

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

INVIRASE 500 mg kalvopäällysteinen tabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää sakinaviirimesilaattia, joka vastaa 500 mg:aa sakinaviiria.

Apuaine jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 38,5 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Vaalean oranssi/harmaa tai ruskeanoranssi soikea, lieriömäinen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella merkintä ”SQV 500” ja toisella puolella ”ROCHE”.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Invirase on tarkoitettu HIV-1-tartunnan saaneiden aikuispotilaiden hoitoon. Invirasea tulisi käyttää vain yhdistettynä ritonaviiriin ja muihin antiretroviraalilääkkeisiin (ks. kohta 4.2).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Invirase-hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

#### *Yhdistelmähoito ritonaviirin kanssa*

Yhdistelmähoidossa muiden antiretroviraalilääkkeiden kanssa Inviraseen suositusannos on 1000 mg (2 x 500 mg kalvopäällysteistä tablettia) yhdessä 100 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa kahdesti vuorokaudessa. Aiemmin hoitamattomille potilaille, jotka aloittavat hoidon Invirase/ritonaviirilla, Inviraseen suositeltu aloitusannos hoidon 7 ensimmäisen päivän ajan on 500 mg (yksi 500 mg:n kalvopäällysteinen tabletti) yhdessä 100 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa kahdesti vuorokaudessa yhdistelmähoitoon muiden antiretroviraalilääkkeiden kanssa. 7 päivän jälkeen Inviraseen suositusannos on 1000 mg kahdesti vuorokaudessa yhdessä 100 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa kahdesti vuorokaudessa yhdistelmähoitoon muiden antiretroviraalilääkkeiden kanssa. Potilaiden, jotka vaihtavat suoraan toisesta ritonaviiriin kanssa otetusta proteaasimestäjästä tai ei-nukleosidisestä (NRTI) käänteiskopioijaentsyymistä estäjästä, lukuun ottamatta rilpiviriiniä (ks. kohta 4.5), ilman lääkkeetöntä jaksoa (wash-out period), pitäisi kuitenkin aloittaa Invirase-hoito tavanomaisella suositusannoksella 1000 mg yhdessä 100 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa kahdesti vuorokaudessa.

#### ***Munuaisten vajaatoiminta:***

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

#### ***Maksan vajaatoiminta:***

Annosta ei tarvitse muuttaa HIV-tartunnan saaneilla potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Rajallisen tiedon perusteella näyttää siltä, että annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta. Koska näillä potilailla on lisääntynyt vaihtelevuus altistumisessa, suositellaan, että heitä seurataan tarkasti haittavaikutusten varalta (sydämen rytmihäiriöt mukaan

lukien). Myös virologista vastetta suositellaan seurattavaksi. Yhdistelmä Invirase + ritonaviiri on vasta-aiheinen dekompensoitua maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### ***Pediatriset potilaat:***

Ritonaviirilla tehostetun sakinaviirin turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuoden ikäisten HIV-tartunnan saaneiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.  $\geq 2$ -vuotiaille pediatrisille potilaille ei voida antaa annossuosituksia, joiden mukaan lääkkeen käyttö olisi sekä tehokasta että turvallista pidentyneen QT- ja PR-välin riskiä ajatellen.

#### ***Yli 60-vuotiaat aikuiset:***

Kokemukset Invirasesta ovat vähäiset yli 60-vuotiailla aikuisilla.

#### Antotapa

Invirase-tabletit tulisi niellä kokonaisina samaan aikaan ritonaviirin kanssa ruokailun yhteydessä tai ruokailun jälkeen (ks. kohta 5.2).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Invirase on vasta-aiheinen:

- potilaille, jotka ovat yliherkkiä vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- potilaille, joilla on dekompensoitu maksasairaus (ks. kohta 4.4)
- **potilaille, joilla on synnynnäinen tai myöhemmin todettu pidentynyt QT-aika**
- **potilaille, joilla on elektrolyyttihäiriöitä, erityisesti korjaamaton hypokalemia**
- **potilaille, joilla on kliinisesti merkittävä bradykardia**
- **potilaille, joilla on kliinisesti merkittävä sydämen vajaatoiminta, johon liittyy pienentynyt vasemman kammion ejektiofraktio**
- **potilaille, joilla on aikaisemmin todettuja symptomaattisia rytmihäiriöitä**
- käytettäessä samanaikaisesti jotakin seuraavista lääkkeistä, jotka voivat aiheuttaa yhteisvaikutuksia ja mahdollisesti hengenvaarallisia ei-toivottuja vaikutuksia (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 4.8):
  - **lääkkeet, jotka pidentävät QT-aikaa ja/tai PR-intervallia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)**
  - suun kautta annettu midatsolaami (parenteraalisesti annetun midatsolaamin käyttöön liittyvät varotoimet, ks. kohta 4.5), triatsolaami (hengityslaman sekä pidentyneen tai lisääntyneen sedaation riski)
  - simvastatiini ja lovastatiini (lisääntynyt myopatiariski, rabdomyolyysi mukaan lukien)
  - torajyväalkaloidit, esim. ergotamiini, dihydroergotamiini, ergonoviini ja metyyliergonoviini (ergotismin riski)
  - rifampisiini (vakavan hepatosellulaarisen toksisuuden kehittymisen riski) (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 4.8)
  - ketiapiini (kooman riski, ks. kohta 4.5)
  - lurasidoni (vakavien ja/tai hengenvaarallisten reaktioiden mahdollisuus, ks. kohta 4.5).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

***Huomioitava Invirase-hoitoa aloitettaessa:*** Invirasea ei saa antaa ainoana proteaasineistäjänä.

Invirasea tulisi antaa vain yhdistettynä ritonaviiriin (ks. kohta 4.2). Invirasen käyttöä ei suositella yhdessä kobisistaatin kanssa, koska tälle yhdistelmälle ei ole vahvistettu annostussuosituksia.

Potilaille tulee kertoa, että sakinaviiri ei paranna HIV-infektiota ja että he edelleen voivat sairastua tauteihin, jotka liittyvät pitkälle edenneeseen HIV-infektioon. Tämä koskee myös opportunistisia infektioita.

Potilaille on myös kerrottava, että yhdistelmähoidon aikana voi esiintyä samanaikaisesti annettaviin lääkkeisiin liittyviä haittavaikutuksia.

### ***Sydämen johtumis- ja repolarisaatiohäiriöt:***

Annosriippuvaista QT-ajan ja PR-välin pidentymistä on havaittu terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä, jotka saivat ritonaviirilla tehostettua Invirasea (ks. kohta 5.1). **Ritonaviirilla tehostettu Invirase on siksi vasta-aiheista käytettäessä samanaikaisesti muiden QT-aikaa ja/tai PR-väliä pidentävien lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.3).**

Koska vaikutukset QT-ajan ja PR-välin pidentymiseen voimistuvat sakinaviirin plasmapitoisuuden noustessa, ritonaviirilla tehostetun Invirasen suositusannosta ei saa ylittää. Pidentyneen QT-ajan riskiä ei ole tutkittu ritonaviirilla tehostetun Invirasen vuorokausiannoksilla 2000 mg + 100 mg (Invirase + ritonaviiri), eikä yhdistelmää suositella. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä muita lääkkeitä, joiden tiedetään nostavan ritonaviirilla tehostetun Invirasen pitoisuutta plasmassa.

Naiset ja iäkkäät potilaat voivat olla herkempiä lääkkeiden aiheuttamille vaikutuksille QT-aikaan ja/tai PR-väliin.

### **• Hoito-ohjeistuksia:**

EKG:n (elektrokardiografia) ottamista on harkittava ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana esim. potilailta, jotka samanaikaisesti käyttävät lääkkeitä, joiden tiedetään lisäävän sakinaviirialtistusta (ks. kohta 4.5). Jos sydämen rytmihäiriöön viittaavia oireita ilmenee, EKG:tä on seurattava jatkuvasti. Hoito ritonaviirilla tehostetulla Invirasella on lopetettava, jos rytmihäiriötä ilmenee tai, jos QT- tai PR-intervalli pitenee.

### **Potilaat, jotka aloittavat hoidon ritonaviirilla tehostetulla Invirasella:**

- EKG-tutkimus on tehtävä kaikille potilaille ennen hoidon aloittamista. Potilaat, joiden QT-aika on > 450 ms, eivät saa käyttää ritonaviirilla tehostettua Invirasea. Potilailta, joiden QT-aika on < 450 ms, suositellaan EKG:n ottamista hoidon aikana.
- Aiemmin hoitamattomat potilaat, joiden QT-aika on hoidon alussa < 450 ms: EKG:n ottamista suositellaan noin 10 päivää hoidon aloittamisesta, jos hoito Invirasella/ritonaviirilla aloitetaan annoksella 500 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa ensimmäisten 7 hoitopäivän ajan, ja jatketaan 7 hoitopäivän jälkeen Invirase-annoksilla 1000 mg kahdesti vuorokaudessa yhdistettynä ritonaviiriin 100 mg kahdesti vuorokaudessa.
- Potilaiden, joiden QT-aika hoidon aloittamisen jälkeen nousee > 480 ms tai joilla havaitaan intervallin pidentymistä > 20 ms verrattuna tilanteeseen ennen hoitoa, on keskeyttävä ritonaviirilla tehostetun Invirasen käyttö.

**Potilaat, joiden hoito ritonaviirilla tehostetulla Invirasella on stabiili, ja jotka tarvitsevat samanaikaista hoitoa lääkkeillä, jotka mahdollisesti suurentavat sakinaviirialtistusta. Potilaat, jotka saavat hoitoa lääkkeillä, jotka mahdollisesti suurentavat sakinaviirialtistusta, ja jotka tarvitsevat samanaikaisesti ritonaviirilla tehostettua Invirasea kun muita hoitovaihtoehtoja ei ole ja hoidosta saatava hyöty on suurempi kuin mahdolliset haitat:**

- EKG-tutkimus on tehtävä ennen samanaikaisen lääkehoidon aloittamista. Potilaat, joiden QTcS-aika on > 450 ms, eivät saa aloittaa samanaikaista hoitoa (ks. kohta 4.5).
- Potilailta, joiden QT-aika ennen hoitoa on < 450 ms, on otettava EKG. Jos potilaalla havaitaan QT-ajan nousua > 480 ms tai intervallin pidentymistä > 20 ms yhdistelmähoitonsa jälkeen, lääkärin on harkittava lääkehoidon osittaista tai kokonaista keskeyttämistä (joko ritonaviirilla tehostettu Invirase tai samanaikaisesti annettavat lääkkeet tai kaikki).

### **• Tärkeitä potilasohjeita:**

*Ennen lääkkeen määräämistä lääkärin pitää varmistaa, että potilasta on täysin informoitu seuraavista sydämen johtumis- ja repolarisaatiohäiriöistä:*

- Ennen ritonaviirilla tehostetulla Invirasella hoidon aloittamista, potilaita on varoitettava sydämen rytmihäiriöriskistä, joka on liitetty QT-ajan ja PR-välin pidentymiseen ja heitä on kehoitettava kertomaan lääkärille kaikista sydämen rytmihäiriöihin mahdollisesti viittaavista oireista (esim. sydämentykytys, synkopee, presynkopee).

- Lääkärin pitää kysyä, jos potilaan lähisuvussa aiemmin on esiintynyt äkkikuolemia nuorella iällä, koska tämä voi viitata synnynnäiseen pidentyneeseen QT-aikaan.
- Potilaita on neuvottava, ettei suositeltua annosta saa ylittää.
- Jokaista potilasta (tai potilaan omaista/hoitajaa) on muistutettava tutustua Invirase-pakkauksessa olevaan pakkausselosteeseen.

**Maksasairaus:** Yhdistelmän sakinaviiri + ritonaviiri turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu potilailla, joilla on taustalla merkittäviä maksan toimintahäiriöitä. Siksi yhdistelmää Invirase + ritonaviiri tulisi käyttää varoen tässä potilasryhmässä. Yhdistelmä Invirase + ritonaviiri on vasta-aiheinen potilailla, joilla on dekompensoitu maksasairaus (ks. kohta 4.3). Niillä antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saavilla potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B tai C, on suurempi riski saada vakavia, mahdollisesti henkeä uhkaavia maksahaittoja. Jos hepatiitti B:n tai C:n hoitoon annetaan samanaikaisesti muita antiviraalisia lääkkeitä, on syytä tutustua myös näiden valmisteiden valmisteyhteenvetoihin.

Niillä antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saavilla potilailla, joilla on aikaisemmin ollut maksan vajaatoimintaa, mukaan lukien krooninen aktiivinen hepatiitti, esiintyy useammin maksan toiminnan poikkeavuuksia. Heitä on seurattava tavanomaisen käytännön mukaisesti. Jos tällaisten potilaiden maksasairaudesta todetaan, on harkittava hoidon keskeyttämistä tai lopettamista.

Rajallisen tiedon perusteella näyttää siltä, että annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta. Koska näillä potilailla on lisääntynyt vaihtelevuus altistumisessa, suositellaan, että heitä seurataan tarkasti haittavaikutusten varalta (sydämen rytmihäiriöt mukaan lukien). Myös virologista vastetta suositellaan seurattavaksi (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Potilailla, joilla on taustalla hepatiitti B:tä, C:tä, kirroosia, ja/tai muita maksan poikkeavuuksia, on todettu maksan kroonisen toimintahäiriön pahenemista, mukaan lukien porttilaskimopaineen nousua.

**Munuaisten vajaatoiminta:** Sakinaviiri eliminoituu ainoastaan vähäisessä määrin munuaisten kautta. Pääasiallinen metabolia- ja erittymisreitti kulkee maksan kautta. Siksi aloitusannosta ei tarvitse säätää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita ei ole kuitenkaan tutkittu, joten varovaisuutta on noudatettava määrättäessä yhdistelmää sakinaviiri + ritonaviiri näille potilaille.

**Kroonista ripulia tai malabsorptiota sairastavat potilaat:** Ritonaviirilla tehostetun sakinaviirin turvallisuudesta ja tehosta kroonista ripulia tai malabsorptiota sairastavilla potilailla ei ole tutkimustietoa, ja ei-tehostettuna käytetystä sakinaviirista on saatavissa vain rajallista tietoa. Näin ollen ei tiedetä, voiko näille potilaille muodostua subterapeuttisia sakinaviiripitoisuuksia.

**Pediatriiset potilaat:** Ritonaviirilla tehostetun sakinaviirin turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuoden ikäisten HIV-tartunnan saaneiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.  $\geq 2$ -vuotiaille pediatriisille potilaille ei voida antaa annossuosituksia, joiden mukaan lääkkeen käyttö olisi sekä tehokasta että turvallista pidentyneen QT- ja PR-välin riskiä ajatellen. Siksi valmisteiden käyttöä tässä potilastyhmässä ei suositella.

**Yli 60-vuotiaat aikuiset:** Kokemukset Invirasesta ovat vähäiset yli 60-vuotiailla aikuisilla. Iäkkäät potilaat voivat olla herkempiä lääkkeiden aiheuttamille vaikutuksille QT-aikaan ja/tai PR-väliin.

**Laktoosi-intoleranssi:** Invirase 500 mg:n tabletit sisältävät laktoosia. Tätä lääkettä ei pitäisi antaa potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisten laktaasin puute tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö.

**Hemofiliapotilaat:** Tyypin A ja B hemofiliapotilailla, joita on hoidettu proteaasinestäjillä, on raportoitu lisääntynyttä verenvuototaipumusta, mukaan lukien spontaanit ihon verenpurkaumat ja nivelen sisäiset verenvuodot. Osalle potilaista annettiin lisäannos hyytymistekijä VIII:aa. Yli puolella raportoiduista tapauksista jatkettiin proteaasinestäjähoitoa tai aloitettiin hoito uudelleen, jos se oli keskeytetty. Syy-yhteys on osoitettu, vaikka vaikutusmekanismia ei ole selvitetty. Hemofiliapotilaille tulee sen vuoksi kertoa mahdollisesta verenvuodon lisääntymisestä.

### ***Paino ja metaboliset parametrit***

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

***Osteonekroosi:*** Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) yhteydessä, vaikkakin syitä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

***Immuunireaktivaatio-oireyhtymä:*** Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latentti infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis carinii* aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito.

Immuunireaktivaation yhteydessä on raportoitu myös autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tauti ja autoimmuunihepatiitti). Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen.

***CYP3A4 yhteisvaikutukset:*** Sakinaviiri saattaa vaikuttaa CYP3A4- ja/tai P-gp-substraattien farmakokinetiikkaan ja muuttaa sitä. Varovaisuutta on noudatettava. Käänteisesti CYP3A4-induktorit saattavat pienentää sakinaviiripitoisuuksia plasmassa. Kohdassa 4.5, taulukossa 1, on yksityiskohtaisia suosituksia yhteiskäytöstä lääkkeiden kanssa, joilla on tunnettuja ja/tai mahdollisia yhteisvaikutuksia sakinaviirin kanssa.

***Yhteisvaikutus ritonaviirin kanssa:*** Invirasea ja ritonaviirin suositusannokset ovat 1000 mg Invirasea ja 100 mg ritonaviiria kaksi kertaa vuorokaudessa. Isompien ritonaviiriannosten yhteydessä on havaittu lisäystä haittavaikutusten ilmaantuvuudessa. Sakinaviirin ja ritonaviirin samanaikainen käyttö on aiheuttanut vaikeita haittavaikutuksia, pääasiallisesti diabeettista ketoasidoosia ja maksan toimintahäiriöitä etenkin potilailla, joilla jo on maksasairaus.

