

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

INVIRASE 500 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg sakvinavira u obliku sakvinavirmesilata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: laktoza hidrat: 38,5 mg.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Svijetlonarančaste do sivkaste ili smečkasto-narančaste filmom obložene tablete ovalnog, cilindričnog, bikonveksnog oblika, s oznakom "SQV 500" na jednoj i "ROCHE" na drugoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Invirase je indiciran za liječenje odraslih bolesnika zaraženih virusom HIV-1. Invirase se smije primjenjivati samo u kombinaciji s ritonavirovom i drugim antiretrovirusnim lijekovima (vidjeti dio 4.2).

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

Liječenje lijekom Invirase mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju HIV infekcije.

#### *U kombinaciji s ritonavirovom*

Preporučena doza lijeka Invirase je 1000 mg (2 x 500 mg filmom obložene tablete) dvaput na dan uz ritonavir u dozi od 100 mg dvaput na dan, u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Za prethodno neliječene bolesnike koji započinju liječenje lijekovima Invirase/ritonavir početna preporučena doza lijeka Invirase je 500 mg (1 x 500 mg filmom obložena tableta) dvaput na dan uz ritonavir u dozi od 100 mg dvaput na dan, u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima u prvih 7 dana liječenja. Nakon 7 dana preporučena doza lijeka Invirase je 1000 mg dvaput na dan uz ritonavir u dozi od 100 mg dvaput na dan, u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Međutim, bolesnici koji prelaze na liječenje ovim lijekom neposredno nakon liječenja drugim inhibitorom proteaze i ritonavirovom ili nakon režima liječenja koji se temeljio na nenukleozidnom inhibitoru reverzne transkriptaze, osim rilpivirina (vidjeti dio 4.5), bez perioda ispiranja ("wash-out"), trebaju započeti i nastaviti uzimati Invirase u standardnoj preporučenoj dozi od 1000 mg dvaput na dan uz ritonavir u dozi od 100 mg dvaput na dan.

#### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije potreban je oprez (vidjeti dio 4.4).

### ***Oštećenje jetrene funkcije:***

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika zaraženih HIV-om s blagim oštećenjem jetrene funkcije. Na temelju ograničenih podataka čini se da nije opravdana prilagodba doze u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Zbog veće varijabilnosti izloženosti u ovoj populaciji bolesnika preporučuje se poman nadzor sigurnosti primjene (uključujući znakove srčane aritmije) i virološkog odgovora. Invirase/ritonavir su kontraindicirani u bolesnika s dekompenziranom oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

### ***Pedijatrijska populacija:***

Sigurnost i djelotvornost sakvinavira pojačanoga ritonaviirom u bolesnika mladih od 2 godine zaraženih HIV-om nisu ustanovljene. Nije moguće dati preporuke za doziranje u djece u dobi između  $\geq 2$  godine koje bi ujedno bile pouzdano djelotvorne i ispod sigurnosnoga praga za produljenje QT i PR intervala.

### ***Odrasli stariji od 60 godina:***

Iskustvo s primjenom lijeka Invirase u odraslih osoba starijih od 60 godina je ograničeno.

### **Način primjene**

Invirase kapsule moraju se progutati cijele i uzimati u isto vrijeme kao i ritonavir, uz obrok ili poslije njega (vidjeti dio 5.2).

## **4.3 Kontraindikacije**

Invirase je kontraindiciran u bolesnika:

- preosjetljivih na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- s dekompenziranom bolešću jetre (vidjeti dio 4.4)
- **s urođenim ili dokumentiranim stečenim produljenjem QT-intervala**
- **s poremećajem ravnoteže elektrolita, osobito neliječenom hipokalijemijom**
- **s klinički značajnom bradikardijom**
- **s klinički značajnim zatajenjem srca sa smanjