

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

INVIRASE 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg sakvinaaviiri sakvinaaviirmesülaadina.

Teadaolevat toimet omav abiaine: Laktoosmonohüdraat: 38,5 mg.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Heleoranž kuni hallikas- või pruunikasoranž ovaalse silindrilise kaksikkumera kujuga õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on markeering "SQV 500" ja teisel "ROCHE".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Invirase on näidustatud HIV-1-infektsiooniga täiskasvanud patsientide raviks. Inviraset tohib manustada ainult kombinatsioonis ritonaviiri ja teiste retroviirusvastaste ravimitega (vt lõik 4.2).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Ravi Invirasega peab alustama HIV-infektsiooni ravi kogemustega arst.

Kombinatsioonis ritonaviiriga

Invirase soovitatavaks annuseks on 1000 mg (2 x 500 mg õhukese polümeerikattega tabletti) kaks korda päevas koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda päevas kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega. Varem mitteravitud patsientidel ravi alustamisel Invirase/ritonaviiriga on soovitatav Invirase algannus 500 mg (üks 500 mg õhukese polümeerikattega tablett) kaks korda päevas koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda päevas kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega esimesel 7 ravipäeval (vt INVIRASE 500 mg õhukese polümeerikattega tablettide ravimi omaduste kokkuvõtet). 7 päeva pärast on soovitatav Invirase annus 1000 mg kaks korda päevas koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda päevas kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega. Patsiendid, kes lähevad kohe ilma väljauhtmisperioodita üle ravilt teise proteaasi inhibiitoriga, mida võetakse koos ritonaviiriga, või mittenukleosiidsel pöördtranskriptaasil, v.a. rilpiviriinil (vt lõik 4.5), põhinevalt režiimilt teisele, peavad siiski alustama ja jätkama ravi Invirasega standardses soovitatavas annuses 1000 mg kaks korda päevas koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda päevas.

Neerukahjustus:

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta. Raske neerukahjustusega patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus:

Kerge maksakahjustuse ja HIV-infektsiooniga patsientidel ei ole vaja annust muuta. Piiratud andmete põhjal ei ole ka mõõduka maksakahjustusega patsientidel vaja annust muuta. Ekspositsiooni suurenenud variaabluse tõttu selles populatsioonis on soovitatav ohutuse (kaasa arvatud südame

rütmihäirete nähtude) ja viroloogilise ravivastuse hoolikas jälgimine. Invirase/ritonaviiir on vastunäidustatud kompenseerimata maksakahjustuse korral (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Lapsed:

Ritonaviiiriga potentsioneeritud sakvinaaviiri ohutus ja efektiivsus alla 2-aastastel HIV-infektsiooniga patsientidel ei ole tõestatud. 2-aastastele ja vanematele lastele ei ole võimalik anda soovitusi annustamise kohta, mis tagaks toime ning ei põhjustaks QT- ja PR-intervalli pikenedamist.

Üle 60-aastased täiskasvanud:

Invirase kasutamiskogemus üle 60-aastastel täiskasvanutel on piiratud.

Manustamisviis

Invirase õhukese polümeerikattega tabletid tuleb neelata tervelt ja võtta samaaegselt ritonaviiiriga söögi ajal või pärast sööki (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Invirase on vastunäidustatud patsientidel, kellel on:

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes
- dekompenseeritud maksahaigus (vt lõik 4.4)
- **kaasasündinud või dokumenteeritud omandatud QT-intervalli pikenedamine**
- **elektrolüütide tasakaaluhäired, eriti korrigeerimata hüpokaleemia**
- **kliiniliselt oluline bradükardia**
- **kliiniliselt oluline südamepuudulikkus vähenenud vasaku vatsakese väljutusfraktsiooniga**
- **anamneesis sümptomaatilised arütmiaid**
- samaaegne ravi mõnega järgmistest ravimitest, millega neil võib olla koostoimeid ja mille tagajärjel võivad tekkida eluohtlikud kõrvaltoimed (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 4.8):
 - **ravimid, mis põhjustavad QT- ja/või PR-intervalli pikenedamist (vt lõigud 4.4 ja 4.5).**
 - suukaudne midasolaam (ettevaatus parenteraalselt manustatava midasolaami puhul, vt lõik 4.5), triasolaam (oht pikaajalise või suurenenud sedatsiooni, hingamisdepressiooni tekkeks)
 - simvastatiin, lovastatiin (suurenenud oht müopaatia, sh rhabdomüolüüsi tekkeks)
 - ergotamiini derivaadid (nt ergotamiin, dihidroergotamiin, ergonoviin ja metüülergonoviin) (oht ägeda mürgistuse tekkeks)
 - rifampitsiin (oht raske maksakahjustuse tekkeks) (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 4.8).
 - kvetiapiin (oht kooma tekkeks, vt lõik 4.5)
 - lurasidoon (võimalikud on tõsised ja/või raskekujulised reaktsioonid, vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Invirasega ravi alustamisel tuleb arvestada: Inviraset ei tohi kasutada ainukese proteaasi inhibiitorina. Inviraset tohib kasutada ainult kombinatsioonis ritonaviiiriga (vt lõik 4.2). Inviraset ei ole soovitatav kasutada kombinatsioonis kobitsistaadiga, sest selle kombinatsiooni puhul ei ole soovitatavaid annuseid kindlaks määratud.

Patsiente tuleb teavitada, et sakvinaaviir ei ravi HIV-infektsioonist täielikult terveks ja et neil võivad endiselt tekkida kaugelarenenud HIV-infektsiooniga seotud haigused, sealhulgas oportunistlikud infektsioonid. Kuigi on tõestatud, et efektiivne viiruse mahasurumine retroviirusvastase raviga vähendab oluliselt viiruse seksuaalsel teel ülekandumise riski, ei saa seda riski siiski välistada. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid viiruse ülekandumise vältimiseks vastavalt riiklikele juhistele.

Patsiendid peavad teadma ka seda, et neil võivad tekkida Invirasega samaaegselt manustatavate ravimitega seotud kõrvaltoimed.

Südam e erutusjuhte- ja repolarisatsioonihüüred:

Ritonaviiriga potentseeritud Inviraset saanud tervetel vabatahtlikel on täheldatud annusest sõltuvat QT- ja PR-intervalli pikenemist (vt lõik 5.1). **Seetõttu on vastunäidustatud ritonaviiriga potentseeritud Invirase kasutamine koos teiste QT- ja/või PR-intervalli pikenemist põhjustavate ravimitega (vt lõik 4.3).**

Et QT- ja PR-intervalli pikenemise ulatus suureneb sakvinaaviiri kontsentratsiooni suurenedes, ei tohi ritonaviiriga võimendatud Invirase soovitatavat annust ületada. Ritonaviiriga võimendatud Inviraset annuses 2000 mg üks kord päevas koos ritonaviiriga annuses 100 mg üks kord päevas ei ole QT-intervalli pikenemise riski suhtes uuritud ning seda ei soovitata. Teisi ravimeid, mis teadaolevalt suurendavad ritonaviiriga võimendatud Invirase plasmakontsentratsiooni, tuleb kasutada ettevaatlikult.

Naised ja eakad patsiendid võivad olla tundlikumad ravimiga seotud toimete suhtes QT- ja/või PR-intervallile.

• Kliiniline käsitlus:

Kaaluda tuleb elektrokardiogrammide tegemist ravieelselt ja järelkontrolliks pärast ravi alustamist, nt patsientidel, kes võtavad samaaegselt ravimeid, mis teadaolevalt suurendavad ekspositsiooni sakvinaaviirile (vt lõik 4.5). Kui tekivad südame rütmihäirele viitavad nähud või sümptomid, on vajalik pidev EKG-monitooring. Südame rütmihäirete tekkimisel või QT- või PR-intervalli pikenemise ilmnemisel tuleb ravi ritonaviiriga potentseeritud Invirasega katkestada.

Patsiendid, kelle alustatakse ravi ritonaviiriga potentseeritud Invirasega:

- Enne ravi alustamist tuleb kõikidele patsientidele teha EKG: patsiendid, kellel QT-intervall on > 450 ms, ei tohi ritonaviiriga potentseeritud Inviraset kasutada. Patsientidele, kellel QT-intervall on < 450 ms, on soovitatav teha raviaeagne EKG.
- Varem ravi mittesaanud patsientidele, kes alustavad ravi Invirase/ritonaviiriga 500/100 mg kaks korda ööpäevas esimese 7 ravipäeva jooksul, millele pärast 7 päeva järges Invirase 1000 mg kaks korda ööpäevas manustamine koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas ning kellel ravieelne QT-intervall on < 450 ms, soovitatakse raviaeagne EKG teha pärast ligikaudu 10 päeva kestnud ravi.
- Patsientidel, kellel seejärel esineb QT-intervalli pikenemine väärtuseni > 480 ms või ravieelsega võrreldes pikenemine > 20 ms võrra, tuleb ravi ritonaviiriga potentseeritud Invirasega katkestada.

Patsiendid, kes saavad ritonaviiriga potentseeritud Invirasega ravi stabiilses annuses ning kes vajavad samaaegselt ravimeid, millel on potentsiaal suurendada sakvinaaviiri ekspositsiooni, või patsiendid, kes saavad ravimeid, millel on potentsiaal suurendada sakvinaaviiri ekspositsiooni, ning kes vajavad samaaegselt ravi ritonaviiriga potentseeritud Invirasega, kui alternatiivne ravi ei ole kasutatav ning kasu ületab riski:

- Enne kaasuva ravi alustamist tuleb teha EKG: patsientidel, kellel QT-intervall on > 450 ms, ei tohi kaasuvat ravi alustada (vt lõik 4.5).
- Patsientidel, kellel ravieelne QT-intervall on < 450 ms, tuleb teha raviaeagne EKG. Patsientidel, kellel seejärel esineb QT-intervalli pikenemine väärtuseni > 480 ms või pikenemine > 20 ms võrra pärast kaasuva ravi alustamist, peab arst parima kliinilise äranägemise järgi katkestama kas ravi ritonaviiriga potentseeritud Invirasega või kaasuva ravimiga või mõlemad.

• Hädavajalik patsiendiinfo:

Ravi määrajad peavad tagama, et patsiendid oleksid järgneva teabe osas südam e erutusjuhte- ja repolarisatsioonihäirete kohta täielikult informeeritud:

- Patsiente, kes alustavad ravi ritonaviiriga potentseeritud Invirasega, tuleb hoiatada QT- ja PR-intervalli pikenemisega seotud südame rütmihäirete riskist, ning patsiendid peavad arstile teatama igast nähust või sümptomist, mille puhul esineb südame rütmihäire kahtlus (nt südamepekslemine, süngoop, presüngoop).
- Arstid peavad patsiendilt küsima, kas perekonnaanamneesis on teadaolevalt esinenud äkksurma noores eas, kuna see võib viidata kaasasündinud QT-intervalli pikenemisele.

- Patsiente tuleb teavitada soovitud annuse mitteületamise tähtsusest.
- Igale patsiendile (või patsiendi hooldajale) tuleb meelde tuletada Invirase pakendis sisalduva pakendi infolehe lugemist.

Maksahaigus: Sakvinaaviiri/ritonaviiri ohutust ja efektiivsust ei ole spetsiifiliselt uuritud olulise maksahaigusega patsientidel. Seetõttu tuleb neil patsientidel kasutada sakvinaaviiri/ritonaviiri ettevaatlikult. Invirase/ritonaviir on vastunäidustatud dekompenseeritud maksahaigusega patsientidele (vt lõik 4.3). Kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel võib retroviirusvastase ravi korral suureneada risk tõsiste ja potentsiaalselt eluohtlike maksa kõrvaltoimete tekkeks. Kui patsient saab samaaegselt B- ja C-hepatiidi viiruse vastast ravi, tutvuge palun ka nende preparaatide ravimi omaduste kokkuvõtetega.

Olemasoleva maksafunktsiooni häirega (mh kroonilise hepatiidi ägenemine) patsientidel esineb retroviirusvastase kombinatsioonravi ajal sagedamini maksafunktsiooni häireid ja neid tuleb jälgida vastavalt tavapraktikale. Kui nendel patsientidel ilmnevad maksahaiguse süvenemise nähud, tuleks kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist.

Piiratud andmete põhjal ei ole mõõduka maksakahjustusega patsientidel vaja annust muuta. Ekspositsiooni suurenenud variaabluse tõttu selles populatsioonis on soovitatav ohutuse (kaasa arvatud südame rütmihäirete nähtude) ja virooloogilise ravivastuse hoolikas jälgimine (vt lõigud 4.2 ja 5.2). B- või C-hepatiidi, maksatsirroosi või teiste maksahaigustega patsientidel on sakvinaaviiriga ravi alustamisel kirjeldatud maksahaiguste ägenemist ja portaalhüpertensiooni teket.

Neerukahjustus: Sakvinaaviir eritub neerude kaudu ainult vähesel määral, metabolism ja eritumine toimuvad peamiselt maksa kaudu. Seetõttu ei ole neerukahjustusega patsientidel vaja algannust kohandada. Raske neerukahjustusega patsiente ei ole aga uuritud, mistõttu sellel patsientide rühmal tuleb sakvinaaviiri/ritonaviiri kasutada ettevaatusega.

Kroonilise kõhulahtisuse või malabsorptsiooiga patsiendid: Kroonilise kõhulahtisuse ja malabsorptsiooniga patsientide kohta ei ole andmeid potentseeritud sakvinaaviiri ja on vaid vähe andmeid potentseerimata sakvinaaviiri ohutuse ja efektiivsuse kohta. Pole teada, kas selliste haigusseisunditega patsientidel saavutatakse sakvinaaviiri subterapeutilised kontsentratsioonid.

Lapsed: Ritonaviiriga potentseeritud sakvinaaviiri ohutus ja efektiivsus alla 2-aastastel HIV-infektsiooniga patsientidel ei ole tõestatud. 2-aastastele ja vanematele lastele ei ole võimalik anda soovitusi annustamise kohta, mis tagaks toime ning ei põhjustaks QT- ja PR-intervalli pikenemist. Seetõttu ei soovitata kasutada lastel.

Üle 60-aastased täiskasvanud: Invirase kasutamiskogemus üle 60-aastastel täiskasvanutel on piiratud. Eakad patsiendid võivad olla tundlikumad ravimiga seotud toime suhtes QT- ja/või PR-intervallile.

Laktoositalumatus: Invirase 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad laktoosi. Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kellel on harvaesinev kaasasündinud galaktoositalumatus, Lappi laktaasidetsiit või glükoosi-galaktoosi imendumishäire.

Hemofiiliaga patsiendid: Proteaasi inhibiitoritega ravitud A- ja B-hemofiiliaga patsientidel on kirjeldatud verejooksude (sh spontaansete nahahematomide ja hemartrooside) sagedamist. Mõnele patsiendile manustati täiendavalt verehüübivusfaktorit VIII. Enam kui pooltel teatatud juhtudest jätkati ravi proteaasi inhibiitoritega või alustati katkestatud ravi uuesti. Kuigi toimemehhanism ei ole selge, arvatakse, et seos on põhjuslik. Hemofiiliaga patsiente tuleb seetõttu teavitada verejooksu ohu suurenemisest.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad: Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere

lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Osteonekroos: Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immuunsupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusvastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumiseraskused.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom: Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis carinii* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbe ja autoimmuunhepatiiti); kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmnedä mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist.

CYP3A4 koostoimed: sakvinaaviiril võib olla koostoimeid ja see võib muuta teiste, CYP3A4 ja/või P-gp substraatideks olevate ravimite farmakokineetikat ja seda tuleb kasutada ettevaatlikult. Vastupidiselt võivad teised ravimid, mis indutseerivad CYP3A4, samuti vähendada sakvinaaviiri plasmakontsentratsiooni. Näidustatud võib olla sakvinaaviiri plasmakontsentratsiooni jälgimine. Ravimid, millele teadaolevalt on ja/või võib olla koostoimeid sakvinaaviiriga ning vastavad soovitused vt tabel 1 lõigus 4.5.