***Yhteisvaikutus tipranaviirin kanssa:*** Sakinaviirin ja tipranaviirin samanaikainen käyttö (molemmat matala-annoksisen ritonaviirin kanssa käytettynä) alentaa huomattavasti plasman sakinaviiripitoisuutta (ks. kohta 4.5). Siksi ei suositella sakinaviirin ja tipranaviirin samanaikaista käyttöä matala-annokseen ritonaviiriin yhdistettynä.

***Yhteisvaikutus HMG-CoA-reduktaasin estäjien kanssa:*** Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä yhdistelmää Invirase + ritonaviiri samanaikaisesti atorvastatiinin kanssa, joka metaboloituu vähäisemmässä määrin CYP3A4:n kautta. Tällöin atorvastatiiniannoksen pienentämistä tulisi harkita. Jos hoito HMG-CoA-reduktaasin estäjällä on indisoitu, suositellaan käytettäväksi pravastatiinia tai fluvastatiinia huolellisessa seurannassa (ks. kohta 4.5).

***Ehkäisytabletit:*** Etinyyliestradiolin pitoisuus voi pienentyä samanaikaisesti otetun yhdistelmän Invirase + ritonaviiri kanssa. Vaihtoehtoista tai lisäehkäisyä on käytettävä silloin, kun estrogeenipohjaisia ehkäisytabletteja käytetään samanaikaisesti (ks. kohta 4.5).

***Glukokortikoidit:*** Ritonaviirilla tehostetun sakinaviirin ja flutikasonin tai muiden CYP3A4:n metaboloimien glukokortikoidien samanaikaista käyttöä ei suositella, ellei hoidosta mahdollisesti koitua hyöty ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidivaikutusten (mukaan lukien Cushingin oireyhtymä ja lisämunuaiskuoren vajaatoiminta) vaara (ks. kohta 4.5).

**Yhteisvaikutus efavirentsin kanssa:** Sakinaviirin ja ritonaviirin käyttöön yhdessä efavirentsin kanssa on osoitettu liittyvän lisääntynyt maksatoksisuuden vaara. Maksan toimintaa on seurattava annettaessa sakinaviiria ja ritonaviiria samanaikaisesti efavirentsin kanssa. Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä tai HIV-tartunnan saaneilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia sakinaviirin tai efavirentsin pitoisuuksissa (ks. kohta 4.5).

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Useimmissa sakinaviirilla tehdyissä yhteisvaikutustutkimuksissa on käytetty ei-tehostettua Invirasea tai sakinaviiria sisältäviä pehmeitä kapseleita. Rajallinen määrä tutkimuksia on tehty ritonaviirilla tehostetulla Invirasella tai ritonaviirilla tehostetuilla, sakinaviiria sisältävillä pehmeillä kapseleilla.

Havainnot yhteisvaikutustutkimuksista, jotka on tehty käyttämällä ei-tehostettua sakinaviiria, eivät ehkä kuvaa niitä yhteisvaikutuksia, joita ilmenee yhdistelmällä sakinaviiri + ritonaviiri. Lisäksi sakinaviirin pehmeillä kapseleilla saadut tulokset eivät mahdollisesti ennusta oikein yhdistelmällä Invirase + ritonaviiri esiintyvien yhteisvaikutusten suuruusluokkaa.

Sakinaviiri metaboloituu sytokromi P450 -järjestelmän kautta. Isoentsyymi CYP3A4 vastaa 90-prosenttisesti maksan kautta tapahtuvasta metaboliasta. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että sakinaviiri on tämän lisäksi myös P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti ja inhibiittori. Tätä kautta metaboloituvat tai CYP3A4:n ja/tai P-gp:n aktiivisuuteen vaikuttavat lääkkeet voivat siksi vaikuttaa sakinaviirin farmakokinetiikkaan (ks. ”*Muut mahdolliset yhteisvaikutukset*”). Samoin sakinaviiri voi myös vaikuttaa toisten CYP3A4- tai P-gp-substraattien farmakokinetiikkaan.

Ritonaviiri voi voimakkaana CYP3A4-entsyymin ja P-glykoproteiinin estäjänä vaikuttaa muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan. Annettaessa sakinaviiria yhdessä ritonaviirin kanssa tulisi siksi ottaa huomioon ritonaviirin mahdollinen vaikutus muihin lääkkeisiin (ks. tarkemmin ritonaviirin (Norvir) valmisteyhteenvedo).

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä tehtyjen tutkimusten perusteella Invirase/ritonaviiri voi aiheuttaa annosriippuvaista QT-ajan ja PR-intervallin pidentymistä (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1). Siksi ritonaviirilla tehostettu Invirase on vasta-aiheinen yhteiskäytössä muiden lääkkeiden kanssa, jotka pidentävät QT-aikaa ja/tai PR-intervallia. Invirasea/ritonaviiria ei suositella annettavaksi yhdessä sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka lisäävät sakinaviirin altistusta. Tällaisia yhdistelmiä pitäisi välttää, jos muita hoitovaihtoehtoja on olemassa. Varovaisuutta on noudatettava, jos samanaikaista käyttöä pidetään tarpeellisena siksi, että hoidosta saatava hyöty on suurempi kuin mahdollinen haitta (ks. kohta 4.4 ja yksittäisten lääkkeiden tiedot taulukosta 1).

Taulukko 1: Yhteisvaikutukset ja annossuositukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Terapia-alueen mukainen lääkevalmiste (tutkimuksessa käytetty Invirase-annos)	Yhteisvaikutus	Suositukset samanaikaisesta käytöstä
<b><i>Antiretroviruslääkkeet</i></b> <b><i>Nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NRTI-lääkkeet)</i></b>		
- Tsalsitabiini ja/tai tsidovudiini)	<p>- Valmiita farmakokineettisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole käytettävissä.</p> <p>- Ei-tehostettua sakinaviiria yhdessä tsalsitabiinin ja/tai tsidovudiinin kanssa käytettynä on tutkittu aikuisilla. Näiden lääkkeiden imeytyminen, jakautuminen ja eliminaatio ei muutu, kun niitä käytetään yhdistelmänä.</p> <p>Yhteisvaikutuksia tsalsitabiinin kanssa ovat epätodennäköisiä johtuen erilaisesta metabolia- ja erittymisreiteistä. Kun annettiin tsidovudiinia (200 mg joka 8. tunti) yhdistelmähoidossa ritonaviirin kanssa (300 mg joka 6. tunti), tsidovudiinin AUC-arvo laski 25 %. Ritonaviirin farmakokinetiikka säilyi muuttumattomana.</p>	- Annosta ei tarvitse säätää.
Didanosiiini, kerta-annos 400 mg (sakinaviiri/ritonaviiri 1600 mg/100 mg kerran vrk:ssa)	Sakinaviiri AUC ↓ 30 % Sakinaviiri C <sub>max</sub> ↓ 25 % Sakinaviiri C <sub>min</sub> ↔	Annosta ei tarvitse säätää.
Tenofoviirisoproksiili-fumaraatti, 300 mg kerran vrk:ssa (sakinaviiri/ritonaviiri 1000 mg/100 mg 2 kertaa vrk:ssa)	Sakinaviiri AUC ↓ 1 % Sakinaviiri C <sub>max</sub> ↓ 7 % Sakinaviiri C <sub>min</sub> ↔	Annosta ei tarvitse säätää.



Terapia-alueen mukainen lääkevalmiste (tutkimuksessa käytetty Invirase-annos)	Yhteisvaikutus	Suositukset samanaikaisesta käytöstä
<b><i>Ei-nukleosidiset (NRTI) käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI-lääkkeet)</i></b>		
- Delavirdiini (sakinaviiri/ritonaviiri)	- Yhteisvaikutuksia yhdistelmän Invirase + ritonaviiri kanssa ei ole tutkittu.	
- Delavirdiini (ei-tehostettu sakinaviiri)	- Sakinaviiri AUC ↑ 348 %. Tämän yhdistelmän turvallisuudesta on tällä hetkellä tietoa vain vähän eikä tehosta ollenkaan. Suppeassa varhaisen vaiheen tutkimuksessa todettiin ensimmäisten viikkojen aikana 13 %:lla potilaista maksaentsyymien nousua, kun heille annettiin samanaikaisesti delavirdiinia ja sakinaviiria (6 %:lla oli luokan 3 tai 4 arvoja).	- Maksaentsyymejä on seurattava usein, jos käytetään tätä yhdistelmää.
Efavirentsi 600 mg kerran vrk:ssa (sakinaviiri/ritonaviiri 1600 mg/200 mg kerran vrk:ssa, tai sakinaviiri/ritonaviiri 1000 mg/100 mg 2 kertaa vrk:ssa), tai sakinaviiri/ritonaviiri 1200 mg/100 mg kerran vrk:ssa)	Sakinaviiri ↔ Efavirentsi ↔	Annosta ei tarvitse säätää. Maksan toimintaa on seurattava (ks. kohta 4.4).
Rilpiviriini		Siirtyminen rilpiviriiniä sisältävästä hoidosta suoraan Inviraseen/ritonaviiriin käyttöön kuten niiden samanaikainen käyttökin, on vasta-aiheista hengenvaarallisten sydämen rytmihäiriöiden mahdollisuuden takia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).
- Nevirapiini (sakinaviiri/ritonaviiri)	- Yhteisvaikutuksia Inviraseen/ritonaviiriin kanssa ei ole tutkittu.	
- Nevirapiini (ei-tehostettu sakinaviiri)	- Sakinaviiri AUC ↓ 24 % Nevirapiini AUC ↔	- Annosta ei tarvitse säätää.
<b><i>HIV-proteaasinestäjät (PI)</i></b>		
Atatsanaviiri 300 mg kerran vrk:ssa (sakinaviiri/ritonaviiri 1600 mg/100 mg kerran vrk:ssa)	Sakinaviiri AUC ↑ 60 % Sakinaviiri C <sub>max</sub> ↑ 42 % Ritonaviiri AUC ↑ 41 % Ritonaviiri C <sub>max</sub> ↑ 34 % Atatsanaviiri ↔ Kliinistä tutkimustietoa ei ole käytettävissä sakinaviiriin/ritonaviiriin (1000 mg/100 mg 2 kertaa vrk:ssa) ja atatsanaviiriin käytöstä.	Vasta-aiheinen yhdessä Inviraseen/ritonaviiriin kanssa hengenvaarallisten sydämen rytmihäiriöiden mahdollisuuden takia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Terapia-alueen mukainen lääkevalmiste (tutkimuksessa käytetty Invirase-annos)	Yhteisvaikutus	Suositukset samanaikaisesta käytöstä
Fosamprenaviiri 700 mg 2 kertaa vrk:ssa (sakinaviiri/ritonaviiri 1000 mg/100 mg 2 kertaa vrk:ssa)	Sakinaviiri AUC ↓ 15 % Sakinaviiri C <sub>max</sub> ↓ 9 % Sakinaviiri C <sub>min</sub> ↓ 24 % (pysyi tehokkaan hoidon rajana pidetyn tason yläpuolella)	Invirase/ritonaviiriannosta ei tarvitse säätää.
- Indinaviiri (sakinaviiri/ritonaviiri)	- Matala-annoksinen ritonaviiri nostaa plasman indinaviiripitoisuuksia.	Indinaviiripitoisuuksien nousu voi johtaa munuaiskivitautiin.
- Indinaviiri 800 mg 3 kertaa vrk:ssa (sakinaviiri 600–1200 mg kerta-annos)	- Sakinaviiri AUC ↑ 4,6–7,2-kertainen Indinaviiri ↔ Tietoa tämän yhdistelmän turvallisuudesta ja tehosta ei ole tällä hetkellä saatavana. Yhdistelmähoidon tarkoituksenmukaista annostusta ei vielä tunneta.	
Lopinaviiri/ritonaviiri 400 mg/100 mg 2 kertaa vrk:ssa (sakinaviiri 1000 mg 2 kertaa vrk:ssa yhdistettynä 2 tai 3 nukleosidiseen käänteiskopioija-entsyymiin estäjään)	Sakinaviiri ↔ Ritonaviiri ↓ (vaikutusta tehosteläkkeenä ei määritetty). Lopinaviiri ↔ (tieto perustuu aikaisempaan vertailuun ei-tehostetulla lopinaviirilla)	Vasta-aiheinen yhdessä Invirase/ritonaviirin kanssa hengenvaarallisten sydämen rytmihäiriöiden mahdollisuuden takia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).
- Nelfinaviiri 1250 mg 2 kertaa vrk:ssa (sakinaviiri/ritonaviiri 1000 mg/100 mg 2 kertaa vrk:ssa)	- Sakinaviiri AUC ↑ 13 % (90 % CI: 27↓ - 74↑) Sakinaviiri C <sub>max</sub> ↑ 9 % (90 % CI: 27↓ - 61↑) Nelfinaviiri AUC ↓ 6 % (90 % CI: 28↓ - 22↑) Nelfinaviiri C <sub>max</sub> ↓ 5 % (90 % CI: 23↓ - 16↑)	- Yhdistelmää ei suositella.
Ritonaviiri 100 mg 2 kertaa vrk:ssa (sakinaviiri 1000 mg 2 kertaa vrk:ssa)	Sakinaviiri ↑ Ritonaviiri ↔ HIV-infektion saaneilla potilailla Invirase tai sakinaviiriä sisältävät pehmeät kapselit yhdistettynä ritonaviiriin (sakinaviiriannokset 1000 mg kahdesti vrk:ssa ja ritonaviiriannos 100 mg <i>kahdesti</i> vrk:ssa) johti 24 tunnin aikajaksona samanlaiseen tai suurempaan systeemiseen sakinaviiri-altistukseen, joka saadaan sakinaviiriannoksella (pehmeät kapselit) 1200 mg kolmesti vuorokaudessa (ks. kohta 5.2).	Tämä on yhdistelmähoidon hyväksytty annostus. Annoksen muuttamista ei suositella.

<b>Terapia-alueen mukainen lääkevalmiste (tutkimuksessa käytetty Invirase-annos)</b>	<b>Yhteisvaikutus</b>	<b>Suositukset samanaikaisesta käytöstä</b>
Tipranaviiri/ritonaviiri (sakinaviiri/ritonaviiri)	Sakinaviiri $C_{\min}$ ↓ 78 % Kaksoistehostettu proteaasimestäjäyhdistelmähoito useita lääkkeitä saaneille HIV-positiivisille aikuisille.	Tipranaviirin ja matala-annoksisen ritonaviirin yhdistelmän antamista sakinaviiri/ritonaviirin kanssa ei suositella. Jos yhdistelmä katsotaan tarpeelliseksi, on tärkeää seurata sakinaviirin pitoisuutta plasmassa (ks. kohta 4.4).
<b><i>Fuusionestäjät</i></b>		
Enfuvirtidi (sakinaviiri/ritonaviiri 1000 mg/100 mg 2 kertaa vrk:ssa)	Sakinaviiri ↔ Enfuvirtidi ↔ Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei havaittu.	Annosta ei tarvitse säätää.
<b><i>CCR5-antagonistit</i></b>		
Maraviroki 100 mg 2 kertaa vrk:ssa (sakinaviiri/ritonaviiri 1000 mg/100 mg 2 kertaa vrk:ssa)	Maraviroki AUC <sub>12</sub> ↑ 8,77 Maraviroki $C_{\max}$ : ↑ 3,78 Sakinaviirin/ritonaviirin pitoisuuksia ei mitattu, yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa.	Sakinaviiri/ritonaviiriannosta ei ole tarpeen säätää. Maravirokin annosta on pienennettävä tasolle 150 mg 2 kertaa vrk:ssa ja potilaan tilaa seurattava.
<b><i>Kobisistaattia sisältävät lääkevalmisteet</i></b>		
Kobisistaatti	Yhteisvaikutuksia Invirase/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Kobisistaattia ei suositella ritonaviiria sisältävien yhdistelmien kanssa, koska kobisistaatin ja ritonaviirin vaikutus CYP3A:han on samankaltainen.	Invirase/ritonaviirin käyttöä ei suositella kobisistaattia sisältävien valmisteiden kanssa (ks. kohta 4.4).
<b><i>Muut lääkeaineet</i></b>		
<b><i>Adrenergisten alfa1A-reseptorien salpaajat</i></b>		
Alfutsosiini	On odotettavissa, että alfutsosiinin ja sakinaviirin/ritonaviirin samanaikainen käyttö nostaa alfutsosiinin pitoisuutta plasmassa.	Vasta-aiheinen yhdessä Invirase/ritonaviirin kanssa käytettynä, koska alfutsosiinipitoisuus voi nousta, mikä saattaa aiheuttaa hypotensiota ja mahdollisesti hengenvaarallisia sydämen rytmihäiriöitä.
<b><i>Rytmihäiriölääkkeet</i></b>		
Bepriidiili Lidokaiini (systeeminen) Kinidiini Hydrokinidiini (sakinaviiri/ritonaviiri)	Bepriidiilin, systeemisen lidokaiinin, kinidiinin tai hydrokinidiinin pitoisuudet saattavat nousta plasmassa samanaikaisen Invirase/ritonaviirilääkityksen aikana.	Vasta-aiheinen yhdessä Invirase/ritonaviirin kanssa hengenvaarallisten sydämen rytmihäiriöiden mahdollisuuden takia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).
Amiodaroni Flekainidi Propafenoni (sakinaviiri/ritonaviiri)	Amiodaronin, flekainidin ja propafenonin pitoisuudet saattavat nousta samanaikaisen Invirase/ritonaviirilääkityksen kanssa.	Vasta-aiheinen yhdessä Invirase/ritonaviirin kanssa hengenvaarallisten sydämen rytmihäiriöiden mahdollisuuden takia (ks. kohta 4.3).

