravkem Invirase s ritonavirem v dávce 1500/100 mg 2x denně (viz též bod 4.4).

Případy synkopy/presynkopy se objevovaly častěji, než se předpokládalo, a byly pozorovány častěji při léčbě sachinavirem (11 ze 13). Klinický význam těchto nálezů ve studii se zdravými dobrovolníky vzhledem k užívání Invirase/ritonavir u HIV pacientů je nejasný, avšak neměla by se podávat dávka převyšující 1000/100 mg Invirase/ritonavir 2x denně.

Účinek zahájení léčby dávkovacím režimem Invirase/ritonavir 500/100 mg dvakrát denně v kombinaci s 2 NRTI po dobu prvních 7 dnů léčby, následovaným režimem Invirase/ritonavir 1000/100 mg dvakrát denně v kombinaci s 2 NRTI v následujících 7 dnech na QT interval, farmakokinetiku a virovou nálož byl hodnocen v otevřené 2týdenní observační studii u 23 HIV-1 infikovaných dosud neléčených pacientů, kteří zahajují léčbu kombinací Invirase/ritonavir. EKG a měření farmakokinetického profilu byly provedeny 3., 4., 7., 10. a 14. den léčby upravenou terapií Invirase/ritonavir. Primární proměnnou studie byla maximální změna od výchozí hodnoty QTcF ($\Delta\text{QTcF}_{\text{dense}}$) před podáním dávky. Upravený režim Invirase/ritonavir snížil průměrné maximum $\Delta\text{QTcF}_{\text{dense}}$ v prvním týdnu léčby v porovnání se stejnými hodnotami získanými 3. den u zdravých dobrovolníků, kterým byl podáván standardní dávkovací režim Invirase/ritonavir v podrobné studii QT intervalu, (tabulka 4) na základě porovnání napříč studiemi u různých populací. Pouze 2/21 (9 %) pacientů v rámci všech studijních dnů dosáhli maxima změny QTcF od výchozí hodnoty před podáním dávky ≥ 30 ms po podání upraveného režimu Invirase/ritonavir HIV-1 infikovaným dosud neléčeným pacientům; průměrná maximální změna od průměrné výchozí hodnoty QTcF před podáním dávky byla < 10 ms v rámci všech studijních dnů. Tyto výsledky naznačují, že pravděpodobnost změn QTc se snižuje při modifikaci dávkovacího režimu Invirase/ritonavir, na základě srovnání napříč studiemi u různých populací (tabulka 4). Poměr pacientů s hlášeným prodloužením PR intervalu > 200 ms v této studii se pohyboval v rozmezí od 3/22 (14 %) (3. den) do 8/21 (38 %) (14. den).

Po úpravě režimu Invirase/ritonavir, stoupala expozice sachinaviru v průběhu prvního týdne s maximem 3. den a klesala na nejnižší expozici 7. den s indukčním efektem ritonaviru, zatímco se 14. den farmakokinetické parametry sachinaviru (po podání plných dávek kombinace Invirase/ritonavir v druhém týdnu) přiblížily rozmezí anamnestických středních hodnot sachinaviru v ustáleném stavu u HIV-1 infikovaných pacientů (tabulka 9). Průměrné C_{max} u přípravku Invirase při upraveném režimu Invirase/ritonavir bylo přibližně o 53-83 % nižší v rámci všech studijních dnů u HIV-1 infikovaných pacientů v porovnání s průměrem C_{max} dosaženým 3. den u zdravých dobrovolníků v podrobné studii QT intervalu. Byl pozorován kontinuální pokles HIV-RNA u všech dosud neléčených pacientů, kteří dostávali upravený dávkovací režim Invirase/ritonavir v průběhu 2týdenní léčby, což svědčí o supresi viru HIV během studie. Nebyla stanovena dlouhodobá účinnost u upraveného režimu.

Tabulka 4: Shrnutí parametrů elektrokardiogramu po podání upraveného režimu Invirase/ritonavir při léčbě HIV-1 infikovaných dosud neléčených pacientů, kteří zahajují léčbu kombinací Invirase/ritonavir

Parametr	Den 3 500/100 mg (n=22)	Den 4 500/100 mg (n=21)	Den 7 500/100 mg (n=21)	Den 10 1000/100 mg (n=21)	Den 14 1000/100 mg (n=21)	Studie QT intervalu Den 3* (n=57)
Průměrná maximální $\Delta\text{QTcF}_{\text{dense}}$ ms (SD)	3,26 ± 7,01	0,52 ± 9,25	7,13 ± 7,36	11,97 ± 11,55	7,48 ± 8,46	32,2 ± 13,4
Pacienti s maximální $\Delta\text{QTcF}_{\text{dense}} \geq 30$ ms (%)	0	0	0	2/21 (9 %)	0	29/57 (51 %)

*Anamnestické údaje z podrobné studie QT intervalu provedené u zdravých dobrovolníků **Antivirová aktivita in vitro**: Sachinavir vykazuje antivirovou aktivitu proti panelu laboratorních kmenů a klinických izolátů HIV-1 s reprezentativními hodnotami EC_{50} v rozmezí 1-10 nmol a EC_{90} v rozmezí 5-50 nmol, bez zjevného rozdílu mezi subtypy B a „non-clade“ B. Sérové upravené (50 % lidské sérum) efektivní koncentrace EC_{50} se pohybují v rozmezí 25-250 nmol. Klinické izoláty HIV-2 vykazují hodnoty EC_{50} v rozmezí 0,3-2,4 nmol.

Rezistence

Antivirová aktivita podle výchozího genotypu a fenotypu

Genotypové a fenotypové limity predikující klinickou účinnost sachinaviru potencovaného ritonavirem byly odvozeny z retrospektivních analýz klinických studií RESIST 1 a 2 a z analýzy velkého souboru nemocničních pacientů (Marcelin a kol. 2007).

Výchozí fenotyp sachinaviru (shift v citlivosti v porovnání k referenčním hodnotám, PhenoSense Assay) se ukázal jako prediktivní faktor virologického výsledku. Virologická odpověď jako první poklesla, pokud násobek shiftu přesáhl hodnotu 2,3; pokud shift přesáhl 12-ti násobek, nebyl pozorován již žádný virologický prospěch.