Koostoi me ritonaviiriga: Invirase ja ritonaviiri soovitatavaks annuseks on vastavalt 1000 mg ja 100 mg kaks korda päevas. Ritonaviiri suuremaid annuseid on seostatud kõrvaltoimete sagenemisega. Sakvinaaviiri ja ritonaviiri kooskasutamine on põhjustanud raskete kõrvaltoimete, peamiselt diabeetilise ketoatsidoosi ning maksakahjustuse (eelkõige maksahaiguse olemasolul) teket.

Koostoi me tipranaviiriga: Samaaegne potentseeritud sakvinaaviiri ja tipranaviiri kasutamine manustatuna kahekordselt potentseeritud raviskeemis koos väikeses annuses ritonaviiriga põhjustab sakvinaaviiri plasmakontsentratsiooni märkimisväärse languse (vt lõik 4.5). Seetõttu ei ole samaaegselt kasutatud potentseeritud sakvinaaviiri ja tipranaviiri koosmanustamine väikeses annuses ritonaviiriga soovitatav.

Koostoi med HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega: Peab olema ettevaatlik, kui Inviraset/ritonaviiri võetakse koos atorvastatiiniga, mille metabolism toimub vähemal määral isoensüümi CYP3A4 vahendusel. Sellistel juhtudel tuleks kaaluda atorvastatiini annuse vähendamist. Kui on näidustatud ravi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoriga, soovitatakse kasutada pravastatiini või fluvastatiini hoolika jälgimise tingimustes (vt lõik 4.5).

Suukaudsed kontratseptiivid: Kuna Invirase/ritonaviiriga koosmanustamisel võib etinüülöstradioli kontsentratsioon väheneda, tuleb östrogeenil baseeruvate suukaudsete kontratseptiivide samaaegsel manustamisel kasutada alternatiivseid või täiendavaid rasestumisvastaseid meetodeid (vt lõik 4.5).

Glükokortikoidid: Potentseeritud sakvinaaviiri ja flutikasooni või teiste CYP3A4 kaudu metaboliseeruvate glükokortikoidide samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui ravist saadav potentsiaalne kasu ületab kortikosteroidi süsteemsest toimest tuleneva ohu, sh Cushingi sündroom ja neerupealiste funktsiooni pärssimine (vt lõik 4.5).

Koostoi me efavirensiga: Sakvinaaviiri ja ritonaviiri koosmanustamist efavirensiga on seostatud suurenenud ohuga maksakahjustuse tekkeks; sakvinaaviiri ja ritonaviiri koosmanustamisel efavirensiga

tuleb jälgida maksafunktsiooni. Tervetel vabatahtlikel või HIV-infektsiooniga patsientidel läbiviidud uuringutes ei täheldatud kliiniliselt olulisi muutusi ei sakvinaaviiri ega efavirensi kontsentratsioonis (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Enamik sakvinaaviiri koostoimete uuringuid on läbiviidud potentseerimata Invirase või potentseerimata sakvinaaviiri pehmekapslitega. Vähesed uuringud on läbi viidud Invirase või ritonaviiriga potentseeritud sakvinaaviiri pehmekapslitega.

Ainult sakvinaaviiriga läbiviidud koostoimete uuringud ei pruugi esile tuua koostoimeid, mis võivad ilmnedu sakvinaaviiri/ritonaviiri kombinatsiooni kasutamisel. Peale selle ei pruugi sakvinaaviiri pehmekapslite puhul saadud tulemused prognoosida nende koostoimete ulatust Invirase/ritonaviiri kasutamisel.

Sakvinaaviir metaboliseeritakse tsütokroom P450 kaudu ning 90% ravimi maksas toimuvast metabolismist vahendatakse selle ensüümi spetsiifilise isovormi CYP3A4 kaudu. Lisaks on *in vitro* uuringud näidanud, et sakvinaaviir on P-glükoproteiini (P-gp) substraat ja inhibiitor. Seetõttu võivad sakvinaaviiri farmakokineetikat mõjutada ka ravimid, mille metabolism toimub sama ainevahetusraja kaudu või mis muudavad CYP3A4 ja/või P-gp aktiivsust (vt „*Muud võimalikud koostoimed*“). Samal põhjusel võib ka sakvinaaviir ise mõjutada nende ravimite farmakokineetikat, mis on CYP3A4 ja/või P-gp substraatideks.

Ritonaviir võib mõjutada teiste ravimite farmakokineetikat, kuna tegemist on tugeva CYP3A4 ja P-gp inhibiitoriga. Seetõttu tuleb sakvinaaviiri ja ritonaviiri koosmanustamisel hinnata ritonaviiri võimalikke toimeid teistele ravimitele (vt Norviri ravimi omaduste kokkuvõte).

Inviraset/ritonaviiri saanud tervetel vabatahtlikel täheldatud QT- ja PR-intervalli annusest sõltuva pikenemise alusel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1) võib tekkida aditiivne toime QT- ja PR-intervalli pikenemisele. Seetõttu on vastunäidustatud ritonaviiriga potentseeritud Invirase kasutamine koos teiste QT- ja/või PR-intervalli pikenemist põhjustavate ravimitega. Invirase/ritonaviiri kombineerimine teadaolevalt sakvinaaviiri ekspositsiooni suurendavate ravimitega ei ole soovitatav ning seda tuleb vältida juhul, kui on olemas alternatiivsed ravivõimalused. Kui samaaegset kasutamist peetakse vajalikuks, sest võimalik kasu patsiendile ületab riskid, peab olema eriti ettevaatlik (vt lõik 4.4; informatsioon erinevate ravimite kohta vt tabel 1). Lisaks alltoodud tabelile soovitatakse arstidel tutvuda samaaegselt kasutatavate preparaatide ravimiteabega.

Tabel 1: Koostoimed ja annustamissoovitused teiste ravimite samaaegsel kasutamisel

Ravimpreparaat terapeutilise rühma järgi (uurimus kasutatud Invirase annus)	Koostoimed	Soovitused seoses koosmanustamisega
<i>Retroviirusvastased ravimid</i> <i>Nukleosiid-pöörtranskriptaasi inhibiitorid (NRTI-d)</i>		
- Zaltsitabiin ja/või zidovudiin	- Farmakokineetilisi koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud. - Täiskasvanutel on uuritud potentseerimata sakvinaaviiri kasutamist koos zaltsitabiini ja/või zidovudiiniga. Kooskasutamisel ei muutu nende ravimite imendumine, jaotumine ega eritumine. Koostoime zaltsitabiiniga on ebatõenäoline erinevate metaboliseerumise ja eritumise teede tõttu. Kui zidovudiini (200 mg iga 8 tunni järel) manustati koos ritonaviiriga (300 mg iga 6 tunni järel), vähenes zidovudiini AUC 25% võrra. Ritonaviiri farmakokineetika ei muutunud.	- Annuse muutmine ei ole vajalik.
Didanosiin 400 mg ühekordne annus (sakvinaaviir/ritonaviir 1600/100 mg 1x päevas)	Sakvinaaviiri AUC ↓ 30% Sakvinaaviiri C _{max} ↓ 25% Sakvinaaviiri C _{min} ↔	Annuse muutmine ei ole vajalik.
Tenofoviirdisoproksil- fumaraat 300 mg 1x päevas (sakvinaaviir/ritonaviir 1000/100 mg 2x päevas)	Sakvinaaviiri AUC ↓ 1% Sakvinaaviiri C _{max} ↓ 7% Sakvinaaviiri C _{min} ↔	Annuse muutmine ei ole vajalik.
<i>Mittenukleosiid-pöörtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTI-d)</i>		
- Delavirdiin (sakvinaaviir/ritonaviir)	- Koostoimeid Invirase/ritonaviiriga ei ole uuritud.	
- Delavirdiin (potentseerimata sakvinaaviir)	- Sakvinaaviiri AUC ↑ 348%. Selle kombinatsiooni ohutuse kohta on andmed vähesed ja efektiivsuse kohta puuduvad. Ühes väikeses esialgses uuringus leiti, et delavirdiini ja sakvinaaviiri kooskasutamise esimestel nädalatel esines 13% ravitute maksas aminotransferaaside aktiivsuse suurenemist (6% 3. või 4. raskusaste).	- Selle kombinatsiooni kasutamisel tuleb sageli kontrollida hepatotsellulaarsete muutuste teket.
Efavirens 600 mg 1x päevas (sakvinaaviir/ritonaviir 1600/200 mg 1x päevas, <u>või</u> sakvinaaviir/ritonaviir 1000/100 mg 2x päevas, <u>või</u> sakvinaaviir/ritonaviir 1200/100 mg 1x päevas)	Sakvinaaviir ↔ Efavirens ↔	Annuse muutmine ei ole vajalik. Jälgida tuleb maksafunktsiooni (vt lõik 4.4).

Ravimpreparaat terapeutilise rühma järgi (uuringus kasutatud Invirase annus)	Koostoimed	Soovitused seoses koosmanustamisega
Rilpiviriin		Eluhtlike südame rütmihäirete tekkevõimaluse tõttu on vastunäidustatud otsene üleminek rilpiviriini sisaldavalt ravirežiimilt Invirasele/ritonaviirile ja nende ravimite samaaegne manustamine (vt lõigud 4.3 ja 4.4).
- Nevirapiin (sakvinaaviir/ritonaviir)	- Koostoimeid Invirase/ritonaviiriga ei ole uuritud.	
- Nevirapiin (potentseerimata sakvinaaviir)	- Sakvinaaviiri AUC ↓ 24% Nevirapiini AUC ↔	- Annuse muutmine ei ole vajalik.
HIV proteaasi inhibiitorid (PI-d)		
Atasanaaviir 300 mg 1x päevas (sakvinaaviir/ritonaviir 1600/100 mg 1x päevas)	Sakvinaaviiri AUC ↑ 60% Sakvinaaviiri C _{max} ↑ 42% Ritonaviiri AUC ↑ 41% Ritonaviiri C _{max} ↑ 34% Atasanaaviir ↔ Puuduvad kliinilised andmed sakvinaaviiri/ritonaviiri 1000/100 mg 2x päevas ja atasanaaviiri kombineerimise kohta.	Eluhtlike südame rütmihäirete tekkevõimaluse tõttu on vastunäidustatud nende ravimite manustamine koos Invirase/ritonaviiriga (vt lõigud 4.3 ja 4.4).
Fosamprenaaviir 700 mg 2x päevas (sakvinaaviir/ritonaviir 1000/100 mg 2x päevas)	Sakvinaaviiri AUC ↓ 15% Sakvinaaviiri C _{max} ↓ 9% Sakvinaaviiri C _{min} ↓ 24% (püsis kõrgem efektiivse ravi läviväärtusest.)	Invirase/ritonaviiri annust ei ole vaja muuta.
- Indinaviir (sakvinaaviir/ritonaviir)	- Väikeses annuses ritonaviiri toime suureneb indinaviiri kontsentratsioon.	Indinaviiri kontsentratsiooni suurenemise tagajärjel võib tekkida neerukivitõbi.
- Indinaviir 800 mg 3x päevas (sakvinaaviiri 600...1200 mg ühekordne annus)	- Sakvinaaviiri AUC ↑ 4,6...7,2 korda Indinaviir ↔ Selle kombinatsiooni ohutuse ja efektiivsuse kohta andmed puuduvad. Kombinatsiooni sobivaid annuseid ei ole kindlaks tehtud.	
Lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg 2x päevas (sakvinaaviir 1000 mg 2x päevas kombinatsioonis 2 või 3 NRTI-ga)	Sakvinaaviir ↔ Ritonaviir ↓ (toime potentseeriva ravimina ei muutunud). Lopinaviir ↔ (põhineb varasemal võrdlusel potentseerimata lopinaviiriga)	Eluhtlike südame rütmihäirete tekkevõimaluse tõttu on vastunäidustatud nende ravimite manustamine koos Invirase/ritonaviiriga (vt lõigud 4.3 ja 4.4).
- Nelfinaviir 1250 mg 2x päevas (sakvinaaviir/ritonaviir 1000/100 mg 2x päevas)	- Sakvinaaviiri AUC ↑ 13% (90% CI: 27↓ - 74↑) Sakvinaaviiri C _{max} ↑ 9% (90% CI: 27↓ - 61↑) Nelfinaviiri AUC ↓ 6% (90% CI: 28↓ - 22↑) Nelfinaviiri C _{max} ↓ 5% (90% CI: 23↓ - 16↑)	- Koosmanustamine ei ole soovitatav.

Ravimpreparaat terapeutilise rühma järgi (uuringus kasutatud Invirase annus)	Koostoimed	Soovitused seoses koosmanustamisega
Ritonaviir 100 mg 2x päevas (sakvinaaviir 1000 mg 2x päevas)	Sakvinaaviir ↑ Ritonaviir ↔ HIV-infektsiooniga patsientidele Invirase või sakvinaaviiri pehmekapslite manustamisel kombinatsioonis ritonaviiriga annustes 1000/100 mg kaks korda päevas oli sakvinaaviiri süsteemne ekspositsioon 24 tunni jooksul sarnane või suurem võrreldes 1200 mg sakvinaaviiri pehmekapslite kolm korda päevas manustamisel saavutatuga (vt lõik 5.2).	See on heakskiidetud kombinatsioonravi skeem. Annuse muutmine ei ole soovitatav.
Tipranaviir/ritonaviir (sakvinaaviir/ritonaviir)	Sakvinaaviiri C_{min} ↓ 78% Kahekordselt potentsieritud proteaasi inhibiitori kombinatsioonravi varem mitmesugust ravi saanud HIV-positiivsetel täiskasvanutel.	Väikeses annuses ritonaviiriga koos manustatava tipranaviiri manustamine koos sakvinaaviiri/ritonaviiriga ei ole soovitatav. Kui selle kombinatsiooni kasutamist peetakse vajalikuks, soovatakse tungivalt jälgida sakvinaaviiri plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.4).
<i>HIV fusiooni inhibiitor</i>		
Enfuvirtiid (sakvinaaviir/ritonaviir 1000/100 mg 2x päevas)	Sakvinaaviir ↔ Enfuvirtiid ↔ Kliiniliselt olulisi koostoimeid ei täheldatud.	Annuste muutmine ei ole vajalik.
<i>HIV CCR5 antagonist</i>		
Maraviroki 100 mg 2x päevas (sakvinaaviir/ritonaviir 1000/100 mg 2x päevas)	Maraviroki AUC_{12} ↑ 8,77 Maraviroki C_{max} : ↑ 3,78 Sakvinaaviiri/ritonaviiri kontsentratsioonid pole mõõdetud, toimet ei ole oodata.	Sakvinaaviiri/ritonaviiri annust ei ole vaja muuta. Maraviroki annust tuleb vähendada 150 mg-ni 2x päevas, vajalik on jälgimine.
<i>Kobitsistaati sisaldavad ravimpreparaadid</i>		
Kobitsistaat	Koostoimeid Invirase/ritonaviiriga ei ole uuritud. Kobitsistaati ei ole soovitatav kasutada kombinatsioonis ritonaviiri sisaldavate raviskeemidega, sest kobitsistaadil ja ritonaviiril on sarnane toime CYP3A-le.	Inviraset/ritonaviiri ei ole soovitatav manustada koos kobitsistaati sisaldavate ravimpreparaatidega (vt lõik 4.4).
<i>Muud ravimid</i> <i>Alfa1-adrenoblokaator</i>		
Alfusosiin	Alfusosiini ja sakvinaaviiri/ritonaviiri samaaegsel kasutamisel on oodata alfusosiini plasmakontsentratsiooni suurenemist.	Vastunäidustatud kombinatsioonis Invirase/ritonaviiriga alfusosiini kontsentratsiooni võimaliku suurenemise tõttu, mille tagajärjel võib tekkida hüpotensioon ja potentsiaalselt eluohtlikud südame rütmihäired.