<b>Terapia-alueen mukainen lääkevalmiste (tutkimuksessa käytetty Invirase-annos)</b>	<b>Yhteisvaikutus</b>	<b>Suositukset samanaikaisesta käytöstä</b>
Dofetilidi (sakinaviiri/ritonaviiri)	Vaikka erityisiä tutkimuksia ei ole tehty, saattavat pääasiallisesti CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuudet nousta plasmassa Invirase/ritonaviirin kanssa samanaikaisesti käytettynä.	Vasta-aiheinen yhdessä Invirase/ritonaviirin kanssa hengenvaarallisten sydämen rytmihäiriöiden mahdollisuuden takia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).
Ibutilidi Sotaloli (sakinaviiri/ritonaviiri)		Vasta-aiheinen yhdessä Invirase/ritonaviirin kanssa hengenvaarallisten sydämen rytmihäiriöiden mahdollisuuden takia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).
<b><i>Antikoagulantit</i></b>		
Varfariini (sakinaviiri/ritonaviiri)	Varfariinipitoisuudet voivat muuttua annettaessa yhdessä Invirase/ritonaviirin kanssa.	INR-mittauksia (international normalised ratio) suositellaan.
<b><i>Kouristuslääkkeet</i></b>		
- Karbamatsepiini Fenobarbitaali Fenytoiini (sakinaviiri/ritonaviiri)	- Yhteisvaikutuksia Invirase/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Nämä lääkkeet ovat CYP3A4-induktoreita ja voivat pienentää sakinaviiripitoisuuksia.	Käytä varoen.  Sakinaviiripitoisuutta plasmassa suositellaan seuraamaan (ks. kohta 4.4).
<b><i>Antidepressiivit</i></b>		
Trisykliset antidepressiivit (esim. amitriptyliini, imipramiini, klomipramiini) (sakinaviiri/ritonaviiri)	Invirase/ritonaviiri voi nostaa trisyklisten antidepressiivien pitoisuuksia.	Vasta-aiheinen yhdessä Invirase/ritonaviirin kanssa hengenvaarallisten sydämen rytmihäiriöiden mahdollisuuden takia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).
Maprotiliini	-Sytokromi P450:n isoentsyymit CYP2D6 ja CYP1A2 osallistunevat maprotiliinin metaboliaan. Liitetään QTc:n (korjatun QT-ajan) pitenemiseen.	Vasta-aiheinen yhdessä Invirase/ritonaviirin kanssa hengenvaarallisten sydämen rytmihäiriöiden mahdollisuuden takia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).
- Nefatsodoni (sakinaviiri/ritonaviiri)	- Yhteisvaikutuksia sakinaviirin/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. - CYP3A4-estäjänä nefatsodoni voi nostaa sakinaviirin pitoisuutta.	Yhdistelmää ei suositella. Käytä varoen mahdollisten sydämen rytmihäiriöiden takia. Potilaan seuranta on suositeltavaa sakinaviiritoksisuuden varalta (ks. kohta 4.4).
Tratsodoni (sakinaviiri/ritonaviiri)	Tratsodonin plasmapitoisuudet voivat nousta. Haittatapahtumia kuten pahoinvointia, huimausta, hypotensiota ja pyörtymistä on havaittu tratsodonin ja ritonaviirin yhteiskäytön seurauksena.	Vasta-aiheinen yhdessä Invirase/ritonaviirin kanssa hengenvaarallisten sydämen rytmihäiriöiden mahdollisuuden takia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

<b>Terapia-alueen mukainen lääkevalmiste (tutkimuksessa käytetty Invirase-annos)</b>	<b>Yhteisvaikutus</b>	<b>Suositukset samanaikaisesta käytöstä</b>
<b><i>Kihti­lääke</i></b>		
Kolkisiini	On odotettavissa, että kolkisiinin ja sakinaviirin/ritonaviirin samanaikainen käyttö nostaa kolkisiinin pitoisuutta plasmassa johtuen proteaasimestäjä­jen kyvystä estää CYP3A4:n ja/tai P-gp:n toimintaa.	Koska kolkisiiniin liittyvä toksisuus voi lisääntyä (neuromuskulaariset tapahtumat mukaan lukien rabdomyolyysi) sen käyttöä yhdessä sakinaviirin/ritonaviirin kanssa ei suositella, eten­kään munuaisten tai maksan vajaatoimintapotilaille (ks. kohta 4.4).
<b><i>Antihistamiinit</i></b>		
Terfenadiini Astemitsoli (sakinaviiri/ritonaviiri)	Terfenadiini AUC ↑, on yhteydessä QTc:n (korjatun QT-ajan) pitenemiseen. Vastaava yhteisvaikutus astemitsolin kanssa on todennäköinen.	Vasta-aiheinen yhdessä Invirase­n/ritonaviirin kanssa hengenvaarallisten sydämen rytmihäiriöiden mahdollisuuden takia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).
Mitsolastiini (sakinaviiri/ritonaviiri)		Vasta-aiheinen yhdessä Invirase­n/ritonaviirin kanssa hengenvaarallisten sydämen rytmihäiriöiden mahdollisuuden takia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).
<b><i>Infektiolääkkeet</i></b>		
- Klaritromysiini (sakinaviiri/ritonaviiri)	- Yhteisvaikutuksia Invirase­n/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Klaritromysiini on CYP3A4-substraatti ja liitetään QTc:n (korjatun QT-ajan) pitenemiseen.	- Vasta-aiheinen yhdessä Invirase­n/ritonaviirin kanssa hengenvaarallisten sydämen rytmihäiriöiden mahdollisuuden takia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).
- Klaritromysiini 500 mg 2 kertaa vrk:ssa (ei-tehostettu sakinaviiri 1200 mg 3 kertaa vrk:ssa)	- Sakinaviiri AUC ↑ 177 % Sakinaviiri C <sub>max</sub> ↑ 187 % Klaritromysiini AUC ↑ 40 % Klaritromysiini C <sub>max</sub> ↑ 40 %	- Vasta-aiheinen yhdessä Invirase­n/ritonaviirin kanssa hengenvaarallisten sydämen rytmihäiriöiden mahdollisuuden takia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).
- Erytromysiini (sakinaviiri/ritonaviiri)	- Yhteisvaikutuksia Invirase­n/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Erytromysiini on CYP3A4-substraatti ja liitetään QTc:n (korjatun QT-ajan) pitenemiseen.	- Vasta-aiheinen yhdessä Invirase­n/ritonaviirin kanssa hengenvaarallisten sydämen rytmihäiriöiden mahdollisuuden takia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).
- Erytromysiini 250 mg 4 kertaa vrk:ssa (ei-tehostettu sakinaviiri 1200 mg 3 kertaa vrk:ssa)	- Sakinaviiri AUC ↑ 99 % Sakinaviiri C <sub>max</sub> ↑ 106 %	- Vasta-aiheinen yhdessä Invirase­n/ritonaviirin kanssa hengenvaarallisten sydämen rytmihäiriöiden mahdollisuuden takia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

<b>Terapia-alueen mukainen lääkevalmiste (tutkimuksessa käytetty Invirase-annos)</b>	<b>Yhteisvaikutus</b>	<b>Suositukset samanaikaisesta käytöstä</b>
Fusidiinihappo (sakinaviiri/ritonaviiri)	- Tutkimuksia ei ole tehty. Fusidiinihapon ja Invirase/ritonaviirin samanaikainen ottaminen voi nostaa sekä fusidiinihapon että sakinaviiri/ritonaviirin pitoisuuksia plasmassa.	
- Streptogramiineihin kuuluvat antibiootit (sakinaviiri/ritonaviiri)	- Yhteisvaikutuksia Invirase/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. - Streptogramiineihin kuuluvat antibiootit, kuten kinupristiini/dalfopristiini, ovat CYP3A4-estäjiä. Sakinaviirin pitoisuudet voivat nousta.	Käytä varoen mahdollisten sydämen rytmihäiriöiden takia. Potilaan seuranta on suositeltavaa sakinaviiritoksisuuden varalta (ks. kohta 4.4).
- Halofantriini Pentamidiini Sparflokasiini (sakinaviiri/ritonaviiri)		- Vasta-aiheinen yhdessä Invirase/ ritonaviirin kanssa hengenvaarallisten sydämen rytmihäiriöiden mahdollisuuden takia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).
<b><i>Sienilääkkeet</i></b>		
Ketokonatsoli 200 mg kerran vrk:ssa (sakinaviiri/ritonaviiri 1000 mg/100 mg 2 kertaa vrk:ssa)	Sakinaviiri AUC ↔ Sakinaviiri C <sub>max</sub> ↔ Ritonaviiri AUC ↔ Ritonaviiri C <sub>max</sub> ↔ Ketokonatsoli AUC ↑ 168 % (90 % CI 146 %-193 %) Ketokonatsoli C <sub>max</sub> ↑ 45 % (90 % CI 32 %-59 %)	Annosta ei ole tarpeen säätää annettaessa sakinaviiria/ritonaviiria yhdessä ketokonatsolin kanssa (≤ 200 mg/vrk). Korkeita ketokonatsoliannoksia (> 200 mg/vrk) ei suositella.
- Itrakonatsoli (sakinaviiri/ritonaviiri)	- Yhteisvaikutuksia Invirase/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. - Itrakonatsoli on kohtalaisen tehokas CYP3A4-isoentsyymien estäjä. Yhteisvaikutus on mahdollinen.	Käytä varoen mahdollisten sydämen rytmihäiriöiden takia. Potilaan seuranta on suositeltavaa sakinaviiritoksisuuden varalta (ks. kohta 4.4).
Flukonatsoli/mikonatsoli (sakinaviiri/ritonaviiri)	Yhteisvaikutuksia Invirase/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Kumpikin lääke on CYP3A4:n estäjä ja saattaa suurentaa sakinaviiripitoisuutta plasmassa.	Käytä varoen mahdollisten sydämen rytmihäiriöiden takia. Potilaan seuranta on suositeltavaa sakinaviiritoksisuuden varalta (ks. kohta 4.4).
<b><i>Mykobakteerilääkkeet</i></b>		
Rifampisiini 600 mg kerran vrk:ssa (sakinaviiri/ritonaviiri 1000 mg/100 mg 2 kerta vrk:ssa)	Kliinisessä tutkimuksessa 11 terveelle vapaaehtoiselle 17:stä (65 %) kehittyi vakavaa hepatosellulaarista toksisuutta. Transaminaasiarvot kohosivat jopa > 20 x viitealueen ylärajan 1–5 päivän samanaikaisen käytön jälkeen.	Rifampisiinin samanaikainen käyttö Invirase/ritonaviirin kanssa on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).

<b>Terapia-alueen mukainen lääkevalmiste (tutkimuksessa käytetty Invirase-annos)</b>	<b>Yhteisvaikutus</b>	<b>Suositukset samanaikaisesta käytöstä</b>
Rifabutiini 150 mg joka 3. päivä (sakinaviiri/ritonaviiri 1000 mg/100 mg 2 kertaa vrk:ssa) terveille vapaaehtoisille	<p>Sakinaviiri AUC<sub>0-12</sub> ↓ 13 % (90 % CI: 31↓ - 9↑)  Sakinaviiri C<sub>max</sub> ↓ 15 % (90 % CI: 32↓ - 7↑)  Ritonaviiri AUC<sub>0-12</sub> ↔ (90 % CI: 10↓ - 9↑)  Ritonaviiri C<sub>max</sub> ↔ (90 % CI: 8↓ - 7↑)</p> <p>Rifabutiinin aktiivinen osa*  AUC<sub>0-72</sub> ↑ 134 % (90 % CI 109 %-162 %)  Rifabutiinin aktiivinen osa*  C<sub>max</sub> ↑ 130 % (90 % CI 98 %-167 %)  Rifabutiini AUC<sub>0-72</sub> ↑ 53 % (90 % CI 36 %-73 %)  Rifabutiini C<sub>max</sub> ↑ 86 % (90 % CI 57 %-119 %)</p> <p>* Yhteenlaskettu rifabutiini + 25-O-deasetyylirifabutiini metaboliitti</p>	<p>Rifabutiiniresistenssin mahdollisen kehittymisen ehkäisemiseksi potilailla, joilla on sekä tuberkuloosi että HIV-infektio, rifabutiinin suositusannos on 150 mg joka toinen päivä tai 3 kertaa viikossa yhdessä sakinaviirin/ritonaviirin kanssa (1000 mg/100 mg 2 kertaa vrk:ssa).</p> <p>Neutropenian ja maksaentsyymitasojen seuranta suositellaan, koska rifabutiinialtistuksen suurenemista on odotettavissa.</p>
<b>Antipsykootit</b>		
Lurasidoni	Koska sakinaviiri/ritonaviiri estää CYP3A:n toimintaa, lurasidonipitoisuuksien odotetaan nousevan.	Inviraseen ja lurasidonin samanaikainen antaminen on vasta-aiheista, koska yhdistelmä voi lisätä lurasidoniin liittyvää toksisuutta (ks. kohta 4.3).
Ketiapiini	Koska sakinaviiri/ritonaviiri estää CYP3A:n toimintaa, ketiapiinipitoisuuksien odotetaan nousevan.	Inviraseen ja ketiapiinin samanaikainen antaminen on vasta-aiheista koska yhdistelmä voi lisätä ketiapiiniin liittyvää toksisuutta. Ketapiinin kohonnut pitoisuus voi johtaa koomaan (ks. kohta 4.3).
Pimotsidi (sakinaviiri/ritonaviiri)	Pimotsidin pitoisuus voi nousta annettaessa samanaikaisesti Inviraseen/ritonaviirin kanssa. Pimotsidi on CYP3A4-substraatti ja liitetään QT-ajan pitenemiseen.	Vasta-aiheinen yhdessä Inviraseen/ritonaviirin kanssa hengenvaarallisten sydämen rytmihäiriöiden mahdollisuuden takia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).
Klotsapiini Haloperidoli Klooripromatsiini Mesoridatsiini Fentiatsiinit Sertindoli Sultopridi Tioridatsiini Tsiprasidoni (sakinaviiri/ritonaviiri)		Vasta-aiheinen yhdessä Inviraseen/ritonaviirin kanssa hengenvaarallisten sydämen rytmihäiriöiden mahdollisuuden takia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Terapia-alueen mukainen lääkevalmiste (tutkimuksessa käytetty Invirase-annos)	Yhteisvaikutus	Suositukset samanaikaisesta käytöstä
<b><i>Bentsodiatsepiinit</i></b>		
Midatsolaami 7,5 mg kerta-annos (oraalinen) (sakinaviiri/ritonaviiri 1000 mg/100 mg 2 kertaa vrk:ssa)	Midatsolaami AUC ↑ 12,4-kertainen nousu Midatsolaami C <sub>max</sub> ↑ 4, 3-kertainen nousu Midatsolaami t <sub>1/2</sub> ↑ 4,7 tunnista 14,9 tuntiin Ritonaviirilla tehostetun sakinaviirin ja samanaikaisesti laskimonsisäisesti annettun midatsolaamin käytöstä ei ole tutkimustietoa. Tutkimustulokset muilla CYP3A-modulaattoreilla ja laskimoon annettulla midatsolaamilla viittaavat midatsolaamin plasmapitoisuuksien mahdolliseen 3–4-kertaiseen nousuun.	Suun kautta annettun midatsolaamin samanaikainen käyttö Invirase/ritonaviirin kanssa on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3). Varovaisuutta tulisi noudattaa annettaessa samanaikaisesti Invirasea ja parenteraalista midatsolaamia. Jos Invirasea annetaan samanaikaisesti parenteraalisen midatsolaamin kanssa, hoito tulisi toteuttaa tehohoitoyksikössä tai vastaavassa paikassa, jossa voidaan varmistaa tarkka kliininen seuranta ja asianmukaiset hoitotoimenpiteet hengityslaman ja/tai pitkittyneen sedaation varalta. Annoksen säätämistä tulisi harkita, varsinkin jos annetaan useampia midatsolaamiannoksia.
Alpratsolaami Kloratsepaatti Diatsepaami Fluratssepaami (sakinaviiri/ritonaviiri)	Näiden lääkkeiden pitoisuudet saattavat nousta plasmassa samanaikaisen Invirase/ritonaviirilääkityksen aikana.	Potilaiden huolellinen seuranta sedatiivisten vaikutusten varalta on varmistettava, ja bentsodiatsepiiniannoksen pienentäminen voi olla tarpeen.
Triatsolaami (sakinaviiri/ritonaviiri)	Triatsolaamin pitoisuus voi suurentua, jos käytetään samanaikaisesti Invirase/ritonaviirin kanssa.	Vasta-aiheinen yhdessä Invirase/ritonaviirin kanssa pidettyneen tai lisääntyneen sedaation sekä hengityslaman riskin takia (ks. kohta 4.3).
<b><i>Kalsiumkanavan salpaajat</i></b>		
Felodipiini, nifedipiini, nikardipiini, diltiatseemi, nimodipiini, verapamiili, amlodipiini, nisoldipiini, isradipiini (sakinaviiri/ritonaviiri)	Näiden lääkkeiden pitoisuudet voivat nousta annettaessa samanaikaisesti Invirase/ritonaviirin kanssa.	Varovaisuutta on noudatettava ja potilaiden kliinistä seurantaa suositellaan.
<b><i>Kortikosteroidit</i></b>		
- Deksametasoni (sakinaviiri/ritonaviiri)	- Yhteisvaikutuksia Invirase/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. - CYP3A4-induktorina deksametasoni voi aiheuttaa pienentyneitä sakinaviiripitoisuuksia.	Käytä varoen. Sakinaviiri-pitoisuutta plasmassa suositellaan seuraamaan (ks. kohta 4.4).