Marcelin a kol. (2007) identifikoval devět proteázových kodonů (L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M), které byly spojené s poklesem virologické odpovědi na sachinavir/ritonavir (1000/100 mg 2x denně) u 138 pacientů dříve neléčených sachinavirem. Přítomnost 3 a více mutací byla spojena s poklesem odpovědi na sachinavir/ritonavir. Asociace mezi počtem těchto sachinavir-asociovaných mutací rezistence a virologickou odpovědí byla potvrzená v nezávislé klinické studii (RESIST 1 a 2) zahrnující populaci pacientů, kteří již prošli intenzivnější léčbou, včetně 54 %, kteří dostávali sachinavir již dříve ($p=0,0133$, viz Tabulka 5). Mutace G48V, již dříve in vitro identifikovaná jako mutace příznačná pro sachinavir, byla na počátku přítomná u virů od tří pacientů, z nichž nikdo na terapii nereagoval.

Tabulka 5: Virologická odpověď na sachinavir/ritonavir rozčleněná podle počtu výchozích sachinavir-asociovaných mutací rezistence

Počet výchozích sachinavir-asociovaných mutací rezistence	Marcelin a kol. (2007)		RESIST 1 & 2	
	sachinavirem dříve neléčení pacienti		sachinavirem dříve neléčení/již neléčení pacienti	
	N=138	Změna ve výchozích plazmatických hodnotách HIV-1 RNA ve <u>12.-20. týdnu</u>	N=114	Změna ve výchozích plazmatických hodnotách HIV-1 RNA ve <u>4. týdnu</u>
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

* Mutace v mutačním skóre sachinaviru: L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M

Klinické výsledky ze studií léčby zatím neléčených a již léčených pacientů

Ve studii MaxCmin 1 byla u více než 300 pacientů (léčených i neléčených proteázovými inhibitory) srovnána bezpečnost a účinnost kombinace sachinavir měkké tobolky/ritonavir 1000/100 mg podané dvakrát denně v kombinaci se dvěma inhibitory reverzní transkriptázy (nukleosidový typ inhibitorů (NRTIs)/nenukleosidový typ inhibitorů (NNRTIs)) s kombinací indinavir/ritonavir 800/100 mg dvakrát denně v kombinaci s dvěma NRTIs/NNRTIs. Kombinace sachinaviru a ritonaviru prokázala vyšší virologickou aktivitu ve srovnání s kombinací indinaviru a ritonaviru v případech, kdy změna předepsané léčby byla považována za virologické selhání léčby.

Ve studii MaxCmin 2 byla ve skupině 324 jedinců (léčených i neléčených proteázovými inhibitory) srovnávána bezpečnost a účinnost Fortovase/ritonaviru při podávání 1000/100 mg dvakrát denně plus

2 NRTIs/NNRTIs s lopinavirem/ritonavirem v dávkování 400/100 mg dvakrát denně plus 2 NRTIs/NNRTIs. Žádný z jedinců, kterým byla aplikována kombinace lopinavir/ritonavir, nebyl před randomizací léčen lopinavirem, zatímco ve skupině léčené sachinavirem/ritonavirem bylo 16 jedinců již dříve vystaveno účinkům sachinaviru.

Tabulka 6: Demografické údaje subjektů studie MaxCmin1 a MaxCmin2[†]

	MaxCmin1		MaxCmin2	
	SQV/r	IDV/r	SQV/r	LPV/r
	N=148	N=158	N=161	N=163
Pohlaví				
Muž	82 %	74 %	81 %	76 %
Rasa (Bílá/Černá/Asijská) %	86/9/1	82/12/4	75/19/1	74/19/2
Věk, průměr, roky	39	40	40	40
CDC kategorie C (%)	32 %	28 %	32 %	31 %
Ti, kterým nebyla dříve podána antiretrovirotika (%)	28 %	22 %	31 %	34 %
Ti, kterým nebyly dříve podány PI (%)	41 %	38 %	48 %	48 %
Medián výchozí hodnoty HIV-1 RNA, log ₁₀ kopií/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)
Medián výchozí hodnoty počtu CD4 ⁺ buněk, buňky/mm ³ (IQR)	272 (135-420)	280 (139-453)	241 (86-400)	239 (95-420)

[†] údaje z hlášení klinické studie

Tabulka 7: Výsledky MaxCmin1 a MaxCmin2[†] ve 48. týdnu

Výsledek	MaxCmin1		MaxCmin2	
	SQV/r	IDV/r	SQV/r	LPV/r
Zahájená přidělená léčba n (%)	148 (94 %)	158 (99 %)	161 (94 %)	163 (98 %)
Přerušená přidělená léčba, n (%)	40 (27 %)	64 (41 %)	48 (30 %)	23 (14 %)
	P=0,01		P=0,001	
Virologické selhání ITT/e* [‡] #	36/148 (24 %)	41/158 (26 %)	53/161 (33 %)	29/163 (18 %)
	P=0,76		P=0,002	
Poměr s VL < 50 kopií/ml ve 48. týdnu, ITT/e [#]	97/144 (67 %)	106/154 (69 %)	90/158 (57 %)	106/162 (65 %)
	P > 0,05 [‡]		P=0,12	
Poměr s VL < 50 kopií/ml ve 48. týdnu, při léčbě	82/104 (79 %)	73/93 (78 %)	84/113 (74 %)	97/138 (70 %)
	P > 0,05 [‡]		P=0,48	
Medián zvýšení počtu CD4 buněk ve 48. týdnu (buňky/mm ³)	85	73	110	106

* Pro obě studie: Pro pacienty zařazené do studie s VL < 200 kopií/ml, VF definované jako ≥ 200 kopií/ml. MaxCmin1: Pro zařazené s VL ≥ 200 kopií/ml, VF definované jako každé zvýšení ≥ 0,5 log a/nebo VL ≥ 50 000 kopií/ml ve 4. týdnu, ≥ 5 000 kopií/ml ve 12. týdnu, nebo ≥ 200 kopií/ml ve 24. týdnu nebo později. MaxCmin2: každé zvýšení ≥ 0,5 log při zvláštní prohlídce; snížení ≤ 0,5 log, pokud VL ≥ 200 kopií/ml ve 4. týdnu; snížení ≤ 1,0 log z výchozí hodnoty, pokud VL ≥ 200 kopií/ml ve 12. týdnu; a VL ≥ 200 kopií/ml ve 24. týdnu.