Ravimipreparaat terapeutilise rühma järgi (uuringuks kasutatud Invirase annus)	Koostoimed	Soovitused seoses koosmanustamisega
<i>Antiarütmikumid</i>		
Bepriidil Lidokaiin (süsteemne) Kinidiin Hüdrokinidiin (sakvinaaviir/ritonaviir)	Invirase/ritonaviiriga koosmanustamisel võib bepridiili, süsteemse lidokaiini, kinidiini või hüdrokinidiini kontsentratsioon suureneda.	Eluhtlike südame rütmihäirete tekkevõimaluse tõttu on vastunäidustatud nende ravimite manustamine koos Invirase/ritonaviiriga (vt lõigud 4.3 ja 4.4).
Amiodaroon flekainiid propafenoen (sakvinaaviir/ritonaviir)	Invirase/ritonaviiriga koosmanustamisel võib amiodarooni, flekainiidi ja propafenooni kontsentratsioon suureneda.	Eluhtlike südame rütmihäirete võimaluse tõttu on vastunäidustatud nende ravimite manustamine koos Invirase/ritonaviiriga (vt lõik 4.3).
Dofetiliid (sakvinaaviir/ritonaviir)	Kuigi spetsiifilisi uuringuid ei ole läbi viidud, võib Invirase/ritonaviiri manustamine koos peamiselt CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvate ravimitega viia nende ravimite plasmakontsentratsiooni suurenemiseni.	Eluhtlike südame rütmihäirete tekkevõimaluse tõttu on vastunäidustatud nende ravimite manustamine koos Invirase/ritonaviiriga (vt lõigud 4.3 ja 4.4).
Ibutiliid Sotalool (sakvinaaviir/ritonaviir)		Eluhtlike südame rütmihäirete tekkevõimaluse tõttu on vastunäidustatud nende ravimite manustamine koos Invirase/ritonaviiriga (vt lõigud 4.3 ja 4.4).
<i>Antikoagulant</i>		
Varfariin (sakvinaaviir/ritonaviir)	Varfariini kontsentratsioon võib muutuda, kui seda manustatakse koos Invirase/ritonaviiriga.	Soovitav on INR-i (rahvusvaheline normaliseeritud suhe) jälgimine.
<i>Antikonvulsandid</i>		
- Karbamasepiin Fenobarbitaal Fenütoiin (sakvinaaviir/ritonaviir)	- Koostoimed Invirase/ritonaviiriga ei ole uuritud. Need ravimid indutseerivad CYP3A4 ja võivad seeläbi põhjustada sakvinaaviiri kontsentratsiooni vähenemist.	Kasutada ettevaatusega. Soovitav on sakvinaaviiri plasmakontsentratsiooni jälgimine (vt lõik 4.4).
<i>Antidepressandid</i>		
Tritsüklilised antidepressandid (nt amitriptüliin, imipramiin, klomipramiin) (sakvinaaviir/ritonaviir)	Invirase/ritonaviiri toimel võib suureneda tritsükliliste antidepressantide kontsentratsioon.	Eluhtlike südame rütmihäirete tekkevõimaluse tõttu on vastunäidustatud nende ravimite manustamine koos Invirase/ritonaviiriga (vt lõigud 4.3 ja 4.4).
Maprotiliin	Maprotiliini metabolismis arvatakse osalevat tsütokroom P450 isoensüümid CYP2D6 ja CYP1A2. Seotud QTc-intervalli pikenemisega.	Eluhtlike südame rütmihäirete tekkevõimaluse tõttu on vastunäidustatud manustamine koos Invirase/ritonaviiriga (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Ravimpreparaat terapeutilise rühma järgi (uuringus kasutatud Invirase annus)	Koostoimed	Soovitused seoses koosmanustamisega
- Nefasodoon (sakvinaaviir/ritonaviir)	- Koostoimeid sakvinaaviiri/ ritonaviiriga ei ole hinnatud. - Nefasodoon inhibeerib CYP3A4. Sakvinaaviiri kontsentratsioon võib suurenedada.	Koosmanustamine ei ole soovitatav. Südame rütmihäirete tekkevõimaluse tõttu kasutada ettevaatusega. Soovitatav on sakvinaaviiri toksilisuse kontroll (vt lõik 4.4).
Trasodoon (sakvinaaviir/ritonaviir)	Trasodooni plasmakontsentratsioon võib suurenedada. Trasodooni ja ritonaviiri koosmanustamise järgselt on tähelestatud kõrvaltoimeid, nagu iiveldus, pearinglus, hüpotensioon ja minestus.	Eluhtlike südame rütmihäirete tekkevõimaluse tõttu on vastunäidustatud nende ravimite manustamine koos Invirase/ritonaviiriga (vt lõigud 4.3 ja 4.4).
Podagravastane ravim		
Kolhitsiin	Kolhitsiini ja sakvinaaviiri/ritonaviiri samaaegsel kasutamisel on oodata kolhitsiini plasmakontsentratsiooni suurenemist P-gp ja/või CYP3A4 inhibeerimise tõttu proteaasi inhibiitori poolt.	Kolhitsiiniga seotud toksilisuse (neuromuskulaarsed kõrvaltoimed, sh rabdomüolüüs) võimaliku suurenemise tõttu ei ole soovitatav selle samaaegne kasutamine koos sakvinaaviiri/ritonaviiriga, eriti neeru- või maksakahjustuse korral (vt lõik 4.4).
Antihistamiinikumid		
Terfenadiin Astemisool (sakvinaaviir/ritonaviir)	Terfenadiini AUC ↑, mis on seotud QTc intervalli pikenedamisega. Tõenäoline on sarnane koostoime astemisooliga.	Eluhtlike südame rütmihäirete tekkevõimaluse tõttu on vastunäidustatud nende ravimite manustamine koos Invirase/ritonaviiriga (vt lõigud 4.3 ja 4.4).
Misolastiin (sakvinaaviir/ritonaviir)		Eluhtlike südame rütmihäirete tekkevõimaluse tõttu on vastunäidustatud nende ravimite manustamine koos Invirase/ritonaviiriga (vt lõigud 4.3 ja 4.4).
Infektsioonivastased ravimid		
- Klaritromütsiin (sakvinaaviir/ritonaviir)	- Koostoimeid Invirase/ ritonaviiriga ei ole uuritud. Klaritromütsiin on CYP3A4 substraat ja seotud QT-intervalli pikenedamisega.	- Eluhtlike südame rütmihäirete tekkevõimaluse tõttu on vastunäidustatud manustamine koos Invirase/ritonaviiriga (vt lõigud 4.3 ja 4.4).
- Klaritromütsiin 500 mg 2x päevas (potentseerimata sakvinaaviir 1200 mg 3x päevas)	- Sakvinaaviiri AUC ↑ 177% Sakvinaaviiri C _{max} ↑ 187% Klaritromütsiini AUC ↑ 40% Klaritromütsiini C _{max} ↑ 40%	- Eluhtlike südame rütmihäirete tekkevõimaluse tõttu on vastunäidustatud nende ravimite manustamine koos Invirase/ritonaviiriga (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Ravimpreparaat terapeutilise rühma järgi (uuringus kasutatud Invirase annus)	Koostoimed	Soovitused seoses koosmanustamisega
- Erütromütsiin (sakvinaaviir/ritonaviir)	- Koostoimeid Invirase/ ritonaviiriga ei ole uuritud. Erütromütsiin on CYP3A4 substraat ja seotud QT-intervalli pikenemisega.	- Eluohtlike südame rütmihäirete tekkevõimaluse tõttu on vastunäidustatud nende ravimite manustamine koos Invirase/ritonaviiriga (vt lõigud 4.3 ja 4.4).
- Erütromütsiin 250 mg 4x päevas (potentseerimata sakvinaaviir 1200 mg 3x päevas)	- Sakvinaaviiri AUC ↑ 99% Sakvinaaviiri C _{max} ↑ 106%	- Eluohtlike südame rütmihäirete tekkevõimaluse tõttu on vastunäidustatud nende ravimite manustamine koos Invirase/ritonaviiriga (vt lõigud 4.3 ja 4.4).
Fusidiinhape (sakvinaaviir/ritonaviir)	- Ei ole uuritud. Fusidiinhappe ja Invirase/ritonaviiri koosmanustamine võib põhjustada nii fusidiinhappe kui sakvinaaviiri/ritonaviiri plasmakontsentratsiooni suurenemist.	
- Streptogramiin- antibiootikumid (sakvinaaviir/ritonaviir)	- Koostoimeid Invirase/ ritonaviiriga ei ole uuritud. - Streptograminantibiootikumid (nt kinupristiin/dalfopristiin) inhibeerivad CYP3A4. Sakvinaaviiri kontsentratsioon võib suureneda.	Südame rütmihäirete tekkevõimaluse tõttu kasutada ettevaatusega. Soovitav on sakvinaaviiri toksilisuse kontroll (vt lõik 4.4).
- Halofantriin Pentamidiin Sparfloksatsiin (sakvinaaviir/ritonaviir)		- Eluohtlike südame rütmihäirete tekkevõimaluse tõttu on vastunäidustatud nende ravimite manustamine koos Invirase/ritonaviiriga (vt lõigud 4.3 ja 4.4).
<i>Seentevastased ravimid</i>		
Ketokonasool 200 mg 1x päevas (sakvinaaviir/ritonaviir 1000/100 mg 2x päevas)	Sakvinaaviiri AUC ↔ Sakvinaaviiri C _{max} ↔ Ritonaviiri AUC ↔ Ritonaviiri C _{max} ↔ Ketokonasooli AUC ↑ 168% (90% CI 146%...193%) Ketokonasooli C _{max} ↑ 45% (90% CI 32%...59%)	Annuste kohandamine ei ole vajalik, kui sakvinaaviiri/ritonaviiri kombineeritakse ketokonasooliga annuses ≤ 200 mg päevas. Suuremate ketokonasooli annuste (>200 mg päevas) kasutamine ei ole soovitatav.

Ravimpreparaat terapeutilise rühma järgi (uuringus kasutatud Invirase annus)	Koostoimed	Soovitused seoses koosmanustamisega
- Itrakonasool (sakvinaaviir/ritonaviir)	- Koostoimeid Invirase/ ritonaviiriga ei ole uuritud.	
	- Itrakonasool on mõõduka tugevusega CYP3A4 inhibiitor. Võimalikud on koostoimed.	Südame rütmihäirete tekkevõimaluse tõttu kasutada ettevaatusega. Soovitav on sakvinaaviiri toksilisuse kontroll (vt lõik 4.4).
Flukonasool/mikonasool (sakvinaaviir/ritonaviir)	Koostoimeid Invirase/ritonaviiriga ei ole uuritud. Mõlemad ravimid on CYP3A4 inhibiitorid ja nende toimel võib suurenda sakvinaaviiri plasmakontsentratsioon.	Südame rütmihäirete tekkevõimaluse tõttu kasutada ettevaatusega. Soovitav on sakvinaaviiri toksilisuse kontroll (vt lõik 4.4).
Mükobakterivastased ravimid		
Rifampitsiin 600 mg 1x päevas (sakvinaaviir/ritonaviir 1000/100 mg 2x päevas)	Kliinilises uuringus tekkis pärast 1...5-päevast koosmanustamist raske maksakahjustus 11-1 tervel vabatahtlikul 17-st (65%) koos maksa aminotransferaaside aktiivsuse tõusuga üle 20 korra normivahemiku ülempiirist.	Rifampitsiin on vastunäidustatud kombinatsioonis Invirase/ritonaviiriga (vt lõik 4.3).
Rifabutiin 150 mg iga 3 päeva järel (sakvinaaviir/ritonaviir 1000/100 mg 2x päevas) tervetel vabatahtlikel	Sakvinaaviiri AUC ₀₋₁₂ ↓ 13% (90% CI: 31↓...9↑) Sakvinaaviiri C _{max} ↓ 15% (90% CI: 32↓...7↑) Ritonaviiri AUC ₀₋₁₂ ↔ (90% CI: 10↓...9↑) Ritonaviiri C _{max} ↔ (90% CI: 8↓...7↑) Rifabutiini aktiivsed ühendid* AUC ₀₋₇₂ ↑ 134% (90% CI 109%...162%) Rifabutiini aktiivsed ühendid* C _{max} ↑ 130% (90% CI 98%...167%) Rifabutiini AUC ₀₋₇₂ ↑ 53% (90% CI 36%...73%) Rifabutiini C _{max} ↑ 86% (90% CI 57%...119%) * Rifabutiini + rifabutiini 25-O- desatsetüülmetaboliidi summa	Et vältida rifabutiinresistentsuse võimalikku teket tuberkuloosi ja HIV koinfektsiooniga patsientidel, on rifabutiini soovitatav annus 150 mg ülepäeviti või kolm korda nädalas; sakvinaaviiri/ritonaviiri annust ei muudeta (1000/100 mg 2x päevas). Rifabutiini ekspositsiooni oodatava suurenemise tõttu on soovitav neutropeenia ja maksaensüümide aktiivsuse jälgimine.

Ravimpreparaat terapeutilise rühma järgi (uuritus kasutatud Invirase annus)	Koostoimed	Soovitused seoses koosmanustamisega
<i>Antipsühhootikumid</i>		
Lurasidoon	CYP3A inhibeerimise tõttu sakvinaaviiri/ritonaviiri poolt on oodata lurasidooni kontsentratsiooni suurenemist.	Invirase ja lurasidooni samaaegne manustamine on vastunäidustatud, sest see võib suurendada lurasidooniga seotud toksilisust (vt lõik 4.3).
Kvetiapiin	CYP3A inhibeerimise tõttu sakvinaaviiri/ritonaviiri poolt on oodata kvetiapiini kontsentratsiooni suurenemist.	Invirase ja kvetiapiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud, sest suurendada võib kvetiapiiniga seotud toksilisust. Kvetiapiini plasmakontsentratsiooni suurenemine võib viia kooma tekkeni (vt lõik 4.3).
Pimosiid (sakvinaaviir/ritonaviir)	Invirase/ritonaviiriga koosmanustamisel võib pimosiidi kontsentratsioon suurendada. Pimosiid on CYP3A4 substraat ja seotud QT-intervalli pikenedamisega.	Eluhtlike südame rütmihäirete tekkevõimaluse tõttu on vastunäidustatud kasutamine koos Invirase/ritonaviiriga (vt lõigud 4.3 ja 4.4).
Klosapiin Haloperidool Kloorpromasiin Mesoridasiin Fenotiasiinid Sertindool Sultopriid Tioridasiin Ziprasidoon (sakvinaaviir/ritonaviir)		Eluhtlike südame rütmihäirete tekkevõimaluse tõttu on vastunäidustatud nende ravimite manustamine koos Invirase/ritonaviiriga (vt lõigud 4.3 ja 4.4).
<i>Bensodiasepiinid</i>		
Midasolaami 7,5 mg ühikordne annus (suukaudne) (sakvinaaviir/ritonaviir 1000/100 mg 2x päevas)	Midasolaami AUC ↑ 12,4 korda Midasolaami C _{max} ↑ 4,3 korda Midasolaami t _{1/2} ↑ 4,7...14,9 tundi Puuduvad andmed ritonaviiriga potentsseeritud sakvinaaviiri ja intravenoosse midasolaami samaaegse kasutamise kohta. Uuringud teiste CYP3A modulaatorite ja intravenoosse midasolaamiga lubavad arvata midasolaami plasmakontsentratsiooni võimalikku 3...4-kordset suurenemist.	Invirase/ritonaviiri manustamine koos suukaudse midasolaamiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Invirase ja parenteraalse midasolaami samaaegsel manustamisel peab olema ettevaatlik. Kui Inviraset manustatakse koos parenteraalse midasolaamiga, tuleb seda teha intensiivravi- või sarnases osakonnas, kus on tagatud hoolikas kliiniline jälgimine ja vajalik ravi hingamisdepressiooni ja/või pikaajalise sedatsiooni korral. Kaaluda tuleb annuse korrigeerimist, eriti kui manustatakse rohkem kui üks midasolaami annus.