<b>Terapia-alueen mukainen lääkevalmiste (tutkimuksessa käytetty Invirase-annos)</b>	<b>Yhteisvaikutus</b>	<b>Suositukset samanaikaisesta käytöstä</b>
Flutikasonipropionaatti 50 mikrog 4 kertaa vrk:ssa, nenän kautta (ritonaviiri 100 mg 2 kertaa vrk:ssa)	<p>Flutikasonipropionaatti ↑ Sisäinen kortisoli ↓ 86 % (90 % CI 82 % – 89 %) Vaikutusten voidaan olettaa olevan suurempia, kun flutikasonipropionaatti annostellaan hengityksen kautta. Systemisiä kortikosteroidivaikutuksia, mukaan lukien Cushingin oireyhtymä ja lisämunuaiskuoren vajaatoiminta, on raportoitu potilailla, jotka saavat ritonaviiria samanaikaisesti hengitetyn tai nenän kautta annostellun flutikasonipropionaatin kanssa. Tämä on mahdollista myös muiden P450 3A -reittiä metaboloituvien kortikosteroidien, esim. budenosidin, käytön yhteydessä.</p> <p>Suuren systeemisen flutikasonialtistuksen vaikutuksia ritonaviirin plasmapitoisuuksiin ei vielä tunneta.</p>	<p>Tehostetun sakinaviirin, flutikasonipropionaatin ja muiden P450 3A -reittiä metaboloituvien kortikosteroidien, esim. budenosidin samanaikaista käyttöä ei suositella, ellei hoidosta odotettava hyöty ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidivaikutusten riski (ks. kohta 4.4).</p> <p>On harkittava glukokortikoidiannoksen pienentämistä ja potilaan tarkkaa seuranta paikallisten ja systeemisten vaikutusten havaitsemiseksi tai vaihdettava glukokortikoidiin, joka ei ole CYP3A4:n substraatti (esim. beklometasoni). Jos glukokortikoidi päätetään lopettaa, annosta voi olla tarpeen alentaa vähitellen pitemmän ajan kuluessa.</p>
<b><i>Endoteelireseptorien salpaaja</i></b>		
Bosentaani	Tutkimuksia ei ole tehty. Bosentaanin ja sakinaviirin/ritonaviirin samanaikainen käyttö voi nostaa bosentaanin ja pienentää sakinaviirin/ritonaviirin pitoisuuksia plasmassa.	Bosentaanin annosta on ehkä tarpeen muuttaa. Annettaessa bosentaania samanaikaisesti sakinaviirin/ritonaviirin kanssa on seurattava kuinka hyvin potilas sietää bosentaania. Lisäksi suositellaan, että potilaan antiviraalista hoitoa seurataan.
<b><i>Lääkkeet, jotka ovat P-glykoproteiinin substraatteja</i></b> <b><i>Digitalisglykosidit</i></b>		
Digoksiini 0,5 mg kerta-annos (sakinaviiri/ritonaviiri 1000 mg/100 mg 2 kertaa vrk:ssa)	Digoksiini AUC <sub>0-72</sub> ↑ 49 % Digoksiini C <sub>max</sub> ↑ 27 % Digoksiinipitoisuudet voivat vaihdella ajoittain, ja digoksiinitason huomattavaa nousua on odotettavissa, kun sakinaviiri/ritonaviirilääkitys aloitetaan digoksiinilla hoidetuille potilaille.	Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä Invirasea/ritonaviiria samanaikaisesti digoksiinin kanssa. Plasman digoksiinipitoisuutta on seurattava ja digoksiiniannoksen pienentämistä tulisi tarvittaessa harkita.
<b><i>Histamiinin H<sub>2</sub>-reseptoriantagonistit</i></b>		
- Ranitidiini (sakinaviiri/ritonaviiri) - Ranitidiini (ei-tehostettu sakinaviiri)	- Yhteisvaikutuksia Inviraseen/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. - Sakinaviiri AUC ↑ 67 %	- Nousua ei pidetä kliinisesti merkittävänä. Sakinaviiriannoksen säätämistä ei suositella.

<b>Terapia-alueen mukainen lääkevalmiste (tutkimuksessa käytetty Invirase-annos)</b>	<b>Yhteisvaikutus</b>	<b>Suositukset samanaikaisesta käytöstä</b>
<b><i>HMG-CoA-reduktaasin estäjät</i></b>		
Pravastatiini Fluvastatiini (sakinaviiri/ritonaviiri)	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Pravastatiinin ja fluvastatiinin metaboliat eivät ole riippuvaisia CYP3A-entsyymistä. Yhteisvaikutuksia kuljetusproteiinien välityksellä ei voida poissulkea.	Yhteisvaikutus tuntematon. Jos vaihtoehtoista hoitoa ei ole, yhdistelmää voidaan käyttää suurta varovaisuutta noudattaen (ks. kohta 4.4).
Simvastatiini Lovastatiini (sakinaviiri/ritonaviiri)	Simvastatiini ↑↑ Lovastatiini ↑↑ Plasmapitoisuudet ovat hyvin riippuvaisia CYP3A-metaboliasta.	Simvastatiinin ja lovastatiinin suurentuneet pitoisuudet voivat aiheuttaa rabdomyolyyisia. Näiden lääkeaineiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheinen Inviraseen/ritonaviirin kanssa (ks. kohta 4.3).
Atorvastatiini (sakinaviiri/ritonaviiri)	Atorvastatiinin metabolia on vähemmän riippuvainen CYP3A-entsyymistä.	Kun käytetään yhdessä Inviraseen/ritonaviirin kanssa, atorvastatiiniannoksen tulisi olla pienin mahdollinen ja potilasta tulisi seurata tarkasti myopatiaoireiden varalta (lihasheikkous tai -kipu, kohonnut plasman kreatiniinikinaasi, ks. kohta 4.4).
<b><i>Immunosuppressiiviset lääkkeaineet</i></b>		
Takrolimuusi	Takrolimuusi on CYP3A4:n substraatti ja P-glykoproteiinin substraatti. On odotettavissa, että takrolimuusin ja sakinaviirin/ritonaviirin samanaikainen käyttö nostaa takrolimuusin pitoisuutta plasmassa. Takrolimuusi voidaan liittää kääntyvien kärkien takykardiaan.	Vasta-aiheinen yhdessä Inviraseen/ritonaviirin kanssa hengenvaarallisten sydämen rytmihäiriöiden mahdollisuuden takia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).
Siklosporiini Rapamysiini (sakinaviiri/ritonaviiri)	Näiden lääkeaineiden pitoisuudet nousevat moninkertaisiksi annettaessa samanaikaisesti Inviraseen/ritonaviirin kanssa.	Näiden immunosuppressiivisten lääkeaineiden pitoisuuksien tarkka seuranta on tarpeen käytettäessä yhdessä Inviraseen/ritonaviirin kanssa.
<b><i>Pitkävaikutteinen beeta<sub>2</sub>-reseptoreita stimuloiva lääkeaine</i></b>		
Salmeteroli	On odotettavissa, että salmeterolin ja sakinaviirin/ritonaviirin samanaikainen käyttö nostaa salmeterolin pitoisuutta plasmassa.	Yhdistelmää ei suositella, koska se voi johtaa salmeteroliin liittyvien kardiovaskulaaristen haittatapahtumien kohonneeseen riskiin. Näitä haittatapahtumia ovat mm. QT-ajan pidentyminen, sydämentykytys sekä sinustakykardia (ks. kohta 4.4).

<b>Terapia-alueen mukainen lääkevalmiste (tutkimuksessa käytetty Invirase-annos)</b>	<b>Yhteisvaikutus</b>	<b>Suositukset samanaikaisesta käytöstä</b>
<b><i>Opioidianalgeetit</i></b>		
Metadoni 60–120 mg kerran vrk:ssa (sakinaviiri/ritonaviiri 1000 mg/100 mg 2 kertaa vrk:ssa)	Metadoni AUC ↓ 19 % (90 % CI 9 % – 29 %) Kukaan 12 potilaasta ei saanut vieroitusoireita.	Vasta-aiheinen yhdessä Inviraseen/ritonaviirin kanssa hengenvaarallisten sydämen rytmihäiriöiden mahdollisuuden takia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).
<b><i>Ehkäisytabletit</i></b>		
Etinyyliestradioli (sakinaviiri/ritonaviiri)	Etinyyliestradiolin pitoisuus voi pienentyä annettaessa samanaikaisesti Inviraseen/ritonaviirin kanssa.	Vaihtoehtoista tai lisäehkäisyä on käytettävä käytettäessä samanaikaisesti estrogeenipohjaisia ehkäisytabletteja (ks. kohta 4.4).
<b><i>Fosfodiesteraasi tyyppi-5:n (PDE5) estäjät</i></b>		
- Sildenafilii (sakinaviiri/ritonaviiri)	- Yhteisvaikutuksia Inviraseen/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu.	
- Sildenafilii 100 mg (kerta-annos) (ei-tehostettu sakinaviiri 1200 mg 3 kertaa vrk:ssa)	- Sakinaviiri ↔ Sildenafilii C <sub>max</sub> ↑ 140 % Sildenafilii AUC ↑ 210 % - Sildenafilii on CYP3A4-substraatti.	- Vasta-aiheinen yhdessä Inviraseen/ritonaviirin kanssa hengenvaarallisten sydämen rytmihäiriöiden mahdollisuuden takia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).
Vardenafiili (sakinaviiri/ritonaviiri)	Vardenafiilin pitoisuus voi suurentua käytettäessä samanaikaisesti Inviraseen/ritonaviirin kanssa.	Vasta-aiheinen yhdessä Inviraseen/ritonaviirin kanssa hengenvaarallisten sydämen rytmihäiriöiden mahdollisuuden takia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).
Tadalafiili (sakinaviiri/ritonaviiri)	Vardenafiilin pitoisuus voi suurentua käytettäessä samanaikaisesti Inviraseen/ritonaviirin kanssa.	Vasta-aiheinen yhdessä Inviraseen/ritonaviirin kanssa hengenvaarallisten sydämen rytmihäiriöiden mahdollisuuden takia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).
<b><i>Protonipumpun estäjät</i></b>		
Omepratsoli 40 mg kerran vrk:ssa (sakinaviiri/ritonaviiri 1000 mg/100 mg 2 kertaa vrk:ssa)	Sakinaviiri AUC ↑ 82 % (90 % CI 44-131 %) Sakinaviiri C <sub>max</sub> ↑ 75 % (90 % CI 38-123 %) Ritonaviiri ↔	Yhdistelmää ei suositella.
Muut protonipumpun estäjät (sakinaviiri/ritonaviiri 1000 mg/100 mg 2 kertaa vrk:ssa)	Tutkimustietoja ei ole olemassa jokin muu protonipumpun estäjän samanaikaisesta käytöstä Inviraseen/ritonaviirin kanssa.	Yhdistelmää ei suositella.
<b><i>Tyrosiinikinaasin estäjät</i></b>		
Kaikki tyrosiinikinaasin estäjät joihin liitetään QT-ajan pidentyminen, esim. dasatinibi ja sunitinibi	Yhteisvaikutuksia Inviraseen/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu.	Vasta-aiheinen yhdessä Inviraseen/ritonaviirin kanssa hengenvaarallisten sydämen rytmihäiriöiden mahdollisuuden takia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Terapia-alueen mukainen lääkevalmiste (tutkimuksessa käytetty Invirase-annos)	Yhteisvaikutus	Suositukset samanaikaisesta käytöstä
<b>Muita</b>		
Torajyväalkaloidit (esim. ergotamiini, dihydroergotamiini, ergonoviini ja metyyliergonoviini) (sakinaviiri/ritonaviiri)	Invirase/ritonaviiri voi lisätä torajyväalkaloidien altistusta ja siten lisätä akuutin ergotismin riskiä.	Invirase/ritonaviirin samanaikainen käyttö torajyväalkaloidien kanssa on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).
- Greippimehu (sakinaviiri/ritonaviiri)	- Yhteisvaikutuksia Invirase/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu.	
- Greippimehu (kerta-annos) (ei-tehostettu sakinaviiri)	- Sakinaviiri ↑ 50 % (tavanomainen greippimehuvahvuus) - Sakinaviiri ↑ 100 % (kaksinkertainen greippimehuvahvuus)	- Nousulla ei oleteta olevan kliinistä merkitystä. Annosta ei tarvitse säätää.
- Valkosipulikapselit (sakinaviiri/ritonaviiri)	- Yhteisvaikutuksia Invirase/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu.	
- Valkosipulikapselit (vuorokausiannos, joka arviolta vastaa kahta neljän gramman valkosipulikynttä) (ei-tehostettu sakinaviiri 1200 mg 3 kertaa vrk:ssa)	- Sakinaviiri AUC ↓ 51 % Sakinaviiri C <sub>trough</sub> ↓ 49 % (8 tuntia annoksen jälkeen) Sakinaviiri C <sub>max</sub> ↓ 54 %.	- Sakinaviirihoitoa saavien potilaiden ei pidä ottaa valkosipulikapseleita, koska on olemassa riski, että plasmapitoisuudet laskevat ja virologinen vaste heikkenee; myös resistenssin kehittyminen yhdelle tai useammalle antiretroviruslääkkeelle on mahdollista.
- Mäkikuisma (sakinaviiri/ritonaviiri)	- Yhteisvaikutuksia Invirase/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu.	
- Mäkikuisma (ei-tehostettu sakinaviiri)	- Ei-tehostetun sakinaviirin pitoisuudet plasmassa voivat pienentyä, jos samanaikaisesti käytetään jotakin mäkikuismaa ( <i>Hypericum perforatum</i> ) sisältävää rohdosvalmistetta. Tämä johtuu siitä, että mäkikuisma indusoi lääkeainetta metaboloivia entsyymejä ja/tai kuljettajavalkuaisia.	- Mäkikuismaa sisältäviä rohdosvalmisteita ei saa käyttää samanaikaisesti Invirase'n kanssa. Jos potilas jo käyttää mäkikuismaa, käyttö lopetetaan ja viruspitoisuudet sekä mahdollisuuksien mukaan myös sakinaviiripitoisuudet tarkastetaan. Sakinaviiripitoisuudet voivat nousta, kun mäkikuisman käyttö lopetetaan, ja sakinaviirin annosta voidaan joutua muuttamaan. Mäkikuisman induktiovaikutus voi kestää ainakin kaksi viikkoa käytön lopettamisen jälkeen.

Terapia-alueen mukainen lääkevalmiste (tutkimuksessa käytetty Invirase-annos)	Yhteisvaikutus	Suositukset samanaikaisesta käytöstä
<b><i>Muut mahdolliset yhteisvaikutukset</i></b>		
<b><i>Lääkkeet, jotka ovat CYP3A4-entsyymin substraatteja</i></b>		
Esim. dapsoni, disopyramidi, kiniini, fentanyyli ja alfentaniili	Vaikka erityisiä tutkimuksia ei ole tehty, saattavat pääasiallisesti CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuudet nousta plasmassa Inviraseen/ritonaviirin kanssa samanaikaisesti käytettynä.	Vasta-aiheinen yhdessä Inviraseen/ritonaviirin kanssa hengenvaarallisten sydämen rytmihäiriöiden mahdollisuuden takia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).
<b><i>Ruoansulatuselinten lääkkeet</i></b>		
Metoklopramidi	Ei tiedetä, aiheuttavatko ruoansulatuskanavan läpikulkuu-aikaa nopeuttavat lääkeaineet sakinaviiripitoisuuden laskua plasmassa.	
Sisapridi (sakinaviiri/ritonaviiri)	Vaikka erityisiä tutkimuksia ei ole tehty, saattavat pääasiallisesti CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuudet nousta plasmassa Inviraseen/ritonaviirin kanssa samanaikaisesti käytettynä.	Vasta-aiheinen yhdistettynä Inviraseen/ritonaviiriin mahdollisesti hengenvaarallisten sydämen rytmihäiriöiden takia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).
Difemaniili (sakinaviiri/ritonaviiri)		Vasta-aiheinen yhdistettynä Inviraseen/ritonaviiriin mahdollisesti hengenvaarallisten sydämen rytmihäiriöiden takia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).
<b><i>Perifeeriset vasodilatoijat</i></b>		
Vinkamiini i.v.		Vasta-aiheinen yhdessä Inviraseen/ritonaviirin kanssa hengenvaarallisten sydämen rytmihäiriöiden mahdollisuuden takia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

*Avain:* ↓ lasku, ↑ nousu, ↔ muuttumaton, ↑↑ selvä nousu

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

**Raskaus:** Eläinkokeissa ei ole havaittu viitteitä suorista eikä epäsuorista haitallisista vaikutuksista alkion tai sikiön kehitykseen, raskauden kulkuun eikä peri- ja postnataalikehitykseen. Kliininen kokemus valmisteen käytöstä raskaana olevilla naisilla on vähäistä. Synnynnäisiä epämuodostumia, vikoja ja muita häiriöitä (ilman epämuodostumia) on raportoitu harvoin naisilla, jotka ovat raskauden aikana saaneet sakinaviiria yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkeaineiden kanssa. Tähän mennessä ei tietoa ole saatavilla riittävästi eikä sen perusteella pystytä määrittämään haittoja syntymättömälle lapselle. Sakinaviiria tulisi käyttää raskauden aikana vain, jos mahdollinen hyöty arvioidaan sikiölle mahdollisesti koituvaa haittaa suuremmaksi (ks. kohta 5.3).