ITT/e = Záměr léčit/vlastní léčba

[†] Údaje z hlášení klinické studie

[‡] Údaje z publikace MaxCmin1

Klinické výsledky z pediatrických studií

Farmakokinetika, bezpečnost a aktivita sachinaviru byla hodnocena v otevřené multicentrické studii u 18 dětí ve věku od 4 měsíců do méně než 6 let, ve které byl sachinavir (50 mg/kg 2x denně až do dávky používané u dospělých pacientů 1000 mg 2x denně) podáván v kombinaci s ritonavirem perorální roztok (3 mg/kg 2x denně pro tělesnou hmotnost od 5 do <15 kg, 2,5 mg/kg 2x denně pro tělesnou hmotnost od 15 do 40 kg a 100 mg 2x denně pro tělesnou hmotnost >40 kg) plus ≥ 2 další základní antiretrovirové přípravky. Kojenci a malé děti byli rozděleni do 2 skupin: skupina A „Skupina nízkého věku“, děti ve věku od 4 měsíců do méně než 2 let (n=5) a skupina B „Skupina vyššího věku“, děti ve věku od 2 do méně než 6 let (n=13).

Ve „Skupině vyššího věku“ počet pacientů s virovou náloží <400 kopií/ml v týdnu 48 byl 11 ze 13. Počet pacientů s virovou náloží <50 kopií/ml byl 9 ze 13 ve stejném období. Počet CD4 lymfocytů (vyjádřený jako procento průměrného počtu CD4) se zvýšil v průměru o 2,97 % během stejného období 48 týdnů. Studie byla příliš malá na to, aby bylo možno dojít k závěru ohledně klinického prospěchu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Sachinavir je v podstatě zcela metabolizován pomocí CYP3A4. Metabolismus sachinaviru je inhibován ritonavirem, a proto ritonavir zvyšuje ("potencuje") plazmatické hladiny sachinaviru.

Absorpce: U dospělých pacientů infikovaných HIV byla po podání Invirase v kombinaci s ritonavirem při dávkování 1000/100 mg dvakrát denně systémová expozice sachinavirem za 24 hodin podobná, nebo vyšší, než při podávání sachinaviru měkkých tobolek v dávce 1200 mg třikrát denně (viz tabulka 8). Farmakokinetika sachinaviru je při dlouhodobé léčbě stabilní.

Tabulka 8: Střední hodnoty (%CV) AUC, C_{max} a C_{min} sachinaviru u pacientů po opakovaných dávkách Invirase, sachinaviru měkkých tobolek, Invirase/ritonaviru a sachinaviru měkkých tobolek/ritonaviru

Léčba	N	AUC τ (ng·h/ml)	AUC $_{0-24}$ (ng·h/ml) [†]	C_{max} (ng/ml)	C_{min} (ng/ml)
Invirase (tvrdé tobolky) 600 mg třikrát denně	10	866 (62)	2,598	197 (75)	75 (82)
Sachinavir měkké tobolky 1200 mg třikrát denně	31	7,249 (85)	21,747	2,181 (74)	216 (84)
Invirase (tablety) 1000 mg dvakrát denně + ritonavir 100 mg dvakrát denně* (nalačno)	22	10,320 (2,530-30,327)	20,640	1,509 (355-4,101)	313 (70-1,725) ^{††}
Invirase (tablety) 1000 mg dvakrát denně ritonavir 100 mg dvakrát denně* (vysoce kalorické jídlo)	22	34,926 (11,826-105,992)	69,852	5,208 (1,536-14,369)	1,179 (334-5,176) ^{††}

τ = dávkovací interval, tj. 8 hodin pro dávkování třikrát denně a 12 hodin pro dávkování dvakrát denně

C_{min} = pozorované plazmatické koncentrace na konci dávkovacího intervalu

bid = dvakrát denně

tid = třikrát denně

* výsledky jsou vyjádřeny jako geometrická střední hodnota (min - max)

[†] odvozeno z dávkovacího schématu třikrát nebo dvakrát denně

^{††} $C_{před}$ podáním další dávky hodnoty

Absolutní biologická dostupnost stanovená u 8 zdravých dobrovolníků, jimž byla po vydatné snídani podána jednorázová dávka 600 mg Invirase (3 x 200 mg tvrdých tobolek), byla průměrně 4 % (CV 73 %, rozsah: 1 % až 9 %). Nízká biologická dostupnost je pravděpodobně důsledkem nekompletní absorpce a extenzivního metabolismu po prvním průchodu játry. Bylo prokázáno, že pH v žaludku má na velké zvýšení biologické dostupnosti, které je pozorováno při podávání s jídlem, pouze minimální vliv. Absolutní biologická dostupnost sachinaviru při současném podávání s ritonavirem nebyla v lidské populaci stanovena.

V kombinaci s ritonavirem byla bioekvivalence přípravku Invirase tvrdé tobolky a potahované tablety prokazována po jídle.

Účinná terapie v léčbě dosud neléčených pacientů je spojena s hodnotami C_{min} přibližně 50 ng/ml a AUC $_{0-24}$ kolem 20,000 ng·h/ml. Účinná terapie v léčbě předléčených pacientů je spojena s hodnotami C_{min} přibližně 100 ng/ml a AUC $_{0-24}$ kolem 20,000 ng·h/ml.

U HIV-1 infikovaných dosud neléčených pacientů, kteří zahajují léčbu kombinací Invirase/ritonavir s upraveným dávkovacím režimem Invirase/ritonavir v dávce 500 mg Invirase dvakrát denně se 100 mg ritonaviru dvakrát denně po dobu prvních 7 dnů léčby a se zvýšením dávky Invirase na 1000 mg dvakrát denně s ritonavirem 100 mg dvakrát denně v následujících 7 dnech, se systémová expozice sachinaviru obecně přibližuje nebo převyšuje rozmezí anamnestických hodnot v rovnovážném stavu při standardním dávkovacím režimu Invirase/ritonavir 1000 mg/100 mg dvakrát denně v rámci všech dnů studie (viz tabulky 9 a 8).