Ravimpreparaat terapeutilise rühma järgi (uuringus kasutatud Invirase annus)	Koostoimed	Soovitused seoses koosmanustamisega
Alprasolaam Klorasepaat Diasepaam Flurasepaam (sakvinaaviir/ritonaviir)	Invirase/ritonaviiriga koosmanustamisel võib nende ravimite kontsentratsioon suurenedada.	Patsiente tuleb hoolikalt jälgida sedatiivse toime suhtes. Vajalikuks võib osutada bensodiasepiini annuse vähendamise.
Triasolaam (sakvinaaviir/ritonaviir)	Invirase/ritonaviiriga samaaegsel manustamisel võib triasolaami kontsentratsioon suurenedada.	Triasolaami ja Invirase/ritonaviiri koosmanustamine on vastunäidustatud võimaliku pikaajalise või suurenenud sedatsiooni ja hingamisdepressiooni ohu tõttu (vt lõik 4.3).
<i>Kaltsiumikanali blokaatorid</i>		
Felodipiin, nifedipiin, nikardipiin, diltiaseem, nimodipiin, verapamiil, amlodipiin, nisoldipiin, isradipiin (sakvinaaviir/ritonaviir)	Invirase/ritonaviiriga koosmanustamisel võib nende ravimite kontsentratsioon suurenedada.	Vajalik on ettevaatus ja soovitatav on patsientide kliiniline jälgimine.
<i>Kortikosteroidid</i>		
- Deksametasoon (sakvinaaviir/ritonaviir)	- Koostoimeid Invirase/ritonaviiriga ei ole uuritud.	Kasutada ettevaatusega. Soovitatav on sakvinaaviiri plasmakontsentratsiooni jälgimine (vt lõik 4.4).
	- Deksametasoon indutseerib CYP3A4 ja võib põhjustada sakvinaaviiri kontsentratsiooni vähenemist.	

Ravimpreparaat terapeutilise rühma järgi (uuringus kasutatud Invirase annus)	Koostoimed	Soovitused seoses koosmanustamisega
Flutikasoonpropionaat 50 µg 4x päevas, intranasaalne (ritonaviir 100 mg 2x päevas)	Flutikasoonpropionaat ↑ Endogeenne kortisool ↓ 86% (90% CI 82%...89%) Tugevamat toimet võib oodata flutikasoonpropionaadi manustamisel inhalatsiooni teel. Patsientidel, kellele ritonaviiri manustati koos inhaleeritava või intranasaalselt manustatava flutikasoon-propionaadiga, on kirjeldatud kortikosteroidi süsteemseid toimeid, sh Cushingi sündroomi ja neerupealiste funktsiooni pärssimist; need toimed võivad ilmneda ka teiste tsütokroom P450 3A raja kaudu metaboliseeruvate kortikosteroidide, nt budenosiidi puhul. Flutikasooni kõrge süsteemse ekspositsiooni mõju ritonaviiri plasmatasemele ei ole teada.	Potentseeritud sakvinaaviiri ning flutikasoonpropionaadi ja teiste P450 3A kaudu metaboliseeruvate kortikosteroidide (nt budenosiidi) samaaegset manustamist ei soovitata, välja arvatud juhul, kui ravist saadav potentsiaalne kasu ületab kortikosteroidi süsteemsest toimest tuleneva ohu (vt lõik 4.4). Kaaluda tuleks glükokortikoidi annuse vähendamist koos lokaalse ja süsteemse toime hoolika jälgimisega või üleminekut glükokortikoidile, mis ei ole CYP3A4 substraat (nt beklometasoon). Glükokortikosteroid-ravi lõpetamisel peab annust pikema perioodi vältel astmeliselt vähendama.
<i>Endoteliini retseptorite antagonist</i>		
Bosentaan	Ei ole uuritud. Bosentaani ja sakvinaaviiri/ritonaviiri samaaegsel kasutamisel võib suurene bosentaani plasmakontsentratsioon ja väheneda sakvinaaviiri/ritonaviiri plasmakontsentratsioon.	Vajalikuks võib osutada bosentaani annuse kohandamine. Bosentaani manustamisel koos sakvinaaviiri/ritonaviiriga tuleb jälgida, kuidas patsient bosentaani talub. Soovitav on ka patsiendi HIV ravi monitooring.
<i>Ravimid, mis on P-glükoproteiini substraadid</i>		
<i>Digitaalsete glükosiidid</i>		
Digoksiini 0,5 mg ühekordne annus (sakvinaaviir/ritonaviir 1000/100 mg 2x päevas)	Digoksiini AUC ₀₋₇₂ ↑ 49% Digoksiini C _{max} ↑ 27% Digoksiini sisaldus seerumis võib aja jooksul muutuda. Sakvinaaviiri/ ritonaviiri manustamisel varem digoksiini saanud patsientidele võib digoksiini sisaldus seerumis tunduvalt suurene.	Invirase/ritonaviiri ja digoksiini koosmanustamisel peab olema ettevaatlik. Vajalik on digoksiini sisalduse jälgimine seerumis ja vajadusel digoksiini annuse vähendamine.
<i>H₂-retseptorite blokaator</i>		
- Ranitidiin (sakvinaaviir/ritonaviir) - Ranitidiin (potentseerimata sakvinaaviir)	- Koostoimeid Invirase/ritonaviiriga ei ole uuritud. - Sakvinaaviiri AUC ↑ 67%	- See tõus ei oma kliinilist tähtsust. Sakvinaaviiri annuse muutmine ei ole soovitatav.

Ravimpreparaat terapeutilise rühma järgi (uuringus kasutatud Invirase annus)	Koostoimed	Soovitused seoses koosmanustamisega
HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid		
Pravastatiin Fluvastatiin (sakvinaaviir/ritonaviir)	Koostoimeid ei ole uuritud. Pravastatiini ja fluvastatiini metabolism ei sõltu CYP3A4-st. Ei saa välistada koostoimeid läbi toime transportvalkudele.	Koostoimeid on teadmata. Kui puudub alternatiivne ravi, kasutada hoolika jälgimise tingimustes (vt lõik 4.4).
Simvastatiin Lovastatiin (sakvinaaviir/ritonaviir)	Simvastatiin ↑↑ Lovastatiin ↑↑ Plasmakontsentratsioon sõltub suurel määral CYP3A4 metabolismist.	Simvastatiini ja lovastatiini kontsentratsiooni suurenemist on seostatud rabdomüolüüsi tekkega. Nende ravimite kasutamine koos Invirase/ritonaviiriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Atorvastatiin (sakvinaaviir/ritonaviir)	Atorvastatiini metabolism sõltub vähem CYP3A4 isoensüümist.	Invirase/ritonaviiriga koosmanustamisel tuleb kasutada atorvastatiini väikseimat võimalikku annust ja patsienti tuleb hoolikalt jälgida müopaatia sümptomite suhtes (lihasnõrkus, lihasvalu, kreatiinkinaasi aktiivsuse suurenemine) (vt lõik 4.4).
Immunosupressandid		
Takroliimus	Takroliimus on CYP3A4 ja P-glükoproteiini substraat. Takroliimuse ja sakvinaaviiri/ritonaviiri samaaegsel kasutamisel on oodata takroliimuse plasmakontsentratsiooni suurenemist. Takroliimus võib olla seotud <i>torsade de pointes</i> 'i tekkega.	Eluohtlike südame rütmihäirete tekkevõimaluse tõttu on vastunäidustatud kasutamine koos Invirase/ritonaviiriga (vt lõigud 4.3 ja 4.4).
Tsüklosporiin Rapamütsiin (sakvinaaviir/ritonaviir)	Invirase/ritonaviiriga kooskasutamisel suureneb nende ravimite kontsentratsioon mitmekordselt.	Invirase/ritonaviiriga kooskasutamisel on nende immunosupressantide osas vajalik hoolikas terapeutiline jälgimine.
Pikatoimeline beeta2-adrenomimeetikum		
Salmeterool	Salmeterooli ja sakvinaaviiri/ritonaviiri samaaegsel kasutamisel on oodata salmeterooli plasmakontsentratsiooni suurenemist.	Kombineeritud ravi ei ole soovitav, sest see võib viia salmeterooliga seotud kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete, sh QT-intervalli pikenemise, südamepekslemise ja siinustahhükardia riski suurenemiseni (vt lõik 4.4).
Narkootilised analgeetikumid		
Metadoon 60...120 mg 1x päevas (sakvinaaviir/ritonaviir 1000/100 mg 2x päevas)	Metadooni AUC ↓ 19% (90% CI 9...29%) Ühelgi patsiendil 12-st ei ilmnenud võõrutusnähtusid.	Eluohtlike südame rütmihäirete tekkevõimaluse tõttu on vastunäidustatud nende ravimite manustamine koos Invirase/ritonaviiriga (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Ravimipreparaat terapeutilise rühma järgi (uuritus kasutatud Invirase annus)	Koostoimed	Soovitused seoses koosmanustamisega
<i>Suukaudsed kontratseptiivid</i>		
Etinüülöstradiool (sakvinaaviir/ritonaviir)	Invirase/ritonaviiriga koosmanustamisel võib väheneda etinüülöstradiooli kontsentratsioon.	Kui samaaegselt manustatakse östrogeenil baseeruvaid suukaudseid kontratseptiive, tuleb kasutada alternatiivseid või täiendavaid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.4).
<i>5. tüüpi fosfodiesterasi (PDE5) inhibiitorid</i>		
- Sildenafil (sakvinaaviir/ritonaviir)	- Koostoimeid Invirase/ritonaviiriga ei ole uuritud.	
- Sildenafil 100 mg (ühikordne annus) (potentseerimata sakvinaaviir 1200 mg 3x päevas)	- Sakvinaaviir ↔ Sildenafil C _{max} ↑ 140% Sildenafil AUC ↑ 210% - Sildenafil on CYP3A4 substraat.	- Eluohtlike südame rütmihäirete tekkevõimaluse tõttu on vastunäidustatud nende ravimite manustamine koos Invirase/ritonaviiriga (vt lõigud 4.3 ja 4.4).
Vardenafiil (sakvinaaviir/ritonaviir)	Invirase/ritonaviiriga koosmanustamisel võib vardenafiili kontsentratsioon suureneeda.	Eluohtlike südame rütmihäirete tekkevõimaluse tõttu on vastunäidustatud nende ravimite manustamine koos Invirase/ritonaviiriga (vt lõigud 4.3 ja 4.4).
Tadalafiil (sakvinaaviir/ritonaviir)	Invirase/ritonaviiriga koosmanustamisel võib tadalafiili kontsentratsioon suureneeda.	Eluohtlike südame rütmihäirete tekkevõimaluse tõttu on vastunäidustatud nende ravimite manustamine koos Invirase/ritonaviiriga (vt lõigud 4.3 ja 4.4).
<i>Prootonpumba inhibiitorid</i>		
Omeprasool 40 mg 1x päevas (sakvinaaviir/ritonaviir 1000/100 mg 2x päevas)	Sakvinaaviiri AUC ↑ 82% (90% CI 44...131%) Sakvinaaviiri C _{max} ↑ 75% (90% CI 38...123%) Ritonaviir ↔	Koosmanustamine ei ole soovitav.
Teised prootonpumba inhibiitorid (sakvinaaviir/ritonaviir 1000/100 mg 2x päevas)	Puuduvad andmed Invirase/ritonaviiri ja teiste prootonpumba inhibiitorite samaaegse manustamise kohta.	Koosmanustamine ei ole soovitav.

Ravimpreparaat terapeutilise rühma järgi (uuringus kasutatud Invirase annus)	Koostoimed	Soovitused seoses koosmanustamisega
<i>Türosiinkinaasi inhibiitorid</i>		
Kõik türosiinkinaasi inhibiitorid, millega kaasneb QT-intervalli pikenemise oht, nt dasatiniib, sunitiniib	Koostoimeid Invirase/ritonaviiriga ei ole uuritud.	Eluohlike südame rütmihäirete tekkevõimaluse tõttu on vastunäidustatud nende ravimite manustamine koos Invirase/ritonaviiriga (vt lõigud 4.3 ja 4.4).
<i>Muud</i>		
Ergotamiini derivaadid (nt ergotamiin, dihidroergotamiin, ergonoviin ja metüülergonoviin) (sakvinaaviir/ritonaviir)	Invirase/ritonaviiri toimed võib suurendada ergotamiini derivaatide ekspositsioon ja selle tagajärjel ägeda mürgistuse oht.	Invirase/ritonaviiri ja ergotamiini derivaatide samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
- Greipfruudimahl (sakvinaaviir/ritonaviir)	- Koostoimeid Invirase/ritonaviiriga ei ole uuritud.	
- Greipfruudimahl (ühikordne annus) (potentseerimata sakvinaaviir)	- Sakvinaaviiri ↑ 50% (normaalse kangusega greipfruudimahl) - Sakvinaaviiri ↑ 100% (kahekordse kangusega greipfruudimahl)	- See tõus ei ole kliiniliselt oluline. Annuse kohandamine ei ole vajalik.
- Küüslaugukapslid (sakvinaaviir/ritonaviir)	- Koostoimeid Invirase/ritonaviiriga ei ole uuritud.	
- Küüslaugukapslid (annus, mis vastab ligikaudu kahele 4 g küüslauguküünele päevas) (potentseerimata sakvinaaviir 1200 mg 3x päevas)	- Sakvinaaviiri AUC ↓ 51% Sakvinaaviiri C _{min} ↓ 49% (8 tundi pärast manustamist) Sakvinaaviiri C _{max} ↓ 54%.	- Sakvinaaviir-ravi saavad patsiendid ei tohi küüslaugukapsleid võtta, kuna esineb risk plasmakontsentratsiooni vähenemiseks ja viroloogilise ravivastuse kadumiseks ning samuti resistentsuse kujunemiseks ühe või enama retroviirusvastase raviskeemi komponendi vastu.

Ravimipreparaat terapeutilise rühma järgi (uuringus kasutatud Invirase annus)	Koostoimed	Soovitused seoses koosmanustamisega
- Naistepunaürt (sakvinaaviir/ritonaviir)	- Koostoimeid Invirase/ritonaviiriga ei ole uuritud.	
- Naistepunaürt (potentseerimata sakvinaaviir)	- Samaaegsel naistepunaürti (<i>Hypericum perforatum</i>) sisaldavate taimsete preparaatide kasutamisel võib väheneda potentseerimata sakvinaaviiri plasmakontsentratsioon. See on tingitud ravimit metaboliseerivate ensüümide ja/või transportvalkude aktiveerimisest naistepuna poolt.	- Naistepunaürti sisaldavaid taimseid preparaate ei tohi kasutada koos Invirasega. Kui patsient juba kasutab naistepuna, tuleb selle võtmine lõpetada, kontrollida viiruse hulka ning võimalusel sakvinaaviiri plasmakontsentratsiooni. Naistepuna preparaatide kasutamise lõpetamisel võib sakvinaaviiri plasmakontsentratsioon suureneda ning sakvinaaviiri annus võib vajada korrigeerimist. Naistepuna indutseeriv toime võib püsida vähemalt 2 nädalat pärast selle manustamise lõpetamist.
<i>Muud võimalikud koostoimed</i>		
<i>Ravimid, mis on CYP3A4 substraadid</i>		
nt dapsoon, disopüramiid, kiniin, fentanüül ja alfentanüül	Kuigi vastavaid eriuuringuid ei ole läbi viidud, võib Invirase/ritonaviiri manustamine koos peamiselt CYP3A4 kaudu metaboliseeruvate ravimitega põhjustada nende ravimite plasmakontsentratsiooni suurenemist.	Eluohtlike südame rütmihäirete tekkevõimaluse tõttu on vastunäidustatud nende ravimite manustamine koos Invirase/ritonaviiriga (vt lõigud 4.3 ja 4.4).
<i>Seedetrakti ravimid</i>		
Metoklopramiid	Ei ole teada, kas seedetrakti läbimise aega vähendavad ravimid võivad vähendada sakvinaaviiri plasmakontsentratsiooni.	
Tsisapriid (sakvinaaviir/ritonaviir)	Kuigi spetsiifilisi uuringuid ei ole läbi viidud, võib Invirase/ritonaviiri manustamine koos peamiselt CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvate ravimitega viia nende ravimite plasmakontsentratsiooni suurenemiseni.	Eluohtlike südame rütmihäirete tekkevõimaluse tõttu on vastunäidustatud nende ravimite manustamine koos Invirase/ritonaviiriga (vt lõigud 4.3 ja 4.4).
Difemaniil (sakvinaaviir/ritonaviir)		Eluohtlike südame rütmihäirete tekkevõimaluse tõttu on vastunäidustatud nende ravimite manustamine koos Invirase/ritonaviiriga (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Ravimipreparaat terapeutilise rühma järgi (uuringuks kasutatud Invirase annus)	Koostoimed	Soovitused seoses koosmanustamisega
<i>Vasodilataatorid (perifeersed)</i>		
Vinkamiin i.v.		Eluohtlike südame rütmihäirete tekkevõimaluse tõttu on vastunäidustatud nende ravimite manustamine koos Invirase/ritonaviiriga (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Võti: ↓ vähenemine, ↑ suurenemine, ↔ muutumatu, ↑↑ märkimisväärne suurenemine

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus: Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet embrüo/loote arengule, rasedusele või peri- ja postnataalsele arengule. Kliinilised kogemused rasedatel puuduvad. Kaasasündinud väärarengutest, sünnidefektidest ja teistest kahjustustest (va kaasasündinud väärarengud) on teatatud harva, kui raseduse ajal on manustatud sakvinaaviiri kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega. Tänapäevase seisuga olemasolevad andmed ei ole piisavad, et teha kindlaks eririske vastasündinud lapsele. Sakvinaaviiri tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui ravimist oodatav kasu ületab võimalikud riskid lootele (vt lõik 5.3).

Imetamine: Laboratoorseid andmeid sakvinaaviiri rinnapiima eritumise kohta loomadelt ja inimestel pole saadaval. Kuna sakvinaaviirist põhjustatud võimalikku ohtu imikule ei saa välistada, tuleb rinnaga toitmine lõpetada enne sakvinaaviiriga ravi alustamist. HIV-infektsiooniga naistel ei soovitata mitte ühelgi juhul last rinnaga toita, et hoida ära HIV ülekannet.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Invirase võib omada kerge toimet autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele. Invirase ravi ajal on teatatud peeringlusest, väsimusest ja nägemishäiretest. Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

a. Ohutusandmete kokkuvõte

Piiratud hulgal andmed on saadud kahest kliinilisest uuringust, kus hinnati 311 patsiendile vähemalt 48 nädala jooksul manustatud sakvinaaviiri pehmekapsli (1000 mg kaks korda päevas) ohutust koos väikeses annuses ritonaviiriga (100 mg kaks korda päevas).

Kõige sagedamini on teatatud järgmistest vähemalt potentsiaalselt ritonaviiriga potentseeritud sakvinaaviiriga seotud kõrvaltoimetest (st kõrvalnähtudest): iiveldus, kõhulahtisus, väsimus, oksendamine, kõhupuhitus ja kõhuvalu.

Kõige raskemad (3. ja 4. raskusaste) kõrvaltoimed olid järgmised: aneemia, suhkurtõbi, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine ja väsimus.

Ritonaviiri ja teiste sakvinaaviiriga kooskasutatavate ravimite annuse kohandamise põhjalikud soovitused ja ravimiga seotud kõrvalnähtude leiad arstid iga vastava preparaadi ravimi omaduste kokkuvõttest.

b. Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 2 on toodud kokkuvõtte kõrvaltoimetest, mida täheldati kahes keskses uuringus, kus sakvinaaviiri pehmekapsleid (1000 mg kaks korda päevas) kasutati koos väikeses annuses ritonaviiriga (100 mg kaks korda päevas) vähemalt 48 nädala jooksul. Loetelu hõlmab ka turuletulekujärgsete spontaansete teadete põhjal saadud tõsiseid ja mittetõsiseid kõrvaltoimeid, mille puhul ei saa välistada põhjuslikku seost sakvinaaviiriga.

Kõrvaltoimed on esitatud vastavalt MedDRA organsüsteemide klassifikatsioonile. MedDRA konventsioonile vastavad esinemissageduse grupid on järgmised: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $<1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $<1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $<1/1000$); väga harv ($<1/10\ 000$); teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2: Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täiskasvanud patsientidel täheldatud kõrvaltoimete ja märkimisväärsete laboratoorsete kõrvalekallete esinemissagedused

Organsüsteem	Kõrvaltoimed
Kõrvaltoime esinemissagedus	
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	
Väga sage	Trombotsüütide arvu langus
Sage	Aneemia, hemoglobiinisalduse langus, lümfotsüütide arvu langus, leukotsüütide arvu langus
Aeg-ajalt	Neutropeenia
<i>Silma kahjustused</i>	
Aeg-ajalt	Nägemishäired
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
Sage	Ülitundlikkus
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
Väga sage	Vere kolesteroolisisalduse tõus, vere triglütseriidide sisalduse tõus
Sage	Suhkurtõbi, anoreksia, söögiisu suurenemine
Aeg-ajalt	Söögiisu vähenemine
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	
Sage	Libiido langus, unehäired
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Sage	Paresteesia, perifeerne neuropaatia, pearinglus, düsgeusia, peavalu
Aeg-ajalt	Somnolentsus, krambid
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	
Sage	Düspnoe
<i>Seedetrakti häired</i>	
Väga sage	Kõhulahtisus, iiveldus
Sage	Oksendamine, abdominaalne distensioon, kõhuvalu, ülakõhuvalu, kõhukinnisus, suukuivus, düspepsia, rõhatised, kõhupuhitus, huulte kuivus, vedel iste
Aeg-ajalt	Pankreatiit
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
Väga sage	Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus, aspartaataminotransferaasi aktiivsuse tõus, madala tihedusega lipoproteiini sisalduse tõus
Sage	Vere bilirubiinisalduse tõus, vere amülaasisalduse tõus
Aeg-ajalt	Hepatiit, ikterus

Organsüsteem	Kõrvaltoimed
Kõrvaltoime esinemissagedus	
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	
Sage	Vere kreatiniinisalduse tõus
Aeg-ajalt	Neerukahjustus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Sage	Alopeetsia, nahakuivus, ekseem, lipoatroofia, naha sügelemine, lööve
Aeg-ajalt	Stevens-Johnsoni sündroom, bulloosne dermatiit
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	
Sage	Lihasspasmid
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
Sage	Asteenia, väsimus, rasvkoe suurenemine, halb enesetunne
Aeg-ajalt	Limaskestast haavandid

c. Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Mataboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

A- ja B-hemofiiliaga patsientide ravimisel proteaasi inhibiitoritega on kirjeldatud verejooksude sagedust (sh spontaansed nahasisesed hematoomid ja hemartroosid) (vt lõik 4.4).

Proteaasi inhibiitorite kasutamisel ning eelkõige kombinatsioonis nukleosiidi analoogidega on kirjeldatud kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemist, lihaskoe valu, lihasepõletikku ja harva rabdomüolüüsi.

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelarenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud kombineeritud retroviirusvastast ravi. Kõrvaltoimete esinemise sagedus pole teada (vt lõik 4.4).

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. On täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbe ja autoimmuunhepatiiti); kuid aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmneda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

d. Lapsed

Piiratud hulgal ohutusandmeid on saadud lastega läbi viidud uuringust (NV20911, n=18), mille käigus hinnati sakvinaaviiri kõvakapslite (50 mg/kg kaks korda päevas, mitte üle 1000 mg kaks korda päevas) ohutust lastel vanuses 4 kuud kuni 6 aastat, mida kasutati koos väikeses annuses ritonaviiri suukaudse lahusega (3 mg/kg kaks korda päevas 5... < 15 kg kaaluvate laste, 2,5 mg/kg kaks korda päevas 15...40 kg kaaluvate laste ja 100 mg kaks korda päevas > 40 kg kaaluvate laste puhul).

Neljal uuringus osalenud patsiendil ilmnas viis kõrvaltoimet, mis loeti seotuks uuritava ravimiiga. Nendeks kõrvaltoimetest olid oksendamine (kolmel patsiendil), kõhuvalu (ühel patsiendil) ja kõhulahtisus (ühel patsiendil). Ootamatuid kõrvaltoimeid selles uuringus ei täheldatud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sakvinaaviiri üleannustamise kogemus on vähene. Kui ainult sakvinaaviiri äge või krooniline üleannustamine ei põhjustanud olulisi tüsistusi, on kombinatsioonis teiste proteaasi inhibiitoritega üleannustamisnähtudena täheldatud üldist nõrkust, väsimust, kõhulahtisust, iiveldust, oksendamist, juuste väljalangemist, suukuivust, hüponatreemiat, kaalulangust ja ortostaatilist hüpotensiooni. Sakvinaaviiril spetsiifiline antidoot puudub. Sakvinaaviiri üleannustamise ravi peab hõlmama üldtoetavaid meetmeid, sealhulgas eluliste näitajate ja EKG ning patsiendi kliinilise seisundi jälgimist. Vajadusel võib kaaluda ravimi edasise imendumise vältimist. Kuna sakvinaaviir seondub ulatuslikult valkudega, ei ole dialüüs tõenäoliselt efektiivne toimeaine organismist eemaldamisel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Viirusevastane aine, ATC-kood J05AE01

Toimemehhanism: HIV proteaas on oluline viiruse ensüüm, mis on vajalik viiruse gag ja gag-pol polüproteiinide spetsiifiliseks lõhustamiseks. Sakvinaaviir inhibeerib selektiivselt HIV proteaasi, vältides seeläbi küpsete infektsioosete viiruspartiklite moodustumist.

QT- ja PR-pikenemine elektrokardiogrammil: Invirase/ritonaviiri terapeutiliste (1000/100 mg kaks korda päevas) ja supratherapeutiliste (1500/100 mg kaks korda päevas) annuste toimet QT-intervallile hinnati nelja uuringugrupiga ristuva ülesehitusega, topeltpimedas, platseebo- ja aktiivse võrdlusravimiga (moksifloksatsiin 400 mg) kontrollitud uuringus tervetel mees- ja naissoost vabatahtlikel vanuses 18...55 aastat (N=59). Kolmandal ravipäeval tehti 20 tunni jooksul EKG mõõtmised. Kolmas ravipäev valiti hindamiseks seetõttu, et eelnevalt läbi viidud 14-päevases korduvate annuste farmakokineetika uuringus täheldati sellel päeval maksimaalset farmakokineetilist ekspositsiooni. Kolmandal päeval saavutati terapeutiliste ja supratherapeutiliste annuste manustamisel keskmised C_{max} väärtused, mis olid vastavalt ligikaudu 3 ja 4 korda suuremad keskmisest C_{max} väärtusest, mida täheldati HIV-nakkusega patsientidel terapeutilise annuse manustamisel püsikontsentratsiooni seisundis. Kolmandal päeval oli annuse-eelse algväärtuse järgi korrigeeritud QTcS (uuringuspetsiifiline südame löögisageduse järgi korrigeeritud QT) maksimaalse keskmise erinevuse ülemine ühepoolne 95% usaldusvahemik aktiivse ravimi ja platseebo vahel > 10 msek kahe ritonaviiriga potentsseeritud Invirase ravigrupi puhul (vt tulemused tabelis 3). Kuigi Invirase/ritonaviiri supratherapeutiline annus avaldas suuremat mõju QT-intervallile kui Invirase/ritonaviiri terapeutiline annus, ei ole kindel, kas on täheldatud mõlema annuse maksimaalset toimet. Terapeutilise ja supratherapeutilise annuse rühmas oli QTcS 450...480 msek vastavalt 11% ja 18% uuritavatest. Uuringus ei täheldatud QT-intervalli pikendamist > 500 msek ega *torsade de pointes*' i teket (vt ka lõik 4.4).

Tabel 3: ddQTcS[†] (msek) maksimaalne keskmine väärtus Invirase/ritonaviiri terapeutilise annuse, Invirase/ritonaviiri supratherapeutilise annuse ja aktiivse kontrollravimi moksifloksatsiini tervetele vabatahtlikele manustamise kolmandal päeval põhjalikus QT (*Thorough QT*, TQT) uuringus

Ravi	Aeg pärast annuse manustamist	Keskmine ddQTcS	Standardviga	ddQTcS ülemine 95%-CI
Invirase/ritonaviir 1000/100 mg kaks korda päevas	12 tundi	18,86	1,91	22,01
Invirase/ritonaviir 1500/100 mg kaks korda päevas	20 tundi	30,22	1,91	33,36
Moksifloksatsiin [^]	4 tundi	12,18	1,93	15,36

[†] Annuse-eelse algväärtuse järgi korrigeeritud QTcS tuletatud erinevus aktiivse ravi ja platseebo vahel

[^] 400 mg manustati ainult 3. päeval

Märkus: Selles uuringus oli QTcS meestel QT/RR^{0,319} ja naistel QT/RR^{0,337}, mis on sarnane Fridericia korrigeerimisega (QTcF=QT/RR^{0,333}).

Selles uuringus täheldati kolmandal päeval ka PR-intervalli > 200 msek 40% ja 47% uuritavatest, kes said vastavalt Inviraset/ritonaviiri annuses 1000/100 mg ja 1500/100 mg kaks korda päevas. PR-intervalle > 200 msek täheldati 3% uuritavatest aktiivse kontrollravimi (moksifloksatsiini) grupis ja 5% platseebogrupis. Maksimaalne keskmine PR-intervalli muutus annuse-eelse algväärtuse suhtes oli 25 msek ja 34 msek vastavalt ritonaviiriga potentseeritud Invirase-ravi 1000/100 mg kaks korda päevas ja 1500/100 mg kaks korda päevas grupis (vt ka lõik 4.4).

Sünkoobi/presünkoobi juhtusid esines oodatust sagedamini ning neid täheldati sagedamini ravi ajal sakvinaaviiriga (11/13). Sellest uuringust tervete vabatahtlike kohta saadud leidude kliiniline tähtsus Inviraset/ritonaviiri kasutamisele HIV-infektsiooniga patsientidele ei ole selge, kuid vältida tuleb Invirase/ritonaviiri annuseid, mis ületavad 1000/100 mg kaks korda päevas.

Avatud 2-nädalases vaatlusuuringus osales 23 HIV-1 infektsiooniga varem ravi mittesaanud patsienti, kellele alustati ravi Invirase/ritonaviiriga. Hinnati toimet QTc-intervallile, farmakokineetikale ja viiruse hulgal, kui ravi alustati Invirase/ritonaviiriga 500/100 mg kaks korda ööpäevas kombinatsioonis 2 nukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitoriga (NRTI-d) esimese 7 ravipäeva jooksul, millele järgneva 7 päeva jooksul järgnes Invirase/ritonaviiri manustamine annuses 1000/100 mg kaks korda ööpäevas kombinatsioonis 2 NRTI-ga. EKG ja farmakokineetika mõõtmised tehti modifitseeritud Invirase/ritonaviiri ravi päevadel 3, 4, 7, 10 ja 14. Uuringu esmane muutuja oli QTcF maksimaalne muutus keskmisest annuse-eelsest algväärtusest ($\Delta QTcF_{dense}$). Modifitseeritud Invirase/ritonaviiri raviskeemi toimele vähenes keskmine maksimaalne $\Delta QTcF_{dense}$ esimesel ravinädalal võrreldes sama väärtusega, mida täheldati 3. päeval tervetel vabatahtlikel, kes said standardravi Invirase/ritonaviiriga uuringus TQT (tabel 4), mis põhines uuringute ristuv võrdlusel erinevas populatsioonis. Vaid kahel patsiendil 21-st (9%) esines kõikide uuringupäevade lõikes maksimaalne QTcF muutus ≥ 30 ms keskmisest annuse-eelsest algväärtusest pärast modifitseeritud Invirase/ritonaviiri raviskeemi manustamist varem ravi mittesaanud HIV-1 infektsiooniga patsientidele; kõikide uuringupäevade lõikes oli QTcF maksimaalne keskmine muutus keskmisest annuse-eelsest algväärtusest < 10 ms. Need tulemused näitavad, et modifitseeritud Invirase/ritonaviiri raviskeemi kasutamisel väheneb QTc võimalik pikenemine, mis põhineb uuringute ristuv võrdlusel erinevas populatsioonis (tabel 4). Patsientide protsent, kellel antud uuringus kirjeldati PR-intervalli pikenemist > 200 ms, jäi vahemikku 3/22 (14%) (3. päev) kuni 8/21 (38%) (14. päev).

Modifitseeritud Invirase/ritonaviiri raviskeemi kasutamisel oli sakvinaaviiri ekspositsioon esimesel nädalal maksimaalne 3. päeval ja vähenes madalaima väärtuseni 7. päeval koos ritonaviiri indutseeriva toime langusega, samal ajal kui 14. päeva sakvinaaviiri farmakokineetilised näitajad (pärast

täisannustes Invirase/ritonaviiri manustamist teisel nädalal) lähenesid HIV-1 infektsiooniga patsientidel varem saadud sakvinaaviiri tasakaaluseisundi keskmistele väärtustele (tabel 9). Modifitseeritud Invirase/ritonaviiri raviskeemi kasutamisel oli HIV-1 infektsiooniga patsientidel Invirase keskmine C_{max} ligikaudu 53...83% madalam kõikide uuringupäevade lõikes võrreldes uuringus TQT 3. päeval saadud keskmiste C_{max} väärtustega. HIV-RNA püsivat langust täheldati kõikidel varem ravi mittesaanud patsientidel, kes said modifitseeritud Invirase/ritonaviiri raviskeemi 2-nädalase raviperioodi jooksul, mis näitab HIV supressiooni uuringu kestel. Modifitseeritud raviskeemi pikaajalist efektiivsust ei ole hinnatud.

Tabel 4: Elektrokardiograafiliste näitajate kokkuvõte pärast modifitseeritud Invirase/ritonaviiri raviskeemi kasutamist varem ravi mittesaanud HIV-1 infektsiooniga patsientidel, kellel alustati ravi Invirase/ritonaviiriga

Näitaja	3. päev 500/100 mg (n=22)	4. päev 500/100 mg (n=21)	7. päev 500/100 mg (n=21)	10. päev 1000/100 mg (n=21)	14. päev 1000/100 mg (n=21)	Uuring TQT 3. päev* (n=57)
Keskmine maksimaalne $\Delta QTcF_{dense}$ ms (SD)	3,26 ± 7,01	0,52 ± 9,25	7,13 ± 7,36	11,97 ± 11,55	7,48 ± 8,46	32,2 ± 13,4
Patsiendid maksimaalse $\Delta QTcF_{dense}$ muutusega ≥ 30 ms (%)	0	0	0	2/21 (9%)	0	29/57 (51%)

*Varasemad andmed põhjalikust QT uuringust tervetel vabatahtlikel

In vitro viirusevastane toime: Sakvinaaviiril on viirusevastane toime rea HIV-1 laboratoorsete ja kliiniliselt isoleeritud tüvede vastu tüüpiliste EC_{50} ja EC_{90} väärtustega vastavalt vahemikus 1...10 nM ja 5...50 nM, ilma selge erinevuseta alatüüp B ja mitte-B kladide vahel. Vastav seerumi (50% inimese seerum) kohandatud EC_{50} jäi vahemikku 25...250 nM. HIV-2 kliiniliste isolaatide EC_{50} väärtused olid vahemikus 0,3...2,4 nM.

Resistentsus

Viirusevastane toime vastavalt ravieelsele genotüübile ja fenotüübile:

Genotüübilised ja fenotüübilised kliinilised *cut-off* punktid, mis prognoosivad ritonaviiriga potentseeritud sakvinaaviiri kliinilist efektiivsust, on saadud kliiniliste uuringute RESIST 1 ja 2 retrospektiivsetest analüüsides ning suure haiglakohordi analüüsist (Marcelin et al 2007).

Ravieelne sakvinaaviiri fenotüüp (tundlikkuse muutus referentsväärtuse suhtes, PhenoSense analüüs) oli virooloogilist ravitulemust prognoosiv tegur. Esimest korda täheldati virooloogilise ravivastuse vähenemist siis, kui muutus oli enam kui 2,3-kordne, ning virooloogiline ravivastus puudus enam kui 12-kordse muutuse puhul.

Marcelin jt (2007) tegid kindlaks neli proteaasi koodonit (L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M), mis olid seotud virooloogilise ravivastuse vähenemisega sakvinaaviiri/ritonaviiri (1000/100 mg kaks korda päevas) suhtes 138 varem sakvinaaviiri mitte saanud patsiendil. Vähenenud ravivastust sakvinaaviiri/ritonaviiri suhtes seostati 3 või enama mutatsiooni esinemisega. Seos sakvinaaviiriga seotud resistentsusmutatsioonide arvu ja virooloogilise ravivastuse vahel leidis kinnitust sõltumatus kliinilises uuringus (RESIST 1 ja 2), kus osalesid rohkem ravi saanud patsiendid, kellest 54% olid eelnevalt saanud sakvinaaviiri ($p=0,0133$, vt tabel 5). G48V mutatsioon, mis on eelnevalt *in vitro* kindlaks tehtud kui sakvinaaviiri võtmemutatsioon, oli viiruses ravieelselt olemas kolmel patsiendil, kellest ükski ei reageerinud ravile.

Tabel 5: Viroloogiline ravivastus sakvinaaviiri/ritonaviiri suhtes, stratifitseerituna ravieelsete sakvinaaviiriga seotud resistentsusmutatsioonide arvu järgi

Sakvinaaviiriga seotud resistentsusmutatsioonide arv ravieelselt*	Marcelin et al (2007) Sakvinaaviiri mitte saanud populatsioon		RESIST 1 & 2 Sakvinaaviiri mitte saanud/ravikogemusega populatsioon	
	N=138	Ravieelse plasma HIV-1 RNA muutus nädalatel 12...20	N=114	Ravieelse plasma HIV-1 RNA muutus 4. nädalal
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

* Sakvinaaviiri mutatsiooniskoori mutatsioonid: L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M

Varem ravi mitte saanud ja varasema ravikogemusega patsientidel läbi viidud uuringutest saadud kliinilised tulemused

MaxCmin1 uuringus võrreldi rohkem kui 300 (nü eelnevalt proteaasi inhibiitorit saanud kui mittesaanud) isikul sakvinaaviiri pehmekapslite/ritonaviiri 1000/100 mg kaks korda päevas + kahe NRTI/NNRTI kombinatsiooni ohutust ja efektiivsust indinaviiri/ritonaviiri 800/100 mg kaks korda päevas + 2 NRTI/NNRTI kombinatsiooniga. Sakvinaaviiri ja ritonaviiri kombinatsioon oli viroloogilise aktiivsuse osas parem võrreldes indinaviiri/ritonaviiri uuringurühmaga, kui määratud ravilt üleminekut hinnati viroloogilise vastusreaktsiooni puudumisena.

Uuringus MaxCmin2 võrreldi sakvinaaviiri pehmekapslite/ritonaviiri (1000/100 mg kaks korda päevas) pluss 2 nukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitori (NRTI)/mittenukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitori (NNRTI) ning lopinaviiri/ritonaviiri (400/100 mg kaks korda päevas) pluss 2 NRTI/NNRTI ohutust ja efektiivsust 324 (nü eelnevalt proteaasi inhibiitorit saanud kui mittesaanud) uuritava seas. Ükski lopinaviiri/ritonaviiri grupi patsientidest ei olnud enne randomiseerimist saanud lopinaviiri, samal ajal kui sakvinaaviiri/ritonaviiri grupis oli 16 patsienti eelnevalt saanud sakvinaaviiri.

Tabel 6: Uuringutes MaxCmin1 and MaxCmin2[†] osalejate demograafilised andmed

	MaxCmin1 Sakvinaaviir/ /ritonaviir Nr=148	Indinaviir/ ritonaviir Nr=158	MaxCmin2 Sakvinaaviir/ /ritonaviir Nr=161	Lopinaviir/ ritonaviir Nr=163
Sugu				
Mehed	82%	74%	81%	76%
Rass (valged/mustad/asiaadid)%	86/9/1	82/12/4	75/19/1	74/19/2
Vanus, mediaan, aastad	39	40	40	40
CDC kategooria C (%)	32%	28%	32%	31%
Retroviirusvastast ravi mittedaanud (%)	28%	22%	31%	34%
Proteaasi inhibiitorit mittedaanud (%)	41%	38%	48%	48%
Keskmine plasma HIV-1 RNA algväärtus, log ₁₀ koopiat/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)
Keskmine CD4 ⁺ rakkude algväärtus, rakku/mm ³ (IQR)	272 (135...420)	280 (139...453)	241 (86...400)	239 (95...420)

[†] andmed kliinilise uuringu raportist

Tabel 7: Tulemused 48. nädalal MaxCmin1 ja MaxCmin2[†]

Tulemused	MaxCmin1		MaxCmin2	
	Sakvinaaviir/ ritonaviir	Indinaviir/ ritonaviir	Sakvinaaviir/ ritonaviir	Lopinaviir/ ritonaviir
Ravi alustanud, nr (%)	148 (94%)	158 (99%)	161 (94%)	163 (98%)
Ravi lõpetanud, nr (%)	40 (27%)	64 (41%)	48 (30%)	23 (14%)
	P=0,01		P=0,001	
Viroloogilise vastusreaktsiooni puudumine ITT/e* [#]	36/148 (24%)	41/158 (26%)	53/161 (33%)	29/163 (18%)
	P=0,76		P=0,002	
Patsiendid, kellel VL < 50 koopiat/ml 48. nädalal, ITT/e [#]	97/144 (67%)	106/154 (69%)	90/158 (57%)	106/162 (65%)
	P > 0,05 [†]		P=0,12	
Patsiendid, kellel VL < 50 koopiat/ml 48. nädalal, Ravil	82/104 (79%)	73/93 (78%)	84/113 (74%)	97/138 (70%)
	P > 0,05 [†]		P=0,48	
CD4 rakkude arvu keskmine suurenemine 48. nädalal (rakku/mm ³)	85	73	110	106

* Mõlemas uuringus: Patsientidel, kellel uuringu alustamisel VL < 200 koopiat/ml, on VF defineeritud kui ≥ 200 koopiat/ml. MaxCmin1: Patsientidel, kellel uuringu alustamisel VL ≥ 200 koopiat/ml, on VF defineeritud kui igasugune suurenemine $\geq 0,5$ logs ja/või VL $\geq 50,000$ koopiat/ml 4. nädalal, $\geq 5,000$ koopiat/ml 12. nädalal või ≥ 200 koopiat/ml 24. nädalal või järgnevalt. MaxCmin2: igasugune suurenemine $\geq 0,5$ log kindlal visiidil; $\leq 0,5$ log vähenemine kui VL ≥ 200 koopiat/ml 4. nädalal; $\leq 1,0$ log vähenemine algtasemest kui VL ≥ 200 koopiat/ml 12. nädalal; ja VL ≥ 200 koopiat/ml 24. nädalal.

ITT/e = Kavatsatud ravida/eksponeeritud

[†] Andmed kliinilise uuringu raportist

‡ Andmed MaxCmin1 publikatsioonist

Laste uuringutest saadud kliinilised tulemused

Sakvinaaviiri farmakokineetikat, ohutust ja toimet hinnati avatud mitmekeskuselises uuringus, kus osales 18 last vanuses 4 kuud kuni alla 6 aastat ning mille käigus manustati sakvinaaviiri (50 mg/kg kaks korda päevas kuni täiskasvanu annuseni 1000 mg kaks korda päevas) kombinatsioonis ritonaviiri suukaudse lahusega (3 mg/kg kaks korda päevas 5...< 15 kg kaaluvate laste, 2,5 mg/kg kaks korda päevas 15...40 kg kaaluvate laste ja 100 mg kaks korda päevas > 40 kg kaaluvate laste puhul), millele lisandus foonravi ≥ 2 retroviirusvastase ravimiga. Imikud ja väikelapsed stratifitseeriti kahte gruppi: A-gruppi ehk „madala vanuse gruppi“ kuulsid 4 kuu kuni alla 2 aasta vanused lapsed (n=5) ning B-gruppi ehk „kõrge vanuse gruppi“ kuulusid 2 aasta kuni alla 6 aasta vanused lapsed (n=13).

“Kõrge vanuse grupis“ täheldati 48. uuringunädalaks viiruse hulga vähenemist < 400 koopiat/ml 11-1 patsiendil 13-st. Patsiente, kellel oli viiruse hulk < 50 koopiat/ml, oli sama perioodi kohta üheksa 13-st. Sama 48-nädalase perioodi jooksul suurenes CD4 lümfotsüütide arv (väljendatuna protsentuaalse keskmise CD4 arvuna) keskmiselt 2,97%. Kliinilist kasulikkust puudutavate järelduste tegemiseks oli see uuring liiga väike.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Sakvinaaviir metaboliseerub täielikult CYP3A4 kaudu. Ritonaviir inhibeerib sakvinaaviiri metabolismi, suurendades („potentseerides“) sel viisil sakvinaaviiri sisaldust plasmas.

Imendumine: HIV-infektsiooniga täiskasvanud patsientidele Invirase manustamisel kombinatsioonis ritonaviiriga annustes 1000/100 mg kaks korda päevas on sakvinaaviiri süsteemne ekspositsioon 24 tunni jooksul sarnane või suurem võrreldes 1200 mg sakvinaaviiri pehmekapslite kolm korda päevas manustamisel saadud väärtustega (vt tabel 8). Sakvinaaviiri farmakokineetika on pikaajalise ravi ajal stabiilne.

Tabel 8: Sakvinaaviiri keskmine (% CV) AUC, C_{max} ja C_{min} pärast Invirase, sakvinaaviiri pehmekapslite, Invirase/ritonaviiri ja sakvinaaviiri pehmekapslite/ritonaviiri korduvat manustamist.

Ravim	N	AUC _τ (ng·h/ml)	AUC ₀₋₂₄ [†] (ng·h/ml)	C _{max} (ng/ml)	C _{min} (ng/ml)
Invirase (kõvakapsel) 600 mg 3 korda päevas	10	866 (62)	2598	197 (75)	75 (82)
sakvinaaviiri pehmekapsel 1200 mg kolm korda päevas	31	7249 (85)	21 747	2181 (74)	216 (84)
Invirase (tablett) 1000 mg kaks korda päevas + ritonaviir 100 mg 2 korda päevas* (tühja kõhuga)	22	10320 (2530...30 327)	20 640	1509 (355...4101)	313 (70...1725) ^{††}
Invirase (tablett) 1000 mg kaks korda päevas + ritonaviir 100 mg 2 korda päevas* (pärast rasvarikast einet)	22	34926 (11 826...105 992)	69 852	5208 (1536...14 369)	1179 (334-5176) ^{††}

τ = annustamise intervall, st. 8 tundi 3 korda päevas ja 12 tundi kaks korda päevas manustamisel.

C_{min} = annustamise intervalli lõpus kindlaks tehtud plasmakontsentratsioon.

* tulemused on esitatud geomeetriliste keskmistena (min - max)

† saadud kolm või kaks korda päevas annustamisel

†† C_{min} väärtused

Tugeva hommikusöögi järgselt ühekordse annusena 600 mg (3 x 200 mg kõvakapslit) Inviraset manustanud kaheksal tervel vabatahtlikul oli absoluutne biosaadavus keskmiselt 4% (CV 73% , vahemik 1...9%). Madalat biosaadavust seostatakse mittetäieliku imendumise ja ulatusliku esmase maksapassaaži koosmõjuga. Mao pH-l on vaid väike osa biosaadavuse olulises suurenemises, mida on kirjeldatud ravimi võtmisel koos toiduga. Ritonaviiriga koosmanustatud sakvinaaviiri absoluutne biosaadavus on inimestel kindlaks tegemata.