**Imetys:** Sakinaviirin erittymisestä ihmisen tai laboratorioeläimen äidinmaitoon ei ole tietoa. Koska sakinaviirin aiheuttamien haittavaikutusten mahdollisuus ei imeväisellä ole arvioitavissa, tulee imettäminen lopettaa ennen sakinaviirihoidon aloittamista. On suositeltavaa, että HIV-infektion saaneet naiset eivät imetä lapsiaan HIV-tartunnan välttämiseksi.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Invirasella saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Huimausta, uupumusta ja näköhäiriöitä on raportoitu Invirasen käytön yhteydessä. Tutkimuksia vaikutuksista ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

## 4.8 Haittavaikutukset

### *a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto*

Rajallista tietoa on saatavilla kahdesta kliinisestä tutkimuksesta, joissa sakinaviirin turvallisuusprofiilia tutkittiin 311 potilaan ryhmässä vähintään 48 viikon ajan antamalla sakinaviiria sisältäviä pehmeitä kapseleita (1000 mg x 2) yhdistettynä matalaan ritonaviiriannokseen (100 mg x 2).

Seuraavat haittatapahtumat (ts. haittavaikutukset), joiden syy-yhteys ritonaviirilla tehostettuun sakinaviiriin on vähintään mahdollinen, ovat yleisimmin raportoituja: pahoinvointi, ripuli, uupuminen, oksentaminen, ilmavaivat ja vatsakipu.

Seuraavia vaikea-asteisia haittatapahtumia raportoitiin (Gradus III ja IV): anemia, diabetes mellitus, ripuli, pahoinvointi, oksentaminen ja uupumus.

Lääkäreiden tulee perehtyä ritonaviiriin ja muiden sakinaviiriin kanssa samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden valmisteyhteenvetoihin perusteellisten annoksen säätämissuositusten ja lääkkeisiin liittyvien haittavaikutustietojen osalta.

### *b. Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto*

Taulukossa 2 luetellaan haittavaikutukset kahdesta avaintutkimuksesta, joissa sakinaviiria sisältäviä pehmeitä kapseleita (1000 mg x 2) käytettiin yhdistettynä matalaan ritonaviiriannokseen (100 mg x 2) vähintään 48 viikon ajan. Taulukossa on myös lääkkeen markkinoille tulon jälkeen raportoituja, spontaaneja, sekä vakavia että ei-vakavia haittavaikutuksia, joiden syy-yhteyttä sakinaviiriin ei voida sulkea pois.

Haittavaikutukset esitetään MedDRA-elinjärjestelmän mukaan. Yleisyysluokituksessa on noudatettu seuraavaa käytäntöä: Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 2: Haittavaikutusten ja huomattavien laboratorioarvojen poikkeamien esiintyvyys kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä käytössä aikuisilla potilailla.

<b><i>Elinjärjestelmä</i></b> <b><i>Esiintymistiheys</i></b>	<b><i>Haittavaikutus</i></b>
<i>Veri ja imukudos</i>	
Hyvin yleinen	Verihiutaleiden määrän lasku
Yleinen	Anemia, hemoglobiinin lasku, lymfosyyttien ja valkosolujen määrän lasku
Melko harvinainen	Neutropenia
<i>Silmät</i>	
Melko harvinainen	Näkökyvyn heikentyminen
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Yleinen	Yliherkkyys
<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i>	
Hyvin yleinen	Veren kolesterolitason ja triglyseriditason nousu
Yleinen	Diabetes mellitus, anoreksia, lisääntynyt ruokahalu
Melko harvinainen	Vähentynyt ruokahalu
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
Yleinen	Alentunut libido, unihäiriöt
<i>Hermosto</i>	
Yleinen	Parestesia, perifeerinen neuropatia, huimaus, makuhäiriöt, päänsärky
Melko harvinainen	Uneliaisuus, kouristukset
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	
Yleinen	Hengenahdistus
<i>Ruuansulatuselimistö</i>	
Hyvin yleinen	Ripuli, pahoinvointi
Yleinen	Oksentaminen, vatsan pingotus (distensio), vatsakipu, ylävatsakipu, ummetus, suun kuivuminen, dyspepsia, röyhtäily, ilmavaivat, huulten kuivuus, löysät ulosteet
Melko harvinainen	Haimatulehdus
<i>Maksa ja sappi</i>	
Hyvin yleinen	ALAT (alaniiniaminotransferaasi)- ja ASAT (aspartaattiaminotransferaasi) -arvojen nousu, LDL-lipoproteiinitason nousu
Yleinen	Veren bilirubiinitason nousu, veren amylaasitason nousu
Melko harvinainen	Maksatulehdus, keltaisuus
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>	
Yleinen	Veren kreatiniinipitoisuuden nousu
Melko harvinainen	Munuaisten vajaatoiminta
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	
Yleinen	Kaljuus, kuiva iho, ekseema, lipoatrofia, kutina, ihottuma
Melko harvinainen	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, rakkulainen dermatiitti
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
Yleinen	Lihaskouristukset
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Yleinen	Voimattomuus, uupumus, rasvakudoksen lisääntyminen, huonovointisuus
Melko harvinainen	Limakalvojen haavaumat

### **c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus**

#### *Metaboliset parametrit*

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Tyypin A ja B hemofiliapotilailla, joita on hoidettu proteaasinestäjillä, on raportoitu verenvuototaipumuksen lisääntymistä mukaan lukien spontaanit ihon verenpurkaumat ja nivelen sisäiset verenvuodot (ks. kohta 4.4).

CK:n nousua, lihaskipua ja lihastulehdusta sekä harvoin rabdomyolyysia on raportoitu proteaasinestäjien käytön yhteydessä, erityisesti silloin, kun näitä lääkkeitä on käytetty yhdessä nukleosidijohdosten kanssa.

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen antiretroviraalinen yhdistelmähoito (CART). Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla voi antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus laukaista piilevän opportunisti-infektion. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

### **d. Pediatriiset potilaat**

Turvallisuustietoa lapsilla on saatavilla rajallisesti tutkimuksesta (NV20911, n = 18), jossa sakinaviirin kovien kapselien turvallisuutta yhdistettynä matala-annoksiseen ritonaviiroraaliliuokseen selvitettiin 4 kuukauden–6 vuoden ikäisillä potilailla. Tutkimuksessa käytetty sakinaviiriannos oli 50 mg/kg x 2 (tasoa 2 x 1000 mg ei ylitetty). Käytetyt ritonaviiriannokset olivat 3 mg/kg x 2 (5–<15 kg painavat potilaat), 2,5 mg/kg x 2 (15–40 kg painavat potilaat) ja 100 mg x 2 (>40 kg painavat potilaat).

Tutkimuksessa neljä potilasta sai viisi haittatapahtumaa, joita pidettiin tutkimushoitoon liittyvinä. Tapahtumat olivat oksentelu (3 potilasta), vatsakipu (1 potilas) ja ripuli (1 potilas). Tutkimuksesta ei raportoitu odottamattomia haittavaikutuksia.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Sakinaviirin yliannostuksesta on rajallisesti tietoa. Akuutti tai pitkäaikainen yliannostus pelkällä sakinaviirilla ei aiheuttanut vakavia komplikaatioita. Kun sakinaviiri yhdistettiin muihin proteaasinestäjiin, havaittiin yliannostuksen oireita ja merkkejä, kuten yleinen heikkous, uupumus, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, hiusten lähtö, suun kuivuminen, hyponatremia, painon lasku ja ortostaattinen hypotensio. Spesifistä antidoottia sakinaviirin yliannostukseen ei ole. Sakinaviirin yliannostusta tulee hoitaa yleisillä tukitoimenpiteillä, joihin kuuluvat elintoimintojen ja EKG:n seuranta sekä potilaan kliinisen tilan seuraaminen. Jos tarpeen, imeytymisen ennaltaehkäisyä voidaan harkita. Koska sakinaviiri sitoutuu suuressa määrin proteiineihin, dialyysistä ei todennäköisesti ole merkittävää hyötyä vaikuttavan aineen poistossa.



## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virukseen vaikuttavat lääkeaineet, ATC-koodi J05A E01.

**Vaikutusmekanismi:** HIV-proteaasi on välttämätön viraalinen entsyymi, jota tarvitaan pilkkomaan viruksen tiettyjä gag- ja gag-pol-polyproteiineja. Sakinaviiri estää selektiivisesti HIV-proteaasia ehkäisten siten kypsien infektoituneiden viruspartikkeleiden muodostumista.

**QT-ajan ja PR-välin pidentyminen ja elektrokardiografia (EKG):** Invirase/ritonaviirin terapeuttisten (1000 mg/100 mg x 2) ja supratherapeuttisten (1500 mg/100 mg x 2) annosten vaikutuksia QT-väliin selvitettiin kaksoissokkoutetussa, vaihtovuoroisessa (cross-over) vertailututkimuksessa, jossa oli 18–55-vuotiaita terveitä vapaaehtoisia koehenkilöitä (miehiä ja naisia, N = 59). Tutkimus oli plasebo- ja aktiivikontrolloitu (moksifloksasiini 400 mg) ja tutkittaville annettiin vaihtovuoroisesti neljä peräkkäistä hoitoa. Lääkityksen kolmantena antopäivänä tehtiin 20 tuntia kestäviä EKG-mittauksia. Seurannan ajankohdaksi valittiin päivä kolme, koska aikaisemmassa, 14 päivää kestäneessä farmakokinetiikkatutkimuksessa havaittiin, että farmakokineettinen altistus moninkertaisella annoksella oli suurimmillaan päivänä kolme. Päivänä kolme mitatut keskimääräiset  $C_{max}$ -arvot olivat kolme kertaa korkeammat terapeuttisilla annoksilla ja neljä kertaa korkeammat subterapeuttisilla annoksilla verrattuna keskimääräisiin  $C_{max}$ -arvoihin, jotka mitattiin HIV-potilaista vakaan tilan terapeuttisilla annoksilla. Päivänä kolme yksitahoisen 95 %:n luottamusvälin ylemmät rajat QTcS-ajan (sykekorjattu tutkimusspesifinen QT-aika) suurimmalle keskimääräiselle erolle lähtötasosta plaseboon verrattuna olivat yli 10 millisekuntia (ms) molemmissa ryhmissä, joissa käytettiin ritonaviirilla tehostettua Invirasea (ks. tulokset taulukosta 3). Vaikka Invirase/ritonaviirin supratherapeuttiset annokset näyttivät vaikuttavan enemmän QT-väliin kuin terapeuttiset annokset, ei ole varmaa, että molempien annosten maksimivaikutuksia olisi tunnistettu. QTcS-aika, joka oli 450–480 ms, mitattiin 11 %:lla koehenkilöistä terapeuttista annosta saaneiden haarassa ja 18 %:lla subterapeuttista annosta saaneiden haarassa. Tutkimuksessa ei todettu > 500 ms:aa pitempää QTc-väliä eikä kääntyvien kärkien takykardiaa (ks. myös kohta 4.4).

Taulukko 3: Kolmantena tutkimuspäivänä todettu suurin keskimääräinen ryhmien välinen ero vaikutuksessa sykekorjattuun tutkimusspesifiseen QT-aikaan<sup>†</sup> (ms) Invirase/ritonaviirin terapeuttisilla ja supratherapeuttisilla annoksilla sekä aktiivikontrolloidulla moksifloksasiinilla Thorough QT (TQT) -tutkimuksessa mukana olleet terveet vapaaehtoiset koehenkilöt)

Hoito	Aika annoksen ottamisesta	Keskimääräinen ero QTcS-ajassa	Standardi- virhe	95 %:n luottamusvälin ylemmät rajat QTcS-ajalle
Invirase/ritonaviiri 1000/100 mg x 2	12 tuntia	18.86	1,91	22,01
Invirase/ritonaviiri 1500/100 mg x 2	20 tuntia	30.22	1,91	33,36
Moksifloksasiini <sup>^</sup>	4 tuntia	12.18	1,93	15,36

<sup>†</sup> Aktiivista hoitoa ja plaseboa saavien ryhmien välinen ero vaikutuksessa lähtötason QTcS-aikaan

<sup>^</sup> 400 mg:n annos, vain kolmantena päivänä

Huom. Tässä tutkimuksessa QTcS oli miehillä  $QT/RR^{0.319}$  ja naisilla  $QT/RR^{0.337}$ . Arvot ovat vastaavia kuin Friderician korjauskaavalla laskettu vaikutus ( $QTcF=QT/RR^{0.333}$ ).

Tässä tutkimuksessa havaittiin myös yli 200 ms PR-väliä 40 %:lla koehenkilöistä, jotka päivänä kolme saivat Invirasea/ritonaviiria 1000 mg/100 mg x 2. Annostasolla Invirase/ritonaviiri 1500 mg/100 mg x 2 vastaava luku oli 47 %. Yli 200 ms PR-väliä havaittiin 3 %:lla aktiivikontrolliainetta (moksifloksasiini) saaneista ja 5 %:lla plaseboa saaneista koehenkilöistä. Lähtötason tilanteeseen verrattuna suurin keskimääräinen muutos PR-välissä oli 25 ms ja 34 ms kahdessa ritonaviirilla

tehostettua Invirase-hoitoa saavien ryhmässä, annoksilla 1000 mg/100 mg x 2 (25 ms) ja 1500 mg/100 mg x 2 (34 ms), (ks. myös kohta 4.4).

Synkopee-/presynkopeetapauksia esiintyi odotettua enemmän, ja niitä havaittiin yleisesti sakinaviiria saaneilla (11/13). Tutkimuslöydöksen kliininen merkitys HIV-tartunnan saaneille potilaille on epäselvä, koska tämä tutkimus tehtiin terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä, mutta Invirase/ritonaviirin vuorokausiannoksia yli 1000 mg/100 mg x 2 pitäisi välttää.

Annostuksella Invirase/ritonaviiri 500 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa yhdistelmänä kahden NRTI-lääkkeen kanssa 7 ensimmäisen hoitopäivän ajan aloitetun ja sen jälkeen Invirase/ritonaviirilla 1000 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa yhdistelmänä kahden NRTI-lääkkeen kanssa seuraavien 7 päivän ajan jatkettun hoidon vaikutusta QTc-aikaan, farmakokinetiikkaan ja viruskuormaan arvioitiin avoimessa 2 viikkoa kestäneessä havainnointitutkimuksessa 23 HIV-1-tartunnan saaneella aiemmin hoitamattomalla potilaalla, joille aloitettiin Invirase/ritonaviirihoito. EKG- ja farmakokineettiset mittaukset kerättiin modifioidun Invirase/ritonaviirihoiton päivinä 3, 4, 7, 10 ja 14. Tutkimuksen ensisijainen muuttuja oli QTcF-ajan muutosten mediaani lähtötilanteesta (QTcF-aika lähtötasolla ennen hoidon aloittamista). Modifioitu Invirase/ritonaviirihoito pienensi ensimmäisen hoitoviikon keskimääräistä suurinta QTcF-arvoa verrattuna vastaavaan arvoon terveillä vapaaehtoisilla tutkittavilla, jotka saivat tavanomaisia Invirase/ritonaviiriannoksia TQT-tutkimuksen päivänä 3 (taulukko 4) verrattaessa ristiin näitä kahta eri populaatiota käsittänyttä tutkimusta. Kaikkina tutkimuspäivinä suurin QTcF-arvon muutos  $\geq 30$  ms esiintyi vain 2/21 (9 %) potilaista sen jälkeen, kun aiemmin hoitamattomille HIV-tartunnan saaneille potilaille annettiin modifioitua Invirase/ritonaviirihoitoa, ja suurin QTcF-arvon muutos kaikkina tutkimuksen päivinä oli  $< 10$  ms. Nämä tulokset viittaavat siihen, että QTc-muutosten todennäköisyys on toisen potilasjoukon ristikkäisvertailun perusteella pienempi modifioidun Invirase/ritonaviirihoiton yhteydessä (taulukko 4). Niiden potilaiden osuus, joilla raportoitiin PR-ajan piteneminen  $> 200$  ms, vaihteli tässä tutkimuksessa 14 prosentista (3/22 potilasta päivänä 3) 38 prosenttiin (8/21 potilasta päivänä 14). Sakinaviiri-altistuksen huippu todettiin modifioidun Invirase/ritonaviirihoiton antamisen jälkeen ensimmäisen hoitoviikon päivänä 3, ja se väheni ritonaviirin induktiovaikutusten myötä pienimpään altistukseen päivänä 7, kun taas päivänä 14 sakinaviirin farmakokineettiset parametrit (toisella viikolla annettujen täysien Invirase/ritonaviiri annosten jälkeen) lähestyivät HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla havaittujen sakinaviirin vakaan tilan arvojen historiallista keskiarvoa (taulukko 9). Invirase/ritonaviirihoiton keskimääräinen  $C_{max}$ -arvo oli modifioidun Invirase/ritonaviirihoiton yhteydessä HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla kaikkina tutkimuspäivinä noin 53–83 % pienempi verrattuna terveiden vapaaehtoisten tutkittavien keskimääräiseen  $C_{max}$ -arvoon TQT-tutkimuksen päivänä 3. Kaikkien aiemmin hoitamattomien potilaiden HIV-RNA-määrän havaittiin vähenevän jatkuvasti modifioidun Invirase/ritonaviirihoiton koko 2 viikkoa kestäneen hoitojakson ajan, mikä viittaa siihen, että HIV-virusten suppressio säilyi koko tutkimuksen ajan. Modifioidun hoidon pitkäaikaista tehoa ei ole tutkittu.