Tabulka 9: Průměr (CV %) farmakokinetických parametrů po podání upraveného režimu Inivirase/ritonavir při léčbě HIV-1 infikovaných dosud neléčených pacientů, kteří zahajují léčbu kombinací Inivirase/ritonavir

Parametr	Den 3 500/100 mg (n=22)	Den 4 500/100 mg (n=21)	Den 7 500/100 mg (n=21)	Den 10 1000/100 mg (n=21)	Den 14 1000/100 mg (n=21)
AUC ₀₋₁₂ (ng*h/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)

Studie *in vitro* prokázaly, že sachinavir je substrátem P-glykoproteinu (P-gp).

Vliv potravy: Ve zkřížené studii s 22 HIV-infikovanými pacienty léčenými kombinací Inivirase/ritonavir 1000 mg/100 mg dvakrát denně, kterým byly podány tři po sobě jdoucí dávky nalačno nebo po jídle s vysokým obsahem tuku, kalorií (46 g tuku, 1,091 Kcal) byly AUC₀₋₁₂, C_{max} a C_{min} (minimální koncentrace v rovnovážném stavu) hodnoty sachinaviru podávaného nalačno o 70 procent nižší než při podání s jídlem s vysokým obsahem tuku. U všech kromě jednoho pacienta byly zjištěny C_{min} (minimální koncentrace v rovnovážném stavu) hodnoty sachinaviru nad minimální terapeutickou koncentrací (100 ng/ml) nalačno. Nebyly zaznamenány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetickém profilu ritonaviru podávaného nalačno v porovnání s podáním ritonaviru po jídle, ale hodnota C_{před} podáním další dávky ritonaviru (geometrická střední hodnota 245 vs. 348 ng/ml) byla nižší při podání nalačno v porovnání s podáním spolu s jídlem. Nicméně Inivirase/ritonavir by měl být podáván s jídlem nebo po jídle.

Distribuce u dospělých: Sachinavir vstupuje ve velkém rozsahu do tkání. Střední distribuční objem v ustáleném stavu po nitrožilním podání 12 mg sachinaviru byl 700 l (CV 39 %). Bylo prokázáno, že přibližně 97 % sachinaviru se až do koncentrace 30 ng/ml váže na plazmatické proteiny. Hodnoty koncentrace sachinaviru v likvoru byly u dvou pacientů léčených Inivirase třikrát denně 600 mg ve srovnání s plazmatickými koncentracemi zanedbatelné.

Biotransformace a eliminace u dospělých: Ve studiích *in vitro* s použitím lidských jaterních mikrosomů bylo zjištěno, že sachinavir je metabolizován na cytochromu P450 prostřednictvím specifického izoenzymu CYP3A4, který je zodpovědný za 90 % jaterního metabolismu. Podle *in vitro* studií je sachinavir rychle metabolizován na inaktivní mono- a dihydroxylované metabolity. V bilanční studii při perorálním podání 600 mg ¹⁴C značeného sachinaviru (n=8) bylo 88 % podané radioaktivity vyloučeno do stolice a 1 % do moči během 4 dnů po podání. U dalších 4 subjektů, kterým bylo podáváno 10,5 mg ¹⁴C-sachinaviru intravenózně, bylo v průběhu 4 dnů podávání vyloučeno 81 % intravenózně podané radioaktivity do stolice a 3 % do moči. Po perorálním podání bylo 13 % cirkulujícího sachinaviru přítomno v nezměněné formě, zbytek představovaly metabolity. Po nitrožilním podání bylo v nezměněné formě přítomno 66 % cirkulujícího sachinaviru a zbytek byly metabolity, což naznačuje, že sachinavir je intenzivně metabolizován při prvním průchodu játry. Studie *in vitro* ukázaly, že jaterní metabolismus sachinaviru je saturován při koncentracích nad 2 ng/ml.

Systémová clearance sachinaviru je vysoká, 1,14 l/h/kg (CV 12 %), těsně nad hodnotami hepatálního plazmatického průtoku, a je po nitrožilních dávkách 6, 36 a 72 mg konstantní. Střední doba do vyloučení sachinaviru z organismu byla 7 hodin (n=8).

Zvláštní skupiny pacientů

Vliv pohlaví na léčbu Invirase/ritonavirem: Ve studii bioekvivalence porovnávající Invirase 500 mg potahované tablety a Invirase 200 mg ve formě tvrdých tobolek (obojí v kombinaci s ritonavirem), byly zjištěny rozdíly mezi pohlavími. U žen byla pozorována vyšší expozice sachinavirem než u mužů (AUC v průměru o 56 % vyšší a C_{max} v průměru o 26 % vyšší), přičemž tuto skutečnost nelze vysvětlit rozdíly ve věku a tělesné hmotnosti. Z kontrolovaných klinických studií se schváleným režimem dávkování jsou k dispozici pouze omezené údaje, které nenavědčují tomu, že by v profilu účinnosti a bezpečnosti přípravku byly velké rozdíly při podávání u mužů a u žen.

Pacienti s poruchou jaterních funkcí: Účinky jaterního poškození na farmakokinetiku sachinaviru/ritonaviru (1000 mg/100 mg 2x denně po dobu 14 dnů) v rovnovážném stavu byly hodnoceny u 7 HIV-infikovaných pacientů se středně závažnou poruchou jaterních funkcí (Child Pugh Grade B skóre 7 až 9). Studie zahrnovala kontrolní skupinu sestávající ze 7 HIV-infikovaných pacientů s normálními jaterními funkcemi, která odpovídala pacientům s poruchou jaterních funkcí, co se týče věku, pohlaví, hmotnosti a užívání tabáku. Průměrné hodnoty (% koeficient variace v závorkách) AUC_{0-12} a C_{max} sachinaviru byly u HIV-infikovaných pacientů se středně závažnou poruchou jaterních funkcí 24,3 (102 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ resp. 3,6 (83 %) $\mu\text{g/ml}$. Odpovídající hodnoty u kontrolní skupiny byly 28,5 (71 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ resp. 4,3 (68 %) $\mu\text{g/ml}$. Geometrický průměr (poměr farmakokinetických parametrů u pacientů s poruchou jaterních funkcí v porovnání s pacienty s normálními jaterními funkcemi) (90 % konfidenční interval) byl 0,7 (0,3 až 1,6) u AUC_{0-12} i C_{max} , což naznačuje přibližně 30 % snížení farmakokinetické expozice u pacientů se středně závažným jaterním poškozením. Výsledky jsou založeny na celkových koncentracích (vázané a nevázané na bílkoviny). Koncentrace frakce nevázané na bílkoviny v rovnovážném stavu nebyly posuzovány. Na základě omezených údajů se zdá, že úprava dávky není nutná u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater. Z důvodu zvýšené variability expozice u této skupiny pacientů je doporučeno pečlivé sledování bezpečnosti (včetně známek srdeční arytmie) a virologické odpovědi (viz body 4.2 a 4.4).

Pediatričtí pacienti: Informace o farmakokinetice v rovnovážném stavu je k dispozici od HIV-infikovaných pediatrických pacientů ze studie NV20911. V této studii bylo 5 pacientů ve věku mladších než 2 roky a 13 pacientů ve věkovém rozmezí 2 roky až méně než 6 let a dostávali 50 mg/kg sachinaviru 2x denně (nepřekročeno 1000 mg 2x denně) posíleného ritonavirem v dávce 3 mg/kg u pacientů s tělesnou hmotností v rozmezí od 5 do <15 kg, 2,5 mg/kg u pacientů s tělesnou hmotností v rozmezí od 15 do 40 kg (nepřekročeno 100 mg 2x denně). Šestnáct z 18 dětí nebylo schopno polykat tvrdé tobolky přípravku Invirase a lék dostávaly otevřením tobolek a smícháním jejich obsahu s jinými přísadami. Farmakokinetické parametry expozice pro „Skupinu vyššího věku“ jsou uvedeny v tabulce 10 níže. Výsledky ze „Skupiny nízkého věku“ nejsou uvedeny, protože údaje jsou omezeny kvůli malé velikosti skupiny.

Tabulka 10: Farmakokinetické parametry sachinaviru v rovnovážném stavu u HIV-infikovaných pediatrických pacientů

			Průměrné \pm SD (% CV) parametry farmakokinetiky sachinaviru*		
Studie	Věková skupina (Roky)	N	AUC_{0-12h} (ng·h/ml)	C_{min} (ng/ml)	C_{max} (ng/ml)
NV20911	2 až < 6 let	13	38000 \pm 18100 (48 %)	1860 \pm 1060 (57 %)	5570 \pm 2780 (50 %)

* Všechny parametry normalizovány na dávku 50 mg/kg

Expozice sachinaviru v rovnovážném stavu pozorované v pediatrických studiích byly výrazně vyšší v porovnání s údaji zaznamenanými v minulosti u dospělých, kde bylo pozorováno prodloužení QT a PR intervalů v závislosti na dávce a expozici (viz bod 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní a chronická toxicita: Ve studiích akutní i chronické toxicity u myší, potkanů, psů a svišťů byl sachinavir velmi dobře tolerován.

Mutagenita: Studie mutagenicity a genotoxicity s metabolickou aktivací nebo bez ní, jak bylo vhodné, prokázaly, že sachinavir nemá in vitro mutagenní aktivitu ani na bakteriální (Amesův test) ani na savčí buňky (test na plicích čínské křečka V79/HPRT). Sachinavir neindukuje in vivo chromozomální poškození v pokusech na myších jadérkách, ani in vitro na lidských lymfocytech z periferní krve a neindukuje ani primární poškození DNA in vitro v testu neplánované syntézy DNA.

Kancerogenita: Při podávání sachinavir mesylátu po dobu 96-104 týdnů potkanům a myším nebyly prokázány kancerogenní účinky. Plazmatické expozice (hodnoty AUC) u potkanů (maximální dávka 1000 mg/kg/den) a u myší (maximální dávka 2500 mg/kg/den) byly nižší než očekávané hodnoty plazmatických expozičních naměřených u lidí při podávání doporučených dávek přípravku Invirase potencovaného ritonavirem.

Reprodukční toxicita: Fertilita, peri a postnatální vývoj nebyly ovlivněny a embryotoxické/teratogenní účinky nebyly u potkanů ani králíků pozorovány při plazmatických expozicích, které byly nižší než hodnoty plazmatických expozičních dosažených u lidí při užívání doporučených dávek přípravku Invirase potencovaného ritonavirem. Distribuční studie u těchto druhů rovněž ukázaly, že transplacentární přestup sachinaviru je nízký (méně než 5 % maternální koncentrace).

Bezpečnostní farmakologie: Transport draslíkovými kanály klonovaných lidských kardiocytů (hERG) in vitro byl inhibován o 75 % při sachinaviru 30 μmol . Sachinavir inhiboval hERG proud s IC_{50} 4,7 μmol a proud L-typem Ca^{++} kanálů s IC_{50} 6,3 μmol . Ve studii myokardiální distribuce u potkanů byla po společném podání sachinaviru a ritonaviru pozorována přibližně 2násobná akumulace sachinaviru v srdci ve srovnání s plazmou. Klinický význam těchto preklinických výsledků není znám, ale u člověka byly při kombinované terapii sachinavirem a ritonavirem pozorovány abnormality srdečního vedení a repolarizace (viz body 4.4 a 5.1).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

mikrokrytalická celulóza,
sodná sůl kroskarmelosy,
povidon,
monohydrát laktosy,
magnesium-stearát.

Potahová vrstva tablety:

hypromelosa,
oxid titaničitý (E 171),
mastek,
triacetin,
žlutý a červený oxid železitý (E172).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Plastové lahvičky (HDPE) obsahující 120 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/96/026/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. října 1996

Datum posledního prodloužení registrace: 4. října 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2)

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

· Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

· Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**TEXT NA VNĚJŠÍM OBALU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Invirase 500 mg potahované tablety
Saquinavirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje saquinaviri mesilas v množství odpovídajícím saquinavirum 500 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také 38,5 mg monohydrátu laktosy, barviva (oxid titaničitý E 171, oxid železitý E 172) a další pomocné látky. Další údaje najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

120 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání
Potahované tablety se polykají celé
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/96/026/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

invirase 500 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**TEXT NA ŠTÍTKU LAHVE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Invirase 500 mg potahované tablety
Saquinavirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje saquinaviri mesilas v množství odpovídajícím saquinavirum 500 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také 38,5 mg laktosy, barviva (oxid titaničitý E 171, oxid železitý E 172) a další pomocné látky. Další údaje najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

120 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Potahované tablety se polykají celé
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/96/026/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neplatňuje se

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neplatňuje se.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Invirase 500 mg potahované tablety Saquinavirum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci, pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Invirase a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Invirase užívat
3. Jak se přípravek Invirase užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Invirase uchovávat
6. Obsah balení a d informace

1. Co je přípravek Invirase a k čemu se používá

Přípravek Invirase obsahuje léčivou látku saquinavirum, což je protivirová látka. Patří do skupiny léčiv nazývané proteázové inhibitory. Je určený k léčbě infekce virem lidské imunitní nedostatečnosti (HIV).

Přípravek Invirase se užívá při léčbě dospělých infikovaných virem HIV-1. Přípravek Invirase je užíván v kombinaci s ritonavirem (přípravkem Norvir) a jinými antiretrovirovými léky.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Invirase užívat

Neužívejte přípravek Invirase, jestliže máte:

- alergii na sachinavir, ritonavir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (viz „Přípravek Invirase obsahuje laktosu“ níže v tomto bodě a „Co přípravek Invirase obsahuje“ v bodě 6).
- jakékoli problémy se srdcem, které jsou patrné na elektrokardiogramu (EKG, elektrický záznam srdeční činnosti) - tyto problémy mohou být vrozené
- velmi pomalý puls (bradykardie)
- slabé srdce (srdeční selhání)
- jste někdy v minulosti měl(a) nepravidelný tlukot srdce (arytmie)
- nerovnováhu solí v krvi, zvláště nízkou koncentraci draslíku v krvi (hypokalémie), která není v současné době upravena léčbou
- závažné problémy s játry, jako je žloutenka, hepatitida (zánět jater) nebo jaterní selhání - kdy se břišní dutina plní tekutinou, jste zmatený(á) a krvácíte do jícnu (trubice spojující ústa se žaludkem)
- nebo jste nedávno užil/a lék k léčbě infekce HIV rilpivirin.

Neužívejte přípravek Invirase, pokud se Vás cokoli z výše zmíněného týká. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Invirase užívat.

Neužívejte přípravek Invirase, jestliže užíváte jakýkoli z následujících léků:

Jakýkoli lék, který může vést ke změnám tlukotu srdce, jako jsou:

- určité léky k léčbě HIV infekce, jako jsou atazanavir, lopinavir, rilpivirin
- určité léky na srdce - amiodaron, bepridil, disopyramid, dofetilid, flekainid, hydrochinidin, ibutilid, lidokain, propafenon, chinidin, sotalol
- určité léky na depresi - amitryptililn, imipramin, trazodon, maprotilin
- léky na jiné závažné duševní problémy - jako jsou klozapin, haloperidol, mesoridazin, fenothiaziny, sertindol, sultoprid, thioridazin, ziprasidon
- určité léky na infekční onemocnění - jako jsou klarithromycin, dapson, erythromycin, halofantrin, pentamidin, sparfloxacin
- určité silné léky proti bolesti (narkotika) - jako jsou alfentanyl, fentanyl, methadon
- léky na poruchy erekce - sildenafil, vardenafil, tadalafil
- určité léky, které lze použít na různá onemocnění: cisaprid, difemanil, mizolastin, chinin, vinkamin
- určité léky používané k prevenci odmítnutí nových orgánů po transplantaci jako je takrolimus
- určité léky používané k léčbě příznaků benigní hyperplazie prostaty (nezhoubného zvětšení prostaty) jako je alfuzosin
- určité léky užívané k léčbě alergických příznaků, jako jsou terfenadin a astemizol
- určité léky používané k léčbě závažných duševních problémů, jako je pimozid
- určité léky (tzv. inhibitory tyrosinkinázy) používané k léčbě určitých druhů zhoubných onemocnění, jako jsou dasatinib a sunitinib.

Jakékoli z těchto dalších léků:

- námelové alkaloidy - na migrény
- triazolam a midazolam (užívaný ústy) - k navození spánku nebo zmírnění úzkostných stavů
- rifampicin - k prevenci nebo léčbě tuberkulózy
- simvastatin a lovastatin - ke snížení cholesterolu v krvi
- kvetiapin – používaný k léčbě schizofrenie, bipolárních poruch a závažných depresivních poruch
- lurasidon - používaný k léčbě schizofrenie.

Neužívejte přípravek Invirase s jakýmkoli dalšími léky, nejdříve se poradte se svým lékařem. Léky uvedené výše mohou způsobit závažné nežádoucí účinky, pokud je užíjete společně s přípravkem Invirase.

Neužívejte přípravek Invirase, pokud se Vás cokoli z výše zmíněného týká. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Invirase užívat.

Upozornění a opatření

Měl(a) byste vědět, že léčba přípravkem Invirase/ritonavir nevede k úplnému vyléčení infekce virem HIV a není proto zcela vyloučena možnost propuknutí infekcí a HIV doprovodných onemocnění. Je proto nutné, abyste během léčení přípravkem Invirase zůstal(a) v péči lékaře.

I když užíváte tento léčivý přípravek, stále můžete šířit HIV, ačkoli riziko je účinnou antiretrovirovou léčbou sníženo. Poradte se s lékařem o opatřeních potřebných k zabránění přenosu infekce na další osoby.

V současné době jsou k dispozici pouze omezené informace, na základě kterých by bylo možno doporučit podání Invirase/ritonaviru dětem a dospělým starším 60 let.

Poruchy srdečního rytmu (arytmie)

Přípravek Invirase může změnit tlukot Vašeho srdce, což může být velmi závažné. Toto se stává zvláště, jste-li žena nebo starší pacient.

- Pokud užíváte jakýkoli lék, který snižuje hladinu draslíku v krvi, řekněte to svému lékaři dříve, než začnete přípravek Invirase užívat.