Kombinatsioonis ritonaviiriga on Invirase kõvakapslite ja õhukese polümeerikattega tablettide bioekvivalentsust demonstreeritud täiskõhuga manustamisel.

Ravi varem mittesaanud patsientidel seostatakse ravi efektiivsust C_{min} väärtusega ligikaudu 50 ng/ml ja AUC₀₋₂₄ väärtusega ligikaudu 20 000 ng·h/ml. Ravi saanud patsientidel seostatakse ravi tõhusust C_{min} väärtusega ligikaudu 100 ng/ml ja AUC₀₋₂₄ väärtusega ligikaudu 20 000 ng·h/ml.

Varem ravi mittesaanud HIV-1 infektsiooniga patsientidel, kellel alustati modifitseeritud Invirase/ritonaviiri raviskeemi kasutamist, mis tähendab 500 mg Invirase ja 100 mg ritonaviiri manustamist kaks korda ööpäevas esimesel 7 ravipäeval, millele järgneva 7 päeva jooksul järgneb 1000 mg Invirase ja 100 mg ritonaviiri manustamine kaks korda ööpäevas, olid sakvinaaviiri süsteemse ekspositsiooni väärtused lähedased või ületasid varasemaid tasakaaluseisundi väärtusi, mis saadi Invirase/ritonaviiri standardravi 1000 mg/100 mg kaks korda ööpäevas manustamisel kõikidel uuringupäevadel (vt tabelid 9 ja 8).

Tabel 9: Keskmised (CV%) farmakokineetilised näitajad pärast modifitseeritud Invirase/ritonaviiri raviskeemi kasutamist varem ravi mittesaanud HIV-1 infektsiooniga patsientidel, kellel alustati ravi Invirase/ritonaviiriga

Näitaja	3. päev 500/100 mg (n=22)	4. päev 500/100 mg (n=21)	7. päev 500/100 mg (n=21)	10. päev 1000/100 mg (n=21)	14. päev 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)

In vitro uuringute põhjal on sakvinaaviir P-glükoproteiini (P-gp) substraat.

Toidu mõju: Ristuva ülesehitusega uuringus osalenud 22 HIV-infektsiooniga patsiendil, kes said ravi Invirase/ritonaviiriga annuses 1000 mg/100 mg kaks korda päevas ning manustasid kolm järjestikust annust tühja kõhuga või pärast suure rasvasisaldusega kaloririkast einet (46 g rasva, 1091 kcal), olid sakvinaaviiri AUC₀₋₁₂, C_{max} ja C_{min} väärtused tühja kõhuga umbes 70% madalamad kui pärast suure rasvasisaldusega einet. Kõik peale ühe nendest patsientidest saavutasid tühja kõhuga terapeutilisest läviväärtusest (100 ng/ml) kõrgemad sakvinaaviiri C_{min} väärtused. Puudusid kliiniliselt olulised erinevused ritonaviiri farmakokineetilise profiili osas tühja ja täis kõhuga manustamisel, kuid ritonaviiri C_{min} (geomeetriline keskmine 245 vs. 348 ng/ml) oli madalam tühja kõhuga kui koos toiduga manustamisel. Sellele vaatamata tuleb Inviraset/ritonaviiri manustada söögi ajal või pärast sööki.

Jaotumine täiskasvanutel: Sakvinaaviir jaotub suurel määral kudedesse. Keskmine jaotusruumala püsiseisundi tingimustes pärast sakvinaaviiri 12 mg annuse intravenoosset manustamist oli 700 liitrit (CV 39%). On näidatud, et sakvinaaviir seondub plasmavalkudega 97% ulatuses kuni kontsentratsioonini 30 µg/ml. Kahel patsiendil, kellele manustati Inviraset annustes 600 mg kolm korda päevas, ei erinenud sakvinaaviiri kontsentratsioon tserebrospinaalvedelikus oluliselt võrreldes vastava plasmakontsentratsiooniga.

Biotransformatsioon ja eritumine täiskasvanutel: Inimese maksa mikrosoomidega tehtud *in vitro* uuringud näitavad, et sakvinaaviiri metabolism on vahendatud tsütokroom P450 spetsiifilise isoensüümi – CYP3A4 – kaudu, mis vastutab enam kui 90% maksas toimuva metabolismi eest. *In vitro* uuringutele põhinedes metaboliseerub sakvinaaviir kiirelt mono- ja dihidroksüleeritud inaktiivseteks ühenditeks. 600 mg 14C-sakvinaaviiri suukaudsel manustamisel (n=8) määrati 88% ja 1% radioaktiivsusest vastavalt väljaheidetest ja uriinist nelja päeva jooksul annustamisest. Lisaks määrati neljale isikule 10,5 mg 14C-sakvinaaviiri intravenoosel manustamisel 81% ja 3% radioaktiivsusest vastavalt väljaheidetest ja uriinist nelja päeva jooksul annustamisest. Pärast suukaudset manustamist oli 13% tsirkuleerivast sakvinaaviirist plasmas muutumatul kujul ja ülejäänud metaboliitidena. Pärast intravenoosset manustamist esines 66% tsirkuleerivast sakvinaaviirist muutumatul kujul ja ülejäänud metaboliitidena, mis viitab sellele, et sakvinaaviir läbib ulatusliku esmase maksapassaazi. *In vitro* eksperimendid on näidanud, et sakvinaaviiri metabolism maksas küllastub suuremate kui 2 µg/ml kontsentratsioonide juures.

Sakvinaaviiri süsteemne kliirens on kõrge (1,14 l/tunnis/kg – CV 12%), pisut kõrgem plasmavoolust maksas ning 6 mg, 36 mg ja 72 mg intravenoossete annuste manustamisel konstantne. Sakvinaaviiri keskmine püsivuse aeg on 7 tundi (n=8).

Patsientide erigrupid

Soo mõju ravi puhul Invirase/ritonaviiriga: Bioekvivalentsuse uuringus, kus võrreldi Invirase 500 mg õhukese polümeerikattega tablette ja Invirase 200 mg kõvakapsleid (mõlemaid kasutati kombinatsioonis ritonaviiriga), täheldati sugudevahelise erinevusena naistel suuremat sakvinaaviiri ekspositsiooni kui meestel (AUC keskmiselt 56% ja C_{max} keskmiselt 26% suurem). Selles uuringus ei leidnud tõestust, et sugudevaheline erinevus oleks seletatav vanuse või kehakaaluga. Soovitatud annustamisskeemi kontrollitud kliinilistest uuringutest saadud piiratud andmed ei näita ohutuse ja efektiivsuse suurt erinevust meeste ja naiste vahel.

Maksakahjustusega patsiendid: Maksakahjustuse mõju sakvinaaviiri/ritonaviiri (1000 mg/100 mg kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul) püsiseisundi farmakokineetikale uuriti 7-11 mõõduka maksakahjustuse (Child-Pugh aste B, skoor 7...9) ja HIV-infektsiooniga patsiendil. Uuringu kontrollgruppi kuulus 7 normaalse maksafunktsiooni ja HIV-infektsiooniga patsienti, keda sobitati maksakahjustusega patsientidega vanuse, soo, kehakaalu ja tubaka kasutamise järgi. Mõõduka maksakahjustuse ja HIV-infektsiooniga patsientidel olid sakvinaaviiri AUC_{0-12} ja C_{max} keskmised (sulgudes% variatsioonikoefitsient) väärtused vastavalt 24,3 (102%) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ja 3,6 (83%) $\mu\text{g/ml}$. Vastavad väärtused kontrollgrupis olid 28,5 (71%) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ and 4,3 (68%) $\mu\text{g/ml}$. Geomeetriline keskmine suhe (maksakahjustusega patsientide ja normaalse maksafunktsiooniga patsientide farmakokineetiliste parameetrite suhe) (90% usaldusvahemik) oli 0,7 (0,3...1,6) nii AUC_{0-12} kui C_{max} puhul, mis näitab farmakokineetilise ekspositsiooni ligikaudu 30% vähenemist mõõduka maksakahjustusega patsientidel. Tulemused põhinevad kogu (nii valkudega seondunud kui seondumata) ravimi kontsentratsioonil. Püsiseisundi valkudega seondumata ravimi kontsentratsiooni ei hinnatud. Piiratud andmete põhjal ei ole mõõduka maksakahjustusega patsientidel vaja annust muuta. Ekspositsiooni suurenenud variaabluse tõttu selles populatsioonis on soovitatav ohutuse (kaasa arvatud südame rütmihäirete nähtude) ja viroloogilise ravivastuse hoolikas jälgimine (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Lapsed: Püsiseisundi farmakokineetilised andmed on saadud HIV-infektsiooniga lastel läbi viidud uuringust NV20911. Selles uuringus osalenud viis patsienti olid vanuses alla 2 aasta ja 13 patsienti vanuses 2...< 6 aasta ning said ritonaviiriga (annuses 3 mg/kg 5...< 15 kg kaaluvate laste või 2,5 mg/kg 15...40 kg kaaluvate laste puhul, mitte üle 100 mg kaks korda päevas) potentseeritud sakvinaaviiri annuses 50 mg/kg kaks korda päevas (mitte üle 1000 mg kaks korda päevas). Kuusteist last 18-st ei suutnud Invirase kapsleid alla neelata ning neile manustati raviannus kapslite avamise ja sisu segamise teel erinevate kandjatega. „Kõrge vanuse grupi“ farmakokineetilised ekspositsiooni näitajad on toodud tabelis 10. „Madala vanuse grupi“ tulemusi pole grupi väiksusest tingitud andmete piiratuse tõttu näidatud.

Tabel 10: Sakvinaaviiri püsiseisundi farmakokineetilised näitajad HIV-infektsiooniga lastel

			Sakvinaaviiri keskmised \pm SD (% CV) farmakokineetilised parameetrid*		
Uuring	Vanusegrupp (aastad)	N	AUC_{0-12h} (ng·h/ml)	C_{min} (ng/ml)	C_{max} (ng/ml)
NV20911	2...< 6 a	13	38000 \pm 18100 (48%)	1860 \pm 1060 (57%)	5570 \pm 2780 (50%)

* Kõik parameetrid on normaliseeritud annusele 50 mg/kg

Laste uuringutes täheldatud sakvinaaviiri püsikontsentratsiooni ekspositsioonid olid oluliselt kõrgemad kui varem täiskasvanutel täheldatud väärtused, kus täheldati annusest ja ekspositsioonist sõltuvat QTc- ja PR-intervalli pikenemist (vt lõik 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Äge ja krooniline toksilisus: Hiired, rotid, koerad ja küünisahvid talusid suukaudse ägeda ja kroonilise toksilisuse uuringutes sakvinaaviiri hästi.

Mutagenes: Metaboolse aktivatsiooniga ja aktivatsioonita (vastavalt sobivusele) mutageensuse ja genotoksilisuse uuringud on näidanud, et sakvinaaviiril ei ole mutageenset aktiivsust *in vitro* bakteri- (Amesi test) ega imetajarakkudes (hiina hamstri kopsu V79/HPRT test). Sakvinaaviir ei kutsunud esile kromosoomikahjustust *in vivo* hiire mikronukleuse testis ega *in vitro* inimese perifeerse vere lümfotsüütides, samuti ei põhjustanud see esmast DNA kahjustust *in vitro* plaanivälises DNA sünteesi testis.

Kartsinogenees: Sakvinaaviirmesülaadi manustamisel 96...104 nädala jooksul rottidele ja hiirtele ei täheldatud kartsinogeensust. Ravimi ekspositsioon plasmas (AUC-väärtused) oli rottidel (maksimaalse annusena 1000 mg/kg päevas) ja hiirtel (maksimaalse annusena 2500 mg/kg päevas) madalam ekspositsiooni väärtustest, mida on oodata inimestel ritonaviiriga potentsseeritud Invirase soovitatud annuse kasutamisel.

Reproduktsoonitoksilisus: Puudus mõju fertiilsusele ning peri- ja postnataalsele arengule. Rottidel või küülikutel ei täheldatud embrüotoksilisi/teratogeenseid toimeid, kui ekspositsiooni väärtused plasmas olid madalamad väärtustest, mis saavutatakse inimestel ritonaviiriga potentsseeritud Invirase soovitatud annuse kasutamisel. Jaotumise uuringud nendel loomaliikidel näitasid, et sakvinaaviir läbib vähesel määral platsentaarbarjääri (vähem kui 5% emaslooma plasmakontsentratsioonist).

Farmakoloogiline ohutus: Sakvinaaviiri 30 µM puhul oli kloonitud inimese südame kaaliumikanali (hERG) läbitavus *in vitro* 75% võrra inhibeeritud. Sakvinaaviir inhibeeris nii hERG voolu kui ka L-tüüpi Ca⁺⁺ kanali voolu vastavate IC₅₀ väärtuste 4,7 µM ja 6,3 µM juures. Müokardis jaotuvuse uuringus rottidel täheldati sakvinaaviiri ligikaudu 2-kordset kuhjumist südames võrreldes plasmaga pärast sakvinaaviiri ja ritonaviiri koosmanustamist. Nende prekliiniliste tulemuste kliiniline tähtsus on teadmata, kuid sakvinaaviiri ja ritonaviiri kombinatsioonravi puhul on inimestel täheldatud südame erutusjuhte- ja repolarisatsiooni häireid (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mikrokristalne tselluloos,
Kroskarmelloosnaatrium,
Povidoon,
Laktoos(monohüdraat),
Magneesiumstearaat.

Tableti kate:

Hüpromelloos,
Titaandioksiid (E 171),
Talk,
Glütserooltriatsetaat,
Kollane ja punane raudoksiid (E 172).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Plastikpudelid (HDPE), mis sisaldavad 120 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/96/026/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04. oktoober 1996
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 04. oktoober 2006

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**TEKST VÄLISPAKENDILE****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Invirase 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Sakvinaaviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg sakvinaaviiri sakvinaaviirmesülaadina.

3. ABIAINED

Sisaldab lisaks laktoos(monohüdraati) 38,5 mg, värvaineid (titaandioksiid E 171, raudoksiid E 172) ja teisi abiaineid. Lisainfo saamiseks vaata pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

120 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne
Kaetud tabletid tuleb tervelt alla neelata
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SAILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINOUED KASUTAMATA JÄANUD RAVIMPREPARAADI VOI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MUÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MUÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/96/026/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

invirase 500 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

<Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.>

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**TEKST PUDELI ETIKETILE****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Invirase 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Sakvinaaviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg sakvinaaviiri sakvinaaviirmesülaadina.

3. ABIAINED

Sisaldab lisaks laktoos(monohüdraati) 38,5 mg, värvaineid (titaandioksiid E 171, raudoksiid E 172) ja teisi abiaineid. Lisainfo saamiseks vaata pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

120 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne
Kaetud tabletid tuleb tervelt alla neelata
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SAILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINOUED KASUTAMATA JÄANUD RAVIMPREPARAADI VOI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MUÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MUÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/96/026/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Invirase 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid Sakvinaaviir

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord:

1. Mis ravim on Invirase ja milleks seda kasutatakse.
2. Mida on vaja teada enne Invirase kasutamist.
3. Kuidas Inviraset võtta.
4. Võimalikud kõrvaltoimed.
5. Kuidas Inviraset säilitada.
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Invirase ja milleks seda kasutatakse

Invirase sisaldab toimeainet sakvinaaviiri, mis on viirusevastane ravim. Ta kuulub ravimite klassi, mida nimetatakse proteaasi inhibiitoriteks. Ravim on mõeldud inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) nakkuse raviks.

Inviraset kasutatakse HIV-1-nakkusega täiskasvanute raviks. Inviraset määratakse kombinatsioonis ritonaviiri (Norvir) ja teiste retroviirusvastaste ravimitega.