Taulukko 4: Sydänsähkökäyräparametrien yhteenveto aiemmin hoitamattomille Invirase/ritonaviirihoitoa aloittaville HIV-1-tartunnan saaneille potilaille annetun modifioidun Invirase/ritonaviirihoiton jälkeen

Parametri	Päivä 3 500/100 mg (n=22)	Päivä 4 500/100 mg (n=21)	Päivä 7 500/100 mg (n=21)	Päivä 10 1000/100 mg (n=21)	Päivä 14 1000/100 mg (n=21)	TQT- tutkimuksen päivä 3* (n=57)
Suurin keskimääräinen $\Delta QTcF_{dense}$ ms (keskihajonta)	3,26 $\pm$ 7,01	0,52 $\pm$ 9,25	7,13 $\pm$ 7,36	11,97 $\pm$ 11,55	7,48 $\pm$ 8,46	32,2 $\pm$ 13,4
Potilaat, joiden suurin $\Delta QTcF_{dense} \geq 30$ ms (%)	0	0	0	2/21 (9 %)	0	29/57 (51 %)

\*Terveillä vapaaehtoisilla henkilöillä tehdyn TQT-tutkimuksen historiatiedot

**Antiviraalinen vaikutus in vitro:** Sakinaviiri on antiviraalisesti aktiivinen lukuisia HIV-1-viruksen laboratorioskantoja ja kliinisiä isolaatteja vastaan ja sen tyypillinen EC<sub>50</sub>-arvo vaihtelee välillä 1–10 nM ja EC<sub>90</sub>-arvo välillä 5–50 nM. Alatyypin B ja ei-B-tyypin välillä ei ole havaittu selvää eroa. Seerumin (ihmisen 50-prosenttisen seerumi) vastaava EC<sub>50</sub>-arvo vaihteli välillä 25–250 nM. HIV-2-viruksen isolaateilla EC<sub>50</sub>-arvo vaihteli arvosta 0,3 nM arvoon 2,4 nM.

### Resistenssi

*Lähtötason geno- ja fenotyypin mukainen antiviraalinen teho:*

Geno- ja fenotyypiset kliiniset rajat, joiden avulla voidaan ennustaa ritonaviirilla tehostetun sakinaviirin kliinistä tehoa, on määritelty retrospektiivisen analyysin avulla kliinisistä tutkimuksista RESIST 1 ja 2 sekä laajasta sairaalakohortista (Marcelin et al. 2007).

Sakinaviirin fenotyyppi hoidon alussa (muutos herkkyudessa suhteessa referenssinäytteeseen, PhenoSense-määrittäminen) osoittautui virologisen vasteen ennustavaksi tekijäksi. Virologisen vasteen ensimmäinen heikkeneminen havaittiin, kun muutos herkkyudessa oli isompi kuin 2,3-kertainen. Virologista hyötyä ei havaittu, jos muutos oli yli 12-kertainen.

Marcelin työryhmineen (2007) tunnisti 9 proteaasikodonia (L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/T/S/F, I84V, L90M), jotka liittyivät heikentyneeseen virologiseen vasteeseen sakinaviirille/ritonaviirille (1000 mg/100 mg 2 kertaa vrk:ssa) 138:lla aiemmin sakinaviirilla hoitamattomalla potilaalla. Sakinaviirin/ritonaviirin heikentyneeseen virologiseen vasteeseen liitettiin lisäksi vielä kolme muuta mutaatiota. Yhteys näiden sakinaviiriin liittyvien mutaatioiden ja virologisen vasteen välillä varmistui riippumattomassa kliinisessä tutkimuksessa (RESIST 1 ja 2), johon osallistui aiemmin runsaasti hoitoja saaneita potilaita. Mukana olleista tutkimuspotilaista 54 % oli aiemmin saanut sakinaviiria (p=0.0133, ks. Taulukko 5). G48V-mutaatio, aiemmin tunnistettu *in vitro* sakinaviirille ominaisena mutaationa, esiintyi hoidon alussa kolmen potilaan viruksissa, näistä kolmesta potilaasta kukaan ei saanut hoitovastetta.

Taulukko 5: Virologinen vaste sakinaviirille/ritonaviirille ryhmiteltynä hoidon alussa havaittujen sakinaviiriin liittyvien mutaatioiden määrän perusteella

Sakinaviiriin liittyvien mutaatioiden määrä hoidon alussa	Marcelin et al. (2007) sakinaviirilla aiemmin hoitamaton populaatio		RESIST 1 & 2 sakinaviirilla aiemmin hoitamaton/hoidettu populaatio	
	N=138	Muutos lähtötason plasma HIV-1 RNA -arvossa <u>viikoilla 12–20</u>	N=114	Muutos lähtötason plasma HIV-1 RNA -arvossa <u>viikolla 4</u>
0	35	-2,24	2	-2,04
1	29	-1,88	3	-1,69
2	24	-1,43	14	-1,57
3	30	-0,52	28	-1,41
4	9	-0,18	40	-0,75
5	6	-0,11	17	-0,44
6	5	-0,30	9	0,08
7	0	-	1	0,24

\* Sakinaviirimutaatioita kohdissa: L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M

### **Tulokset kliinisistä tutkimuksista aiemmin hoitamattomilla ja hoidetuilla potilailla**

Yli 300 potilasta (sekä aiemmin proteaasineestäjillä hoidettuja että hoitamattomia) osallistui turvallisuutta ja tehoa selvittävään tutkimukseen (MaxCmin 1), jossa kahta lääkeyhdistelmää verrattiin keskenään: sakinaviiri (pehmeät kapselit) / ritonaviiri (annokset 1000 mg/100 mg x 2) yhdistettynä kahteen käänteiskopioijaentsyymien estäjään (nukleosidirakenteinen/ei-nukleosidirakenteinen) sekä indinaviiri/ritonaviiri (annokset 800 mg/100 mg x 2) yhdistettynä kahteen käänteiskopioijaentsyymien estäjään (nukleosidirakenteinen/ei-nukleosidirakenteinen). Yhdistelmällä sakinaviiri + ritonaviiri oli parempi virologinen teho verrattuna yhdistelmään indinaviiri + ritonaviiri, kun tutkimuslääkkeen vaihtoa pidettiin virologisena epäonnistumisena.

Toiseen turvallisuutta ja tehoa selvittävään tutkimukseen (MaxCmin 2) osallistui 324 potilasta (sekä aiemmin proteaasineestäjillä hoidettuja että hoitamattomia). Myös tässä tutkimuksessa verrattiin kahta lääkeyhdistelmää keskenään: sakinaviiri (pehmeät kapselit) / ritonaviiri (annokset 1000 mg/100 mg x 2) yhdistettynä kahteen käänteiskopioijaentsyymien estäjään (nukleosidirakenteinen/ei-nukleosidirakenteinen) sekä lopinaviiri/ritonaviiri (annokset 400 mg/100 mg x 2) yhdistettynä kahteen käänteiskopioijaentsyymien estäjään (nukleosidirakenteinen/ei-nukleosidirakenteinen). Kukaan lopinaviiri/ritonaviirihaaran potilaista ei ennen randomisointia ollut saanut lopinaviiriä, kun taas sakinaviiri/ritonaviirihaaran potilaista 16 oli aiemmin saanut sakinaviiriä.

Taulukko 6: Koehenkilöiden väestötilastolliset tiedot MaxCmin1- ja MaxCmin2-tutkimuksista<sup>†</sup>

	<b>MaxCmin1</b> <b>SQV/r</b> <b>N=148</b>	<b>IDV/r</b> <b>N=158</b>	<b>MaxCmin2</b> <b>SQV/r</b> <b>N=161</b>	<b>LPV/r</b> <b>N=163</b>
Sukupuoli Mies	82 %	74 %	81 %	76 %
Rotu (valkoinen/musta/aasialainen) %	86/9/1	82/12/4	75/19/1	74/19/2
Ikä, mediaani, vuosia	39	40	40	40
CDC-luokka C (%)	32 %	28 %	32 %	31 %
Aiemmin antiretroviraali- lääkkeillä hoitamattomat (%)	28 %	22 %	31 %	34 %
Aiemmin proteaasineestäjillä hoitamattomat (%)	41 %	38 %	48 %	48 %
Lähtötason mediaani HIV-1 RNA, log <sub>10</sub> kopiota/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)
Lähtötason mediaani CD4 <sup>+</sup> solumäärä, soluja/mm <sup>3</sup> (IQR)	272 (135–420)	280 (139–453)	241 (86–400)	239 (95–420)

<sup>†</sup> Kliinisestä tutkimusraportista saatu tieto

Taulukko 7: 48 viikon tulokset MaxCmin1- ja MaxCmin2-tutkimuksista<sup>†</sup>

Tulokset	MaxCmin1		MaxCmin2	
	SQV/r	IDV/r	SQV/r	LPV/r
Tutkimushoidon aloittaneet, n (%)	148 (94 %)	158 (99 %)	161 (94 %)	163 (98 %)
Tutkimushoidon lopettaneet, n (%)	40 (27 %)	64 (41 %)	48 (30 %)	23 (14 %)
	P = 0,01		P = 0,001	
Virologinen epäonnistuminen ITT/e* <sup>#</sup>	36/148 (24 %)	41/158 (26 %)	53/161 (33 %)	29/163 (18 %)
	P = 0,76		P = 0,002	
Osuus, joilla viruskuorma < 50 kopiota/ml viikolla 48, ITT/e <sup>#</sup>	97/144 (67 %)	106/154 (69 %)	90/158 (57 %)	106/162 (65 %)
	P > 0,05 <sup>‡</sup>		P=0.12	
Osuus, joilla viruskuorma < 50 kopiota/ml viikolla 48, tutkimushoitoa saavat	82/104 (79 %)	73/93 (78 %)	84/113 (74 %)	97/138 (70 %)
	P > 0,05 <sup>‡</sup>		P = 0,48	
CD4-solujen nousun mediaani viikolla 48 (soluja/mm <sup>3</sup> )	85	73	110	106

\* Molemmat tutkimukset: Potilaille, joiden viruskuorma oli < 200 kopiota/ml tutkimukseen otettaessa, virologisena epäonnistumisena pidettiin viruskuormaa  $\geq$  200 kopiota/ml. MaxCmin1-tutkimus: Potilaille, joiden viruskuorma oli  $\geq$  200 kopiota/ml tutkimukseen otettaessa, virologisena epäonnistumisena pidettiin mitä tahansa nousua  $\geq$  0,5 log ja/tai viruskuormaa  $\geq$  50000 kopiota/ml viikon 4 kohdalla,  $\geq$  5000 kopiota/ml viikon 12 kohdalla, tai  $\geq$  200 kopiota/ml viikon 24 kohdalla tai myöhemmin. MaxCmin2-tutkimus: Mitä tahansa nousua  $\geq$  0,5 log tietyllä käynnillä,  $\leq$  0,5 log laskua, jos viruskuorma  $\geq$  200 kopiota/ml viikon 4 kohdalla,  $\leq$  1,0 log laskua lähtötasosta, jos viruskuorma  $\geq$  200 kopiota/ml viikon 12 kohdalla ja viruskuorma  $\geq$  200 kopiota/ml viikon 24 kohdalla.

# ITT/e = Intent-to-treat/exposed (Intent to treat/altistetut potilaat)

† Kliinisestä tutkimusraportista saatu tieto

‡ MaxCmin1 julkaisusta saatu tieto

### Tulokset kliinisistä tutkimuksista lapsipotilailla

Sakinaviirin farmakokinetiikkaa, turvallisuutta ja vaikutuksia on selvitetty avoimessa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 18 4 kk – 6 v ikäistä lasta. Tutkimuksessa käytetty sakinaviiriannos oli 50 mg/kg x 2 (aikuisten annostasoa 2 x 1000 mg ei ylitetty), joka annettiin yhdessä ritonaviiriaraaliliuoksen kanssa. Käytetyt ritonaviiriannokset olivat 3 mg/kg x 2 (5–< 15 kg painavat potilaat), 2,5 mg/kg x 2 (15–40 kg painavat potilaat) ja 100 mg x 2 (> 40 kg painavat potilaat sekä potilaat, jotka käyttivät  $\geq$  2 muuta antiretroviraalilääkettä). Vauvat ja pienet lapset jaettiin kahteen ryhmään: A-ryhmä ”pikkulapset”, jotka olivat iältään 4 kk - < 2 v (n = 5) ja B-ryhmä ”isommat lapset”, jotka olivat iältään 2 - < 6 v (n = 13).

B-ryhmän (isommat lapset) 13 potilaasta 11:lla todettiin viikolla 48 viruskuorma alle 400 kopiota/ml. Samalla ajanjaksolla 9 potilaalla (9/13) todettiin viruskuorma, joka oli alle 50 kopiota/ml. CD4-lymfosyyttien määrä (CD4:n prosentuaalisena keskiarvona ilmaistuna) nousi keskimäärin 2,97 %:lla samalla 48 viikon ajanjaksolla. Johtopäätöksiä kliinisestä hyödyistä ei pystytty tekemään tutkimusryhmien pienen koon vuoksi.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Sakinaviiri metaboloituu pääasiallisesti kokonaan CYP3A4:n välityksellä. Ritonaviiri estää sakinaviirin metaboliaa ja lisää (”tehostaa”) siten sakinaviirin pitoisuutta plasmassa.

**Imeytyminen:** HIV-infektion saaneilla aikuispotilailla Invirase yhdistettynä ritonaviiriin (sakinaviiriannokset 1000 mg kahdesti vrk:ssa ja ritonaviiriannos 100 mg kahdesti vrk:ssa) johti 24 tunnin aikana samanlaiseen tai suurempaan systeemiseen sakinaviirialtistukseen, joka aikaansaadaan sakinaviiriannoksella 1200 mg (pehmeät kapselit) kolmesti vuorokaudessa (ks. taulukko 8). Sakinaviirin farmakokinetiikka on muuttumaton pitkäaikaishoidossa.

Taulukko 8: Sakinaviirin keskimääräiset (% CV) AUC-, C<sub>max</sub>- ja C<sub>min</sub>-arvot potilailla Invirase, sakinaviiria sisältävien pehmeiden kapseleiden sekä yhdistelmien Invirase + ritonaviiri ja sakinaviiria sisältävät pehmeät kapselit + ritonaviiri moninkertaisen annostelun jälkeen:

Hoito	N	AUC <sub>τ</sub> (ng·h/ml)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	C <sub>min</sub> (ng/ml)
Invirase (kovat kapselit) 600 mg (3 x vrk:ssa)	10	866 (62)	2598	197 (75)	75 (82)
Sakinaviiri (pehmeät kapselit) 1200 mg (3 x vrk:ssa)	31	7249 (85)	21747	2181 (74)	216 (84)
Invirase (tabletit) 1000 mg 2 x vrk:ssa + ritonaviiri 100 mg 2 x vrk:ssa* (paasto-olosuhteissa)	22	10320 (2530–30327)	20640	1509 (355–4101)	313 (70–1725) ††
Invirase (tabletit) 1000 mg 2 x vrk:ssa + ritonaviiri 100 mg 2 x vrk:ssa* (runsaasti rasvaa sisältävän aterian jälkeen)	22	34926 (11826–105992)	69852	5208 (1536–14369)	1179 (334–5176) ††

τ = annosväli (= 8 tuntia annostelussa 3 kertaa vuorokaudessa ja 12 tuntia annostelussa 2 kertaa vuorokaudessa)

C<sub>min</sub> = määritetty plasmapitoisuus lääkkeen annon jälkeen

\* keskimääräisiä geometrisiä tuloksia (min - max)

† arvot saatu 2 tai 3 kertaa vrk:ssa tapahtuvasta annostelusta

†† C<sub>trough</sub> arvoja (lääkepitoisuus ennen seuraavaa annosta)

Keskimääräinen absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli 4 % (CV 73 %; vaihteluväli 1–9 %) kahdeksalla terveellä vapaaehtoisella koehenkilöllä, jotka saivat 600 mg Invirasea (3 x 200 mg kovat kapselit) kerta-annoksena runsaan aamiaisen jälkeen. Vähäinen biologinen hyötyosuus johtuu todennäköisesti sekä epätäydellisestä imeytymisestä että voimakkaasta ensikierron metaboliasta. Mahalaukun pH:n on todettu olevan vain pieni osatekijä vaikuttamassa biologisen hyötyosuuden huomattavaan nousuun annettaessa sakinaviiria ruoan kanssa. Ritonaviirilla tehostetun sakinaviirin absoluuttista biologista hyötyosuutta ihmisessä ei ole määritetty.

Ritonaviiriin yhdistettynä Invirase kovien kapseleiden ja kalvopäällysteiden tablettien biologista samanarvoisuutta on tutkittu vain, kun lääkkeet otetaan ruoan kanssa. Paasto-olosuhteista tutkimustietoja ei ole saatavilla.

Tehokkaassa hoidossa aikaisemmin hoitamattomilla potilailla C<sub>min</sub> on noin 50 ng/ml ja AUC<sub>0-24</sub> noin 20000 ng·h/ml. Vastaavat arvot aikaisemmin hoidetuilla potilailla ovat C<sub>min</sub> noin 100 ng/ml ja AUC<sub>0-24</sub> noin 20000 ng·h/ml.