- **Pokud se u Vás v průběhu léčby objeví palpítace (bušení srdce) nebo nepravidelný tlukot srdce, okamžitě kontaktujte svého lékaře. Váš lékař může provést EKG vyšetření ke zhodnocení tlukotu Vašeho srdce.**

Další onemocnění

Existují určitá onemocnění, která můžete nebo jste mohl(a) mít, a která vyžadují zvláštní opatření před zahájením léčby přípravkem Invirase/ritonavir nebo v jejím průběhu. Proto je nutné před zahájením léčby tímto přípravkem informovat lékaře, pokud máte průjem nebo alergii (viz bod 4) nebo pokud trpíte nesnášenlivostí některých cukrů (viz bod „Přípravek Invirase obsahuje laktosu“).

Onemocnění ledvin: Informujte svého lékaře, pokud jste v minulosti měl(a) onemocnění ledvin.

Onemocnění jater: Prosím, informujte svého lékaře, pokud jste v minulosti měl(a) onemocnění jater. U pacientů s chronickou hepatitidou B nebo C, kteří jsou léčeni antiretrovirovými léky, je zvýšené riziko závažných jaterních komplikací, které v některých případech mohou být fatální, je proto třeba provádět pravidelné testy jaterních funkcí.

Infekce: U některých pacientů s HIV infekcí (AIDS) v pokročilém stádiu, kteří dříve prodělali oportunní infekce, se mohou brzy po zahájení anti-HIV léčby vyskytnout známky a příznaky zánětu z předchozích infekcí. Má se za to, že tyto příznaky jsou důsledkem zlepšení imunitní odpovědi organismu umožňující zdolávat infekce, které mohou být bez viditelných příznaků v těle přítomné. Všimnete-li si jakýchkoli příznaků infekce, informujte, prosím, ihned svého lékaře (viz bod 4).

Jakmile začnete užívat léčivé přípravky k léčbě HIV infekce, mohou se u Vás kromě oportunních infekcí vyskytnout autoimunitní onemocnění (stavy, které se vyskytují, když imunitní systém napadá zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte příznaky infekce nebo jiné příznaky jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukách a chodidlech a postupující směrem k tělesnému trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte ihned svého lékaře a požádejte ho o nezbytnou léčbu.

Kostní poruchy: U některých pacientů se může při užívání kombinované antiretrovirové terapie vyvinout kostní onemocnění zvané osteonekróza (odumírání kostní tkáně způsobené nedostatečným zásobením kosti krví). Délka kombinované antiretrovirové terapie, používání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažné snížení imunity a vyšší index tělesné hmotnosti mohou být některými z mnoha rizikových faktorů vzniku tohoto onemocnění. Znamky osteonekrózy jsou ztuhlost kloubů, bolesti kloubů (zvláště kyčlí, kolen a ramen) a pohybové potíže. Pokud zpozorujete některé z těchto příznaků, informujte o tom prosím svého lékaře.

Další léčivé přípravky a přípravek Invirase

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Invirase/ritonavir *může být užíván* současně s dalšími léky, které jsou běžně používány k léčbě HIV infekce.

Existují ještě další léky, které nesmějí být užívány zároveň s přípravkem Invirase/ritonavir (viz bod „Neužívejte přípravek Invirase, jestliže užíváte jakýkoli z následujících léků:“ výše). Existují rovněž určité léky, při jejichž užívání může být nutné *snížit jejich dávku* nebo dávku přípravku Invirase nebo ritonaviru (viz bod „Mezi léky, jejichž účinky se mohou vzájemně ovlivňovat s účinky sachinaviru nebo ritonaviru, patří:“ níže). Požádejte svého lékaře nebo lékárníka, aby Vám podali více informací o užívání Invirase/ritonaviru s jinými léky.

Mezi léky, které mohou ovlivnit účinnost sachinaviru nebo ritonaviru, patří:

- další léky k léčbě HIV infekce - jako jsou nefinavir, indinavir, nevirapin, delavirdin, efavirenz, maravirok, kobicistat
- některé léky ovlivňující imunitní systém - jako jsou cyklosporin, sirolimus (rapamycin), takrolimus

- různé steroidy - jako jsou dexamethason, ethinyl estradiol, flutikason
- určité léky na onemocnění srdce - jako jsou blokátory vápníkových kanálů, chinidin, digoxin
- léky užívané ke snížení cholesterolu v krvi - jako jsou statiny
- antimykotika - ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, mikonazol
- antikonvulziva - jako jsou fenobarbital, fenytoin, karbamazepin
- léky používané k navození sedace (ke zklidnění) - jako jsou midazolam podávaný injekčně
- určitá antibiotika - jako jsou kvinupristin/dalfopristin, rifabutin, kyselina fusidová
- léky používané k léčbě deprese - jako jsou nefazodon, tricyklická antidepresiva
- léky proti srážení krve - warfarin
- rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou nebo česnekové tobolky
- některé léky, které léčí onemocnění související se zvýšenou kyselostí žaludku - jako jsou omeprazol nebo jiné inhibitory protonové pumpy
- léky používané k léčbě astmatu nebo jiného onemocnění hrudníku jako chronické obstrukční plicní nemoci, jako je salmeterol
- léky na dnu, jako je kolchicin
- léky používané k léčbě vysokého krevního tlaku v tepnách plic (onemocnění známé jako plicní arteriální hypertenze), jako je bosentan.

Z uvedených důvodů nikdy neužívejte přípravek Invirase/ritonavir současně s jinými léky bez souhlasu svého lékaře.

V případě, že užíváte perorální antikoncepci k zabránění otěhotnění, měli byste užívat další nebo odlišný typ antikoncepce, neboť ritonavir může snížit účinnost perorální antikoncepce.

Přípravek Invirase s jídlem a pitím

Invirase musí být užíván společně s ritonavirem s jídlem nebo po jídle.

Těhotenství a kojení

Poradte se s Vaším lékařem nebo lékárníkem, než začnete užívat jakýkoliv lék. Informujte svého lékaře, jste-li těhotná nebo těhotenství plánujete. Během těhotenství může být lék užíván pouze s vědomím Vašeho lékaře.