2. Mida on vaja teada enne Invirase kasutamist

Ärge kasutage Inviraset, kui:

- teil on allergia sakvinaaviiri, ritonaviiri või ravimi mõne abiaine suhtes (vt „Invirase sisaldab laktoosi” selles lõigus edaspidi ja „Mida Invirase sisaldab” lõigus 6).
- teil on mõni südamehaigus, mis avaldub elektrokardiogrammil (EKG, südame elektrilise aktiivsuse uuring) – see võib olla kaasasündinud
- teil on väga aeglane südametegevus (bradükardia),
- teil on nõrk süda (südamepuudulikkus)
- teil on varasemas haigusloos südame rütmihäired (arütmia)
- teil esineb soolade tasakaalu häire veres, eriti madal kaaliumisisaldus veres (hüpokaleemia), mis ei ole praegu raviga kontrolli all
- teil on raske maksahaigus, näiteks kollasus, hepatiit või maksapuudulikkus, mille puhul vedelik koguneb kõhuõõnde, tekib vaimne segasusseisund või söögitoru (õõnesorgan, mis ühendab suuõõnt maoga) verejooks.
- te olete hiljuti võtnud HIV-ravimit rilpiviriini.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, siis ärge Inviraset võtke. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Invirase võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Ärge kasutage Inviraset, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:

Igasugused ravimid, mis võivad muuta südamegevust, näiteks:

- teatud HIV-ravimid, näiteks atasanaviir, lopinaviir, rilpiviriin
- teatud südameravimid - amiodaroon, bepridiil, disopüramiid, dofetiliid, flekainiid, hüdrokinidiin, ibutiliid, lidokaiin, propafenoon, kinidiin, sotalool
- teatud depressiooniravimid - amitriptüliin, imipramiin, trasodoon, maprotiliin
- muude raskete vaimse tervise häirete ravimid - näiteks klosapiin, haloperidool, mesoridasiin, fenotiasiinid, sertindool, sultopriid, tioridasiin, ziprasidoon
- teatud infektsioonivastased ravimid - näiteks klaritromütsiin, dapsoon, erütromütsiin, halofantriin, pentamidiin, sparfloksatsiin
- teatud tugevad valuvaigistid (narkootilised valuvaigistid) - näiteks alfentanüül, fentanüül, metadoon
- erektsioonihäirete ravimid - sildenafil, vardenafil, tadalafil
- teatud ravimid, mida võidakse kasutada mitmesugustel põhjustel: tsisapriid, difemaniil, misolastiin, kiniin, vinkamiin
- teatud ravimid, mida kasutatakse uute elundite äratõukereaktsiooni vältimiseks pärast siirdamisoperatsiooni, näiteks takroliimus
- teatud ravimid, mida kasutatakse eesnäärme healoomulise hüperplaasia (eesnäärme suurenemise) sümptomite raviks, näiteks alfososiin.

Ükskõik millised järgnevalt loetletud muud ravimid:

- ergotamiini derivaadid - kasutatakse migreenihoogude raviks
- triasolaam ja midasolaam (suukaudne) - aitavad uinuda või ärevuse korral
- rifampitsiin - kasutatakse tuberkuloosi ennetamiseks või raviks
- simvastatiin ja lovastatiin - kasutatakse vere kolesteroolisisalduse langetamiseks
- kvetiapiin – kasutatakse skisofreenia, bipolaarse häire ja depressiooni raviks
- lurasidoon – kasutatakse skisofreenia raviks

Ärge võtke Inviraset koos ühegi teise ravimiga enne, kui olete kõigepealt nõu pidanud oma arstiga. Ülalloetletud ravimid võivad põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, kui võtate neid koos Invirasega.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, siis ärge Inviraset võtke. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Invirase võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Te peate teadma, et Invirase/ritonaviiri ei ravi täielikult HIV-nakkusest ning teil võivad endiselt tekkida HIV-nakkusega seotud infektsioonid või teised haigused. Seetõttu peate Invirase/ritonaviiri kasutamise ajaks jääma arsti järelevalve alla.

Selle ravimi võtmise ajal võite siiski HIV-nakkust edasi anda, kuigi efektiivne retroviirusvastane ravi vähendab seda riski. Arutage oma arstiga, milliseid ettevaatusabinõusid kasutada, et vältida teiste inimeste nakatamist.

Käesoleval ajal ei ole piisavalt informatsiooni, et soovitada Inviraset/ritonaviiri lastele ja üle 60-aastastele vanuritele.

Südame rütmihäired (arütmiaid)

Invirase võib põhjustada südamegevuse muutusi, mis võib olla ohtlik. See võib aset leida eriti juhul, kui olete naine või eakas inimene.

- Kui te võtate mõnda ravimit, mille toimel väheneb vere kaaliumisisaldus, pidage enne Invirase võtmist nõu oma arstiga.
- **Kui teil tekib ravi ajal südamepekslemine või ebakorrapärane südamegevus, teavitage sellest otsekohe oma arsti.** Arst võib teha EKG südamegevuse kontrollimiseks.

Muud haigusseisundid

Teil võivad olla või on kunagi olnud teatud haigusseisundid, mis vajavad erilist tähelepanu enne ravi alustamist Invirase/ritonaviiriga või Invirase/ritonaviiri kasutamise ajal. Seetõttu informeerige enne ravi alustamist oma arsti, kui teil esineb kõhulahtisust või allergiaid (vt lõik 4) või kui te ei talu teatud suhkruid (vt lõik „Invirase sisaldab laktoosi”).

Neeruhaigus: Konsulteerige oma arstiga, kui te olete põdenud neeruhaigust.

Maksahaigus: Palun rääkige oma arstile, kui te olete põdenud maksahaigust. Kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientide ravimisel retroviirusvastaste ravimitega suureneb risk raskete ja potentsiaalselt eluohtlike maksa kõrvaltoimete tekkeks, mistõttu võib olla vajalik vereanalüüside tegemine maksafunktsiooni kontrollimiseks.

Infektsioon: Mõnedel kauglearenenud HIV-infektsiooniga (AIDS) patsientidel, kellel on esinenud oportunistlikke infektsioone, võivad varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist ilmned eelnevatest infektsioonidest tingitud põletikunähud. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, võimaldades organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid olla olemas ilma selgelt väljendunud sümptomiteta. Kui täheldate endal mistahes põletikunähtusid, palun informeerige sellest otsekohe oma arsti (vt lõik 4).

Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV infektsiooni vastase ravi kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist. Kui te märkate endal mis tahes infektsiooni sümptomeid või muid sümptomeid nagu lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe arsti, et saada vajalikku ravi.

Luuprobleemid: Mõnedel kombineeritud retroviirusvastast ravi saavatel patsientidel areneb luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe surm, mille põhjuseks on kahjustunud luu verevarustus). Paljude muude tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla kombineeritud retroviirusvastase ravi kestus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immuunsupressioon ja kõrge kehamassi indeks. Osteonekroosi tunnused on liigesjäikus, -valud (eriti puusas, põlves ja õlas) ning liikumiseraskused. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, informeerige oma arsti.

Muud ravimid ja Invirase

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Invirasetretroviirusvastastretroviirusvastastretroviirusvastase/ritonaviiri *võib võtta* koos paljude teiste ravimitega, mida sageli kasutatakse HIV-nakkuse raviks.

Lisaks on veel olemas mõned ravimid, mida ei tohi Invirase/ritonaviiriga koos manustada (vt lõik „Ärge kasutage Inviraset, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest“ eespool). Teatud ravimite puhul tuleb eelnevalt vähendada Invirase või ritonaviiri või selle ravimi enda annuseid (vt lõik „Järgmised ravimid võivad omada koostoimeid sakvinaaviiri või ritonaviiriga“ allpool). Küsige oma arstilt või apteekrilt nõu Invirase/ritonaviiri ja teiste ravimite samaaegse manustamise kohta. Mõlemal on olemas täielik nimekiri ravimitest, mis võivad põhjustada koostoimeid Invirase/ritonaviiriga.

Järgmised ravimid võivad omada koostoimeid sakvinaaviiri või ritonaviiriga:

- teised HIV-ravimid - näiteks nelfinaviir, indinaviir, nevirapiin, delavirdiin, efavirens, maravirok, kobitsistaat
- mõned immuunsüsteemi mõjutavad ravimid - näiteks tsüklosporiin, siroliimus (rapamütsiin), takroliimus
- mitmed hormoonid - näiteks deksametasoon, etinüülöstradiool, flutikasoon
- teatud südameravimid - näiteks kaltsiumikanali blokaatorid, kinidiin, digoksiin
- vere kolesteroolisisaldust vähendavad ravimid - näiteks statiinid
- seentevastased ravimid - ketokonasool, itrakonasool, flukonasool, mikonasool

- krambivastased ravimid - näiteks fenobarbitaal, fenütoiin, karbamasepiin
- rahustid - näiteks süstitav midasolaam
- teatud antibiootikumid - näiteks kinupristiin/dalfopristiin, rifabutiin, fusidiinhape
- depressiooniravimid - näiteks nefasodoon, tritsüklilised antidepressandid
- verehüübimist takistavad ravimid - varfariin
- naistepunaürti sisaldavad taimsed preparaadid või küüslaugukapslid
- mõned ravimid, mida kasutatakse mao ülihappesusega seotud haiguste raviks - näiteks omeprasool või teised prootonpumba inhibiitorid
- astma või muude hingamisteede haiguste, näiteks kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) ravimid, näiteks salmeterool
- podagra ravimid, näiteks kolhitsiin
- ravimid, millega ravitakse kõrget vererõhku kopsuarterites (haigust, mille nimetus on pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon), näiteks bosentaan.

Seetõttu ei tohi Inviraset/ritonaviiri võtta koos teiste ravimitega arstiga eelnevalt konsulteerimata.

Kui te kasutate suukaudseid rasestumisvastaseid tablette, peate kasutama täiendavaid või erinevat tüüpi rasestumisvastaseid vahendeid, kuna ritonaviir võib vähendada suukaudsete rasestumisvastaste tablettide toimet.

Invirase koos toidu ja joogiga

Inviraset võetakse koos ritonaviiriga ja söögi ajal või pärast sööki.

Rasedus ja imetamine

Enne iga ravimi võtmist küsige nõu oma arstilt või apteekrilt. Informeerige oma arsti, kui te olete rase või plaanite raseduda. Seda ravimit tohib raseduse ajal võtta ainult eelnevalt arstiga konsulteerides. Tervisespetsialistid ei soovita ühelgi juhul HIV-nakkusega naistel oma lapsi rinnaga toita, et vältida HIV-nakkuse ülekannet emalt imikule.

Imetamise ajal ei tohi Inviraset/ritonaviiri kasutada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Invirase mõju autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele ei ole uuritud. Siiski on Invirase ravi ajal teatatud peeringlusest, väsimusest ja nägemishäiretest. Nende sümptomite ilmnemisel ärge juhtige autot ega kasutage masinaid.

Invirase sisaldab laktoosi

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 38,5 mg laktoos(monohüdraati). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Inviraset võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Invirase on saadaval 500 mg õhukese polümeerikattega tabletina või 200 mg kapslina (vt Invirase 200 mg kapslite pakendi infolehte). Teie arst määrab Inviraset koos ritonaviiri (Norvir) või teiste HIV ravimitega.

Kuidas ravimit võtta

- Võtke Inviraset samaaegselt ritonaviiri (Norvir) kapslitega.
- Võtke Invirase õhukese polümeerikattega tabletid sisse söögi ajal või pärast sööki.
- Neelake tabletid tervelt koos veega.

Kui palju ravimit võtta

Tavaline annus

- Võtke kaks Invirase 500 mg õhukese polümeerikattega tabletti kaks korda päevas.
- Võtke üks 100 mg ritonaviiri (Norvir) kapsel kaks korda päevas.

Kui see on esimene HIV-ravim, mida te võtate, või te võtate esmakordselt ritonaviiri (Norvir)

Te peate esimesel nädalal võtma Inviraset väiksemas annuses.

Esimene nädal:

- Võtke üks Invirase 500 mg õhukese polümeerikattega tablett kaks korda päevas.
- Võtke üks 100 mg ritonaviiri (Norvir) kapsel kaks korda päevas.

Alates teisest nädalast:

- Jätkake tavalise annuse manustamisega.

Kui te võtate Inviraset rohkem kui ette nähtud

Kui te olete võtnud määratust suurema Invirase/ritonaviiri annuse, võtke ühendust arsti või apteekriga.

Kui te unustate Inviraset võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral võtmata. Kui te unustate ühe annuse võtta, siis manustage see koos mõningase toiduga kohe, kui see teile meenub. Seejärel jätkake regulaarset annustamist. Ärge iseseisvalt muutke arsti poolt määratud annust.

Kui lõpetate Invirase võtmise

Võtke ravimit senikaua, kuni arst ravi muudab.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

HIV-nakkuse ravi korral ei ole alati võimalik eristada Invirase/ritonaviiri kõrvaltoimeid teiste kasutatavate ravimite kõrvaltoimetest või infektsiooni tüsistustest. Seetõttu on väga oluline informeerida arsti kõigist tervisliku seisundi muutustest.

Koos ritonaviiriga manustatud sakvinaaviiri kõige sagedamini (*üle kümne juhu saja inimese kohta*) kirjeldatud kõrvaltoimed on seedetrakti häired, millest tavalisemad on iiveldus, kõhulahtisus, väsimus, oksendamine, kõhupuhitus ja kõhuvalu. Väga sageli on teatatud ka laboratoorsete näitajate (nt vere- või uriinianalüüsides) muutustest.

Teised võimalikud kõrvaltoimed (*üle ühe juhu saja, kuid alla ühe juhu kümne inimese kohta*): nahalööve, nahasügelus, ekseem ja nahakuivus, juuste kadu, suukuivus, peavalu, perifeerne neuropaatia (käte ja jalgade närvide kahjustus, mis avaldub tuimuse, torkimistunde, valusähvatuste või põletava valuna), nõrkus, pearinglus, libiido langus, maitsetundlikkuse muutus, suuõõne haavandid, huulte kuivus, ebamugavustunne kõhus, seedehäired, kaalulangus, kõhukinnisus, söögiisu suurenemine, lihasspasmid ja raskendatud hingamine.

Muud harvem kirjeldatud kõrvaltoimed (*üle ühe juhu tuhande, kuid alla ühe juhu saja inimese kohta*) on järgmised: söögiisu vähenemine, nägemishäired, maksapõletik, krampid, allergilised reaktsioonid, villid, unisus, neerufunktsiooni häired, kõhunäärmpõletik, maksaprobleemidest tingitud naha ja

silmavalgete kollasus ja Stevens-Johnsoni sündroom (raske haigus, millega kaasneb villide teke nahal, silmades, suus ja suguelunditel).

A- ja B-hemofiiliaga patsientidel on ravi ajal Invirase või teiste proteaasi inhibiitoritega teatatud verejooksude sagenemisest. Kui selline asi juhtub teiega, võtke kohe arstiga ühendust. Kirjeldatud on lihasvalu, -tundlikkuse või -nõrkuse teket ning seda eelkõige proteaasi inhibiitoreid ja nukleosiidi analooge sisaldava kombineeritud retroviirusvastase ravi kasutamisel. Harvadel juhtudel on nimetatud lihaskahjustused olnud raskekujulised (rabdomüolüüs).

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Inviraset säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas. Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Invirase ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda. Hoida ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Invirase sisaldab

- Toimeaine on saknaviir. Invirase õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg saknaviiri saknaviirmesülaadina.
- Teised koostisosad (abiained) on mikrokristalne tselluloos, kroskarmelloosnaatrium, povidoon, laktoos(monohüdraat) 38,5 mg, magneesiumstearaat, hüpromelloos, titaandioksiid (E171), talk, glütserooltriatsetaat, kollane raudoksiid (E172) ja punane raudoksiid (E172).

Kuidas Invirase välja näeb ja pakendi sisu

Invirase 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid on heleoranži kuni hallikas- või pruunikasoranži värvi ovaalse kujuga tabletid, mille ühel küljel on markeering "SQV 500" ja teisel "ROCHE". Ühes plastikpudelis (HDPE) on 120 tabletti.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Ireland

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

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7039831

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.