Kun Invirase/ritonaviirihoitoa modifioidulla Invirase/ritonaviirihoitolla aloittavien aiemmin hoitamattomien HIV-1-tartunnan saaneiden potilaiden annostus oli 500 mg Invirasea kahdesti vuorokaudessa yhdistelmänä 100 mg:n ritonaviiriannosten kanssa kahdesti vuorokaudessa ensimmäisten 7 hoitopäivän ajan, minkä jälkeen Invirase-annos suurennettiin 1000 mg:aan kahdesti vuorokaudessa yhdistelmänä 100 mg:n ritonaviiriannosten kanssa kahdesti vuorokaudessa seuraaviksi 7 päiväksi, sakinaviirin systeeminen altistus oli yleensä lähes sama tai suurempi kuin vakaan tilan

historialliset arvot käytettäessä tavanomaista hoitoa Invirase/ritonaviiri 1000 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa tutkimuksen kaikkina päivinä (ks. taulukot 9 ja 8).

Taulukko 9: Keskimääräiset (CV%) farmakokineettiset parametrit Invirase/ritonaviirihoitoa aloittaville aiemmin hoitamattomille HIV-1-tartunnan saaneille potilaille annetun modifioidun Invirase/ritonaviirihoiton jälkeen

Parametri	Päivä 3 500/100 mg (n=22)	Päivä 4 500/100 mg (n=21)	Päivä 7 500/100 mg (n=21)	Päivä 10 1000/100 mg (n=21)	Päivä 14 1000/100 mg (n=21)
AUC <sub>0-12</sub> (ng*hr/ml)	27100 (35,7)	20300 (39,9)	12600 (54,5)	34200 (48,4)	31100 (49,6)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	4030 (29,1)	2960 (40,2)	1960 (53,3)	5300 (36,0)	4860 (46,8)
C <sub>12</sub> (ng/ml)	899 (64,9)	782 (62,4)	416 (98,5)	1220 (91,6)	1120 (80,9)

*In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että sakinaviiri on P-glykoproteiinin substraatti (P-gp).

**Ruoan vaikutus:** Vaihtovuoroisessa (cross-over) tutkimuksessa 22 HIV-infektioon sairastunutta potilasta sai yhdistelmää Invirase + ritonaviiri annoksilla 1000 mg/100 mg x 2 joko paasto-olosuhteissa tai runsaasti rasvaa ja kaloreita sisältävän aterian jälkeen (46 g rasvaa, 1091 kcal). Kolmen peräkkäisen annoksen jälkeen sakinaviirin AUC<sub>0-12</sub>-, C<sub>max</sub>- ja C<sub>trough</sub>-arvot olivat paasto-olosuhteissa 70 % alhaisemmat kuin runsaasti rasvaa sisältävän aterian jälkeen. Paasto-olosuhteissa kaikki potilaat yhtä lukuun ottamatta saavuttivat sakinaviirin C<sub>trough</sub>-arvoja, jotka olivat terapeuttisen kynnyksen yläpuolella (100 ng/ml). Ritonaviirin farmakokineettinen profiili paasto-olosuhteissa ei eronnut kliinisesti merkitsevästi verrattuna tilanteeseen, jossa lääkkeet otettiin ruokailun yhteydessä. Ritonaviirin C<sub>trough</sub>-arvot (geometrisen keskiarvo 245 vs. 348 ng/ml) olivat kuitenkin alhaisemmat, kun lääkkeet otettiin paasto-olosuhteissa eikä ruoan kanssa. Yhdistelmää Invirase + ritonaviiri tulee ottaa ruokailun yhteydessä tai ruokailun jälkeen.

**Jakautuminen aikuisilla:** Sakinaviiri jakautuu laajasti kudoksiin. Sakinaviirin 12 mg:n i.v.-annoksen jälkeen keskimääräinen vakaan tilan jakautumistilavuus oli 700 l (CV 39 %). Sakinaviirin on osoitettu sitoutuvan plasmaproteiineihin noin 97-prosenttisesti 30 mikrog:aan/ml saakka. Sakinaviiripitoisuuksia aivo-selkäydinnesteestä on tutkittu kahdella Invirasea saavalla potilaalla annostuksen ollessa 600 mg kolme kertaa vuorokaudessa. Aivo-selkäydinnesteen sakinaviiripitoisuuksien todettiin olevan mitättömät vastaaviin plasmapitoisuuksiin verrattuna.

**Biotransformaatio ja eliminoituminen aikuisilla:** *In vitro* -tutkimukset ihmisen maksan mikrosomifraktiossa ovat osoittaneet, että sakinaviiri metaboloituu maksassa sytokromi P450:n välityksellä isoentsyymi CYP3A4:n vastatessa pilkkoutumisesta yli 90-prosenttisesti. *In vitro* -tutkimuksiin perustuen sakinaviiri pilkkoutuu nopeasti moneksi inaktiiviseksi mono- ja dihydroksyloiduksi yhdisteeksi. Oraalisen 600 mg:n <sup>14</sup>C-sakinaviiriannoksen jälkeen (n = 8) 88 % radioaktiivisuudesta poistui elimistöstä neljässä päivässä ulosteen mukana ja 1 % virtsan mukana. Toisessa koejärjestelyssä neljälle koehenkilölle annettiin 10,5 mg <sup>14</sup>C-sakinaviiria laskimoon, jolloin 81 % radioaktiivisuudesta poistui elimistöstä neljässä vuorokaudessa ulosteen mukana ja 3 % virtsan mukana. Oraalisen annoksen jälkeen 13 % plasmassa kiertävästä sakinaviirista on muuttumattomana ja loput metaboliitteina. Laskimoon annetusta annoksesta 66 % kiertää muuttumattomana ja loput metaboliitteina, mikä viittaa voimakkaaseen ensikierron metaboliaan. *In vitro* -kokeet ovat osoittaneet, että sakinaviirin maksametabolian saturoituu yli 2 mikrog/ml pitoisuuksilla. Sakinaviirin systeeminen puhdistuma oli korkea (1,14 l/h/kg, CV 12 %), hieman korkeampi kuin plasman läpivirtausnopeus maksassa. Systeeminen puhdistuma oli muuttumaton, kun sakinaviiriä annettiin laskimoon 6 mg:n, 36 mg:n ja 72 mg:n annoksina. Sakinaviirin keskimääräinen elimistössä oloaika (mean residence time) oli 7 tuntia (n = 8).

## Erityisryhmät

**Sukupuolen vaikutus hoitoon käytettäessä yhdistelmää Invirase + ritonaviiri:** Sukupuolten välinen ero havaittiin biologista samanarvoisuutta selventävässä tutkimuksessa, jossa Invirase 500 mg kalvopäällysteisiä tabletteja verrattiin Invirase 200 mg koviin kapseleihin (molemmat yhdistettynä ritonaviiriin). Miehiin verrattuna sakinaviirialtistus oli korkeampi naisilla (keskimäärin AUC oli 56 % korkeampi ja  $C_{max}$  26 % korkeampi). Todisteita ei löytynyt siitä, että ikä ja paino olisivat selittäneet tässä tutkimuksessa havaitun sukupuolten välisen eron. Rajalliset tulokset kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista, joissa käytettiin hyväksytyjä annoksia, eivät osoita tuntuvia eroja miesten ja naisten välillä tehossa tai turvallisuusprofiilissa.

**Maksan vajaatoimintapotilaat:** Maksan vajaatoiminnan vaikutus sakinaviirin/ritonaviirin vakaan tilan farmakokinetiikkaan tutkittiin annostuksella 1000 mg/100 mg x 2 kahden viikon ajan 7:llä HIV-tartunnan saaneella potilaalla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka B, pisteet 7–9). Tutkimuksessa oli myös verrokkiryhmä, johon kuului 7 HIV-tartunnan saanutta potilasta, joilla on normaali maksan toiminta. Iän, sukupuolen, painon ja tupakan käytön suhteen verrokkiryhmä vastasi maksan vajaatoimintapotilaiden ryhmää. Keskivaikeata maksan vajaatoimintaa sairastaneilla, HIV-tartunnan saaneilla potilailla sakinaviirin keskimääräinen  $AUC_{0-12}$ -arvo oli 24,3  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$  (vaihtelukoefiisi 102 %) ja keskimääräinen  $C_{max}$ -arvo 3,6  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (vaihtelukoefiisi 83 %). Verrokkiryhmässä vastaavat arvot olivat 28,5  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$  (71 %) ja 4,3  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (68 %).  $AUC_{0-12}$ - ja  $C_{max}$ -arvojen geometrinen keskiarvo oli 0,7 (90 % CI, 0,3-1,6; farmakokineettisten parametrien suhde maksan vajaatoimintapotilailla ja potilailla, joilla normaali maksan toiminta). Tulos viittaa siihen, että farmakokineettinen altistus on noin 30 % pienempi keskivaikeata maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Tulokset perustuvat kokonaispitoisuuksiin (proteiiniin sidottu ja sitoutumaton). Vakaan tilan sitoutumatonta pitoisuutta ei määritetty. Rajallisen tiedon perusteella näyttää siltä, että annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta. Koska näillä potilailla on lisääntynyt vaihtelevuus altistumisessa, suositellaan, että heitä seurataan tarkasti haittavaikutusten varalta (sydämen rytmihäiriöt mukaan lukien). Myös virologista vastetta suositellaan seurattavaksi (ks. kohdat 4.2. ja 4.4).

**Pediatriiset potilaat:** Tietoja vakaan tilan farmakokinetiikasta on saatavilla HIV-tartunnan saaneilta lapsipotilailta tutkimuksesta NV20911. Tähän tutkimukseen osallistui viisi alle 2-vuotiaasta potilasta ja 13 potilasta, jotka olivat iältään 2 - < 6-vuotiaita. He saivat sakinaviiria 50 mg/kg x 2 (aikuisten annostasoa 2 x 1000 mg ei ylitetty), joka tehostettiin ritonaviirilla 3 mg/kg x 2 (5-<15 kg painavat potilaat) tai 2,5 mg/kg x 2 (15–40 kg painavat potilaat). Ritonaviirin annostasoa 100 mg x 2 ei ylitetty. Tutkimuksen 18 lapsesta 16 ei kyennyt nielemään Invirasen kovia kapseleita. Heille lääke annosteltiin avaamalla kapselit ja sekoittamalla niiden sisältö sopivaan nesteeseen. Farmakokineettisen altistuksen parametrit B-ryhmästä (isommat lapset) on listattu taulukossa 10. Tutkimusryhmän pienen koon vuoksi tiedot A-ryhmästä (pikkulapset) ovat rajalliset eikä tuloksia siten esitetä.

Taulukko 10 Sakinaviirin vakaan tilan farmakokineettisen altistuksen parametrit HIV-tartunnan saaneilla lapsipotilailla

			Sakinaviirin keskimääräiset $\pm$ SD (% CV) farmakokineettiset parametrit*		
Tutkimus	Ikäryhmä (vuotta)	N	$AUC_{0-12h}$ ( $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	$C_{trough}$ ( $\text{ng}/\text{ml}$ )	$C_{max}$ (ng/ml)
NV20911	2-< 6-vuotiaat	13	38000 $\pm$ 18100 (48 %)	1860 $\pm$ 1060 (57 %)	5570 $\pm$ 2780 (50 %)

\*Kaikki parametrit on normalisoitu annostasolle 50 mg/kg

Pediatriisissa tutkimuksissa havaitut sakinaviirin vakaan tilan altistukset olivat huomattavasti korkeammat verrattuna aiempiin tutkimustietoihin aikuisilla, joilla esiintyi annokseen ja altistukseen riippuvaista QT-ajan ja PR-välin pidentymistä (ks. kohta 4.4).



### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

**Akuutti ja krooninen toksisuus:** Sakinaviiri oli hyvin siedetty hiirillä, rotilla, koirilla ja silkkiapinoilla tehdyissä akuutin ja kroonisen toksisuuden oraalisisissa tutkimuksissa.

**Mutageenisuus:** Mutageenisuus- ja genotoksisuustutkimukset (tarpeen mukaan metaboolisella aktivaatiolla tai ilman) ovat osoittaneet, että *in vitro* -olosuhteissa sakinaviirilla ei ole mutageenista vaikutusta bakteerisoluihin (Ames test) eikä nisäkässoluihin (Chinese hamster lung V79/HPRT test). Sakinaviiri ei indusoi kromosomipoikkeavuuksia hiiren mikrotumakokeessa *in vivo* eikä ihmisen perifeerisen veren lymfosyyteissä *in vitro*. Sakinaviiri ei myöskään indusoi primaarisia DNA-vaurioita *in vitro* (suunnittelematon DNA-synteesi).

**Karsinogeenisuus:** Viitteitä karsinogeenisuudesta ei havaittu rotilla eikä hiirillä, kun sakinaviirimesilaattia annettiin 96–104 viikon ajan. Plasma-altistus (AUC-arvo) rotilla (suurin annos 1000 mg/kg/vrk) ja hiirillä (suurin annos 2500 mg/kg/vrk) oli pienempi kuin oletettu plasma-altistus ihmisillä ritonaviirilla tehostetun Invirasen kliinisillä suositusannoksilla.

**Lisääntymistoksisuus:** Rotilla ja kaneilla ei havaittu sikiötoksisuutta, teratogeenisuutta eikä vaikutusta hedelmällisyyteen tai peri- ja postnataaliseen kehittymiseen plasma-altistuksilla, jotka olivat pienemmät kuin ihmisillä saavutetut plasma-altistukset (ritonaviirilla tehostetun Invirasen kliinisillä suositusannoksilla). Näillä eläinlajeilla tehdyissä jakautumistutkimuksissa sakinaviirin todettiin läpäisevän istukan vain vähäisessä määrin (alle 5 % emon plasman sakinaviiripitoisuudesta).

**Turvallisuusfarmakologia:** Kloonatut ihmisen sydämen kaliumkanavat (HERG) salpaantuivat 75-prosenttisesti *in vitro* -olosuhteissa, kun sakinaviiripitoisuus oli 30 µM. Sakinaviiri salpaa sekä HERG-kanavien virtausta (IC50-arvo 4,7 µM) että L-tyypin kalsiumkanavien virtausta (IC50-arvo 6,3 µM). Rotilla tehdyssä sydämen jakautumistutkimuksessa havaittiin, että sakinaviirin/ritonaviirin annostelun jälkeen sakinaviiria kerääntyi sydämeen suunnilleen kaksi kertaa suurempina määrinä kuin plasmaan. Näiden prekliinisten tulosten kliininen merkitys on tuntematon, sydämen johtumis- ja repolarisaatiohäiriöitä on kuitenkin havaittu ihmisillä sakinaviirin/ritonaviirin yhdistelmähoidossa (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

*Tabletin ydin:*

Mikrokiteinen selluloosa  
Kroskarmelloosinatrium  
Povidoni  
Laktoosimonohydraatti  
Magnesiumstearaatti

*Tabletin päällyste:*

Hypromelloosi  
Titaanidioksidi (E 171)  
Talkki  
Glyseroltriasetaatti  
Punainen ja keltainen rautaoksidi (E 172)

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Muovipurkki (HDPE), jossa 120 tablettia.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/96/026/002

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 4. lokakuuta 1996  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4. lokakuuta 2006

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1,  
D-79639 Grenzach/Wyhlen,  
Saksa.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELON TEKSTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Invirase 500 mg, kalvopäällysteiset tabletit  
Sakinaviiri

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen kalvopäällystetty tabletti sisältää 500 mg sakinaviiria (sakinaviirimesilaattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös laktoosimonohydraattia 38,5 mg, väriaineita (titaanidioksidi E 171, rautaoksidi E 172) sekä muita apuaineita. Katso tarkemmat tiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

120 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta  
Kalvopäällysteiset tabletit on nieltävä kokonaisina  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/96/026/002

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

invirase 500 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN



**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****NIMILIPUN TEKSTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Invirase 500 mg, kalvopäällysteiset tabletit  
Sakinaviiri

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen kalvopäällystetty tabletti sisältää 500 mg sakinaviiria (sakinaviirimesilaattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös laktoosimonohydraattia 38,5 mg, väriaineita (titaanidioksidi E 171, rautaoksidi E 172) sekä muita apuaineita. Katso tarkemmat tiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

120 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta  
Kalvopäällysteiset tabletit on nieltävä kokonaisina  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET****10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/96/026/002

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

Ei oleellinen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

Ei oleellinen.

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **Invirase 500 mg kalvopäällysteiset tabletit sakinaviiri**

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Invirase on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Invirasea
3. Miten Invirasea otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Invirasea säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Invirase on ja mihin sitä käytetään**

Invirase on virukseen vaikuttava lääke, joka sisältää vaikuttavana aineena sakinaviiria ja kuuluu lääkeryhmään proteaasineestäjät. Se on tarkoitettu HIV-infektion hoitoon.

Invirasea määrätään HIV-1-tartunnan saaneille aikuisille. Invirasea käytetään yhdessä ritonaviirin (Norvir) ja muiden antiretroviraalilääkkeiden kanssa.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Invirasea**

**Älä ota Invirasea jos sinulla on:**

- allergia (yliherkkyys) sakinaviirille, ritonaviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (katso ”Invirase sisältää laktoosia” edempänä tässä kappaleessa ja ”Mitä Invirase sisältää” kohdassa 6)
- ongelmia sydämen kanssa, jotka näkyvät sydänsähkökäyrässä (EKG, sydämen toiminnan sähkösignaalien rekisteröiminen) - sydänoire voi olla synnynnäinen
- hyvin hidas sydämen syke (bradykardia)
- heikko sydän (sydämen vajaatoiminta)
- aikaisemmin todettu sydämen epäsäännöllinen syke (rytmihäiriö)
- veren suolatasapainon häiriöitä, erityisesti veren matala kaliumpitoisuus (hypokalemia), johon et tällä hetkellä saa hoitoa
- vaikeita maksaongelmia kuten ihon tai silmien keltaisuutta, maksatulehdus tai maksan toimintahäiriö, johon liittyy nesteen kertymistä vatsaan, henkistä sekavuutta tai verenvuotoa ruokatorven verisuonista
- jos olet äskettäin ottanut HIV-lääke rilpiviriiniä.