Pokud užíváte Invirase/ritonavir, neměla byste své dítě kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Vliv přípravku Invirase na vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyl testován. Nicméně v průběhu léčby přípravkem Invirase byl hlášen výskyt závratí, únavy a poškození zraku. Pokud zaznamenáte tyto příznaky, neřídte dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje.

Přípravek Invirase obsahuje laktosu

Jedna potahovaná tableta obsahuje 38,5 mg laktosu (monohydrát). V případě, že se u Vás projevuje nesnášlivost některých cukrů, kontaktujte před započatím užívání tohoto léčivého přípravku svého lékaře.

3. Jak se přípravek Invirase užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poradte se s lékařem nebo lékárníkem. Invirase je k dispozici jako 500 mg potahovaná tableta. Lékař Vám předepíše přípravek Invirase v kombinaci s ritonavirem (přípravkem Norvir) a dalšími léky proti HIV.

Jak se užívá

- Užívejte přípravek Invirase ve stejný čas jako tobolky ritonaviru (přípravku Norvir).
- Potahované tablety přípravku Invirase užívejte s jídlem nebo po něm.
- Potahované tablety spolkněte celé a zapijte vodou.

Kolik se užívá

Standardní dávka

- Užívejte dvě 500 mg potahované tablety přípravku Invirase dvakrát denně.
- Užívejte jednu 100 mg tobolku ritonaviru (přípravku Norvir) dvakrát denně.

Pokud je toto Váš první lék k léčbě HIV infekce nebo pokud je to poprvé, kdy užíváte ritonavir (přípravek Norvir)

Potřebujete užívat nižší dávku přípravku Invirase po dobu prvního týdne léčby.

Týden 1:

- Užívejte jednu 500 mg potahovanou tabletu přípravku Invirase dvakrát denně.
- Užívejte jednu 100 mg tobolku ritonaviru (přípravku Norvir) dvakrát denně.

Týden 2 a následující:

- Pokračujte se standardní dávkou.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Invirase, než jste měl(a)

Jestliže užijete větší dávku přípravku Invirase, než je předepsáno, musíte kontaktovat svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Invirase

V případě, že opomenete užít jednu dávku přípravku, nikdy nezdvojnásobujte dávku další. Jestliže si zapomenete vzít jednu dávku, vezměte si ji s trochou jídla, jakmile si vzpomenete. Potom pokračujte v pravidelném užívání tak, jak je předepsáno. Neměňte sám(a) předepsané dávkování.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Invirase

V užívání léku pokračujte, dokud Vám lékař nedoporučí jej vysadit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukosy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Při léčbě HIV infekce je někdy velmi těžké odlišit nežádoucí účinky způsobené přípravkem Invirase od účinků jiných léků, které užíváte současně, nebo od příznaků způsobených komplikacemi tohoto onemocnění. Z tohoto důvodu je naprosto nezbytné informovat Vašeho lékaře o všech změnách vaší kondice, ke kterým dojde během léčby.

Nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky sachinaviru (*u více než deseti ze sta osob*) užívaného v kombinaci s ritonavirem postihují trávicí trakt a obvykle se jedná o nevolnost, průjem, zvýšenou únavu, zvracení, plynatost a bolest břicha. Velmi často byly také hlášeny změny hodnot laboratorních testů (např. testy krve nebo moči).

Jinými nežádoucími účinky (*více než jeden ze sta osob a současně méně než jeden z deseti osob*), jsou vyrážka, svědění, ekzém a suchá kůže, ztráta vlasů, sucho v ústech, bolest hlavy, periferní neuropatie (poruchy nervů v končetinách, které se mohou projevat jako necitlivost, brnění, pocit vystřelující bolesti nebo pálení), slabost, závratě, problémy libida, změny chutě, vřídky v ústech, suché rty, nepříjemné pocity v oblasti břicha, poruchy trávení, pokles tělesné hmotnosti, zácpa, zvýšená chuť k jídlu, svalové křeče a dušnost.

Další nežádoucí účinky, které byly hlášeny méně často (*více než jeden z jednoho tisíce osob, ale méně než jeden ze sta osob*), zahrnují: snížení chuti k jídlu, poruchy zraku, zánět jater, záchvaty, alergické reakce, puchýře, ospalost, poruchy činnosti ledvin, zánět slinivky břišní, zežloutnutí kůže nebo očního bělma způsobené poruchou funkce jater a Stevens-Johnsonův syndrom (závažné onemocnění s puchýři na kůži, sliznici očí, úst a genitálu).

U pacientů s hemofilií A a B léčených tímto přípravkem nebo jinými inhibitory proteázy byly pozorovány případy zvýšeného krvácení. V případě výskytu těchto komplikací vyhledejte okamžitě svého lékaře.

Byly hlášeny případy svalových bolestí, zvýšené citlivosti nebo slabosti svalů, především v kombinaci s antiretrovirovou léčbou zahrnující inhibitory proteázy a nukleosidové analogy. Ve vzácných případech byly tyto svalové potíže závažné (rabdomyolýza).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Invirase uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce a krabičce za „Použitelné do:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Invirase nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Nevyhazujte žádné l přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Invirase obsahuje

- Léčivou látkou je saquinavirum. Jedna potahovaná tableta přípravku Invirase obsahuje saquinavirum 500 mg ve formě saquinaviri-mesilas.
- Dalšími složkami (pomocnými látkami) jsou mikrokrytalická celulóza, sodná sůl karboxymethylškrobu, povidon, (monohydrát) laktosy 38,5 mg, magnesium-stearát, hypromelóza, oxid titaničitý (E171), mastek, triacetin, žlutý oxid železitý (E172) a červený oxid železitý (E172).

Jak přípravek Invirase vypadá a co obsahuje toto balení

Invirase 500 mg potahované tablety jsou světle oranžové až šedavé nebo oranžovohnědé barvy oválného cylindrického bikonvexního tvaru označené na jedné straně nápisem "SQV 500" a na opačné straně nápisem "ROCHE". Jedna plastová lahvička (HDPE) obsahuje 120 potahovaných tablet.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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 a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

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

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

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

Ireland

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

Ísland

Roche 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 - 67 039831

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc RRRR}.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.