Älä ota Invirasea, jos yllä olevat seikat koskevat sinua. Jos olet epävarma keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Invirasea.

**Älä ota Invirasea, jos käytät jokin seuraavista lääkkeistä:**

**Mikä tahansa lääke, joka muuttaa sydämen lyöntitiheyttä, kuten:**

- tietyt HIV-lääkkeet kuten atatsanaviiri, lopinaviiri, rilpiviriini

- tietyt sydänlääkkeet - amiodaroni, bepridiili, disopyramidi, dofetilidi, flekainidi, hydrokinidiini, ibutilidi, lidokaiini, propafenoni, kinidiini, sotaloli
- tietyt masennuslääkkeet - amitriptyliini, imipramiini, tratsodoni, maprotiliini
- vaikeiden mielenterveyshäiriöiden hoitoon tarkoitettut lääkkeet - kuten klotsapiini, haloperidoli, mesoridatsiini, fentiatsiinit, sertindoli, sultopridi, tioridatsiini, tsiprasidoni
- tietyt infektiolääkkeet - kuten klaritromysiini, dapsoni, erytromysiini, halofantriini, pentamidiini, sparfloksasiini
- tietyt vahvat kipulääkkeet (narkoottiset aineet) - kuten alfentaniili, fentanyyli, metadoni
- erektiohäiriölääkkeet - sildenafili, vardenafiili, tadalafili
- tietyt muut lääkkeet, joita käytetään erilaisiin vaivoihin: sisapridi, difemaniili, mitsolastiini, kiniini, vinkamiini
- tietyt lääkkeet, joita käytetään elinsiirtoleikkauksen jälkeen uuden elimen hylkimisen estoon, kuten takrolimuusi
- tietyt lääkkeet, joita käytetään eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun hoitoon, kuten alfutsosiini
- tietyt lääkkeet, joita käytetään yleisesti allergiaoireiden lievittämiseen, kuten terfenadiini ja astemitsoli
- tietyt lääkkeet, joita käytetään vaikeiden mielenterveysongelmien hoitoon, kuten pimotsidi
- tietyt lääkkeet (n.k. tyrosiinikinaasin estäjät) joita käytetään tiettytyyppisten syöpien hoitoon, kuten dasatinibi ja sunitinibi.

Mikä tahansa seuraavista lääkkeistä:

- torajyväalkaloidit - migreenikohtausten hoitoon
- suun kautta otettu triatsolaami ja midatsolaami - unihäiriöiden hoitoon tai ahdistuksen lieventämiseen
- rifampisiini - tuberkuloosin ennaltaehkäisyyn ja hoitoon
- simvastatiini ja lovastatiini - veren kolesteroliarvoja alentamiseksi
- ketiapiini - käytetään skitsofrenian, kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja vakavan masennuksen hoitoon
- lurasidoni - käytetään skitsofrenian hoitoon.

Älä ota Invirasea minkään muun lääkkeen kanssa keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa. Jos edellä mainittuja lääkkeitä käytetään yhdessä Inviraseen kanssa, niistä saattaa aiheutua vakavia haittavaikutuksia.

Älä ota Invirasea, jos yllä olevat seikat koskevat sinua. Jos olet epävarma keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Invirasea.

### **Varoitukset ja varotoimet**

Sinun tulisi tietää, että yhdistelmä Invirase + ritonaviiri ei paranna HIV-infektiota. Sinulle voi yhä kehittyä infektiota tai muita HIV-tautiin liittyviä sairauksia. Siksi hoidon yhdistelmällä Invirase + ritonaviiri tulee tapahtua lääkärin valvonnassa.

Tällä hetkellä on vain vähän tietoja yhdistelmän Invirase + ritonaviiri käytöstä lapsilla tai yli 60-vuotiailla aikuisilla.

### **Poikkeava sydämen rytmi (arytmia):**

Invirase voi muuttaa sydämesi lyöntitiheyttä - tämä voi olla vakava oire, joka voi esiintyä erityisesti jos olet nainen tai iäkäs.

- Jos käytät muita lääkkeitä, jotka laskevat veresi kaliumpitoisuutta, kysy lääkäriltä ennen kuin otat Invirasea.
- **Ota heti yhteys lääkäriisi, jos hoidon aikana saat sydämentykytystä tai sydämesi syke on epätasainen.** Lääkäri haluaa mahdollisesti ottaa sydänsähkökäyrän (EKG) sydänrytmisi tarkistamiseksi.

## **Muut sairaudet**

Tietyt sairaudet, jotka sinulla mahdollisesti on tai on ollut, vaativat erityishuomiota, ennen kuin hoito yhdistelmällä Invirase + ritonaviiri aloitetaan. Myös hoidon aikana on noudatettava varovaisuutta. Ennen hoidon aloittamista hoitavan lääkärin on siksi tiedettävä, onko sinulla todettu sokeritautia, ripulia, tai allergioita (ks. kohta 4) tai jos sinulla on jokin sokeri-intoleranssi (ks. kohta ”Invirase sisältää laktoosia”).

**Munuaissairaus:** Keskustele hoitavan lääkärisi kanssa, jos sinulla on tai on ollut munuaissairaus.

**Maksasairaus:** Keskustele hoitavan lääkärisi kanssa, jos sinulla on tai on ollut maksasairaus. Antiretroviraalisilla lääkkeillä hoidetuilla, kroonista hepatiitti B:tä tai C:tä (keltatauti) sairastavilla potilailla on suurempi riski saada vakavia tai mahdollisesti henkeä uhkaavia, maksaan kohdistuvia haittavaikutuksia. Verikokeiden ottaminen maksan toiminnan seuraamiseksi voi siksi olla tarpeen.

**Infektiot:** Joillakin potilailla, joilla on edennyt HIV-infektio (AIDS) ja joilla on aikaisemmin ollut opportunistinen infektio, voi ilmaantua aikaisempaan infektiin liittyviä löydöksiä ja oireita pian HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, mikä auttaa elimistöä puolustautumaan jo mahdollisesti olemassa olevia, mutta oireettomia infektioita vastaan. Jos havaitset tulehdustyyppisiä oireita, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin (ks. kohta 4).

Opportunististen infektioiden lisäksi HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen voi ilmaantua myös autoimmuunisairauksia (tila, joka ilmaantuu, kun immuunijärjestelmä hyökkää kehon tervettä kudosta vastaan). Autoimmuunisairauksia voi ilmaantua useiden kuukausien kuluttua lääkkeen käytön aloittamisen jälkeen. Jos huomaat mitä tahansa infektion merkkejä tai muita oireita kuten lihasheikkoutta, heikkoutta, joka alkaa käsistä ja jaloista ja siirtyy kohti vartaloa, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin saadaksesi asianmukaista hoitoa.

**Luustoon liittyvät häiriöt:** Joillekin antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi ilmaantua osteonekroosiksi kutsuttu luustosairaus (luukudoksen kuolema luun verenkierron heikentyessä). Sairauden kehittymiselle voi olla useita riskitekijöitä. Tällaisia voivat olla mm. antiretroviraalisen yhdistelmähoidon kesto, kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vakava immuunivasteen heikentyminen ja korkea painoindeksi. Osteonekroosin oireita ovat niveljäykkyys, nivelsärky ja nivelkivut (erityisesti lonkan, polven ja olkapään alueella) ja liikkumisvaikeudet. Jos huomaat jonkun näistä oireista, ota yhteys lääkäriin.

## **Muut lääkevalmisteet ja Invirase**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Yhdistelmää Invirase + ritonaviiri *voidaan käyttää* yhdessä monien muiden HIV-infektion hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden kanssa.

On eräitä lääkkeitä, joita ei pidä käyttää samanaikaisesti yhdistelmän Invirase + ritonaviiri kanssa (katso edempänä olevaa kohtaa ”Älä ota Invirasea jos käytät jokin seuraavista lääkkeistä”). On myös sellaisia lääkkeitä, jotka *vaativat* kyseisen lääkkeen tai yhdistelmän Invirase + ritonaviiri *annoksen pienentämistä* (katso alla olevaa kohtaa ”Seuraavilla lääkeaineilla voi olla yhteisvaikutuksia sakinaviirin ja/tai ritonaviirin kanssa:”). Pyydä lisätietoa lääkäriltäsi tai apteekista yhdistelmän Invirase + ritonaviiri samanaikaisesta käytöstä muiden lääkkeiden kanssa.

Seuraavilla lääkeaineilla voi olla yhteisvaikutuksia sakinaviirin ja/tai ritonaviirin kanssa:

- muut HIV-infektion hoitoon tarkoitetut lääkkeet - kuten nefliviiri, indinaviiri, nevirapiini, delavirdiini, efavirensi, maraviroki, kobisistaatti
- eräät immuunijärjestelmään vaikuttavat lääkkeet - kuten siklosporiini, sirolimuusi (rapamysiini), takrolimuusi
- eräät steroidit - kuten deksametasoni, etinyyliestradioli, flutikasoni
- tietyt sydänlääkkeet - kuten kalsiumkanavan salpaajat, kinidiini, digoksiini

- veren kolesterolipitoisuutta alentavat lääkkeet - kuten statiinit
- sienilääkkeet - ketokonatsoli, itrakonatsoli, flukonatsoli, mikonatsoli
- kouristuslääkkeet - kuten fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsepiini
- rauhoittavat lääkkeet - kuten injektiona annettu midatsolaami
- tietyt antibiootit - kuten kinupristiini/dalfoprostiini, rifabutiini, fusidiinihappo
- masennuslääkkeet - kuten nefatsodoni, trisykliset masennuslääkkeet
- veren liiallista hyytymistä estävät lääkkeet - varfariini
- mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet tai valkosipulikapselit
- eräät lääkkeet, jotka käytetään vatsahappoihin liittyvien vaivojen hoitoon - kuten omepratsoli tai muita protonipumpun estäjiä.
- astman tai muiden rintakehän sairauksien, kuten keuhkoastuman hoitoon tarkoitettut lääkkeet kuten salmeteroli
- kihtilääkkeet kuten kolkisiini
- lääkkeet, joita käytetään keuhkovaltimoiden verenpainetaudin eli pulmonaalieriarthypertension hoitoon, kuten bosentaani.

Älä ota mitään muita lääkkeitä samanaikaisesti yhdistelmän Invirase + ritonaviiri kanssa, ellei siitä ole lääkärin kanssa sovittu.

Jos käytät ehkäisytabletteja raskauden estämiseksi, sinun tulisi käyttää lisäehkäisyä tai toisentyypistä ehkäisyä, koska ritonaviiri voi vähentää ehkäisytablettien tehoa.

### **Invirase ruuan ja juoman kanssa**

Invirasea tulee ottaa yhdessä ritonaviirin kanssa ruokailun yhteydessä tai ruokailun jälkeen.

### **Raskaus ja imetys**

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana. Kerro lääkärillesi, jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta. Lääkärisi neuvoo sinua tällöin, voitko siitä huolimatta käyttää Invirase-tabletteja.

Imettämistä *ei suositella* HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä.

Jos imetät tai harkitset imettämistä, *keskustele asiasta* lääkärin kanssa *mahdollisimman pian*.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Tutkimuksia Inviraseen vaikutuksista ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Huimausta, uupumusta ja näköhäiriöitä on kuitenkin raportoitu Inviraseen käytön yhteydessä. Älä aja autoa tai käytä koneita, jos saat tällaisia oireita.

### **Invirase sisältää laktoosia**

Jokainen tabletti sisältää 38,5 mg laktoosia (monohydraattina). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeriintoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

## **3. Miten Invirasea otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Invirasea on saatavana 500 mg:n kalvopäällysteisenä tablettina. Lääkärisi määrää Invirasea yhdessä ritonaviirin (Norvir) ja muiden HIV-lääkkeiden kanssa.

### **Miten otetaan**

- Ota Invirase samanaikaisesti ritonaviirikapseleiden (Norvir) kanssa.
- Ota Invirase-tabletit ruokailun yhteydessä tai ruokailun jälkeen
- Nielaise tabletit kokonaisina veden kanssa.

## Kuinka paljon otetaan

### Normaaliannos

- Ota kaksi 500 mg:n kalvopäällysteistä Invirase tablettia kaksi kertaa vuorokaudessa
- Ota yksi 100 mg ritonaviirikapseli (Norvir) kaksi kertaa vuorokaudessa.

### Jos tämä on ensimmäinen ottamasi HIV-lääke, tai ensimmäinen kerta kun otat ritonaviiria (Norvir)

Ensimmäisen viikon ajan sinun pitää ottaa pienemmän Invirase-annoksen.

#### Viikko 1:

- Ota yksi 500 mg:n kalvopäällysteinen Invirase tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa.
- Ota yksi 100 mg ritonaviirikapseli (Norvir) kaksi kertaa vuorokaudessa.

#### Viikko 2 ja jatkossa:

- Jatka normaaliannoksella.

### Jos otat Invirasea enemmän kuin sinun pitäisi

Ota yhteys lääkäriisi tai apteekkiin, jos olet ottanut isomman annoksen kuin lääkärisi on määrännyt.

### Jos unohdat ottaa Invirasea

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti kun muistat pienen välipalan kanssa. Jatka sitten lääkitystä normaalin aikataulun mukaan. Älä itse muuta lääkärin määräämää annostusta.

### Jos lopetat Inviraseen käytön

Jatka tämän lääkkeen ottamista, kunnes lääkärisi toisin määrää.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

## 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeriarvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

HIV-infektiota hoidettaessa on usein vaikea erottaa, johtuvatko haittavaikutukset Invirasesta, muusta mahdollisesta samanaikaisesta lääkityksestä vai itse infektion komplikaatioista. Siksi hoitavan lääkärin tulee saada tietää kaikista muutoksista, jotka havaitset terveydentilassasi.

Useimmin ilmoitetut haittavaikutukset (*ilmenivät useammalla kuin kymmenellä potilaalla 100:sta*) ritonaviiriin yhdistetystä sakinaviirihoidosta kohdistuvat ruoansulatuskanavaan. Näistä tavallisimmat ovat huonovointisuus, ripuli, väsymys, oksentelu, ilmavaivat ja vatsakivut. Myös laboratorioarvojen muutoksia (esim. veressä tai virtsassa) on raportoitu hyvin yleisesti.

Muita raportoituja (*useammalla kuin yhdellä potilaalla 100:sta, mutta harvemmillä kuin yhdellä potilaalla 10:stä*) haittavaikutuksia, jotka voivat ilmetä, ovat ihon punoitus, kutina, ihottuma ja kuiva iho, hiustenlähtö, suun kuivuminen, päänsärky, perifeerinen neuropatia (hermostohäiriö, jonka oireita ovat jalkojen ja käsien puutuneisuus, pistely sekä vihlaiseva tai polttava kipu), heikkous, huimaus, libido-ongelmat, makuhäiriöt, suun haavaumat, huulien kuivuminen, vatsavaivat, ruoansulatushäiriöt, painonlasku, ummetus, lisääntynyt ruokahalu, lihaskouristukset ja hengenahdistus.

Muita harvemmin raportoituja haittavaikutuksia (*useammalla kuin yhdellä potilaalla 1000:sta, mutta harvemmillä kuin yhdellä potilaalla 100:stä*) ovat: vähentynyt ruokahalu, näköhäiriöt, maksatulehdus, lihaskouristukset, allergiset reaktiot, rakkulat, uneliaisuus, munuaisten epänormaali toiminta,



haimatulehdus, maksa-ongelmista johtuva ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus ja Stevens-Johnsonin oireyhtymä (vakava sairaus, jossa iholla, silmissä, suussa ja sukupuolielimissä esiintyy rakkuloita).

Tyypin A ja B hemofiliapotilailla on ilmennyt lisääntyntä verenvuototaipumusta tämän tai jonkin toisen proteaasineestäjälääkityksen aikana. Jos sinulla ilmenee tällaista, ota välittömästi yhteys lääkäriisi.

Lihaskipua, -arkuutta tai -heikkoutta on raportoitu erityisesti käytettäessä HIV:n yhdistelmähoitoa, johon kuuluu mm. proteaasinestäjiä ja nukleosidianalogeja. Nämä lihasvaikutukset ovat joskus olleet vakavia (rabdomyolyysi).

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Inviraseen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Invirase ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Invirase sisältää**

- Vaikuttava aine on sakinaviiri. Yksi Invirase kalvopäällysteinen tabletti sisältää sakinaviirimesilaattia, joka vastaa 500 mg sakinaviiria (sakinaviirimesilaattina).
- Muut aineet (apuaineet) ovat mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, povidoni, laktoosimonohydraatti 38,5 mg, magnesiumstearaatti, hypromelloosi, titaanidioksidi (E 171), talkki, glyseroltriasetaatti, punainen ja keltainen rautaoksidi (E 172) (katso kohta 2 "Invirase sisältää laktoosia").

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko**

Invirase 500 mg kalvopäällysteinen tabletti on vaalean oranssi/harmaa tai ruskeanoranssi soikea, lieriömäinen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella merkintä "SQV 500" ja toisella puolella "ROCHE". Muovipurkissa (HDPE) on 120 kalvopäällysteistä tablettia.

### **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

#### **Myyntiluvan haltija**

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

**Valmistaja**

Roche Pharma AG  
Emil Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

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

**Malta**

(See Ireland)

**Nederland**

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

**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 Λτδ.  
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 (Northern Ireland)**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {pvm}**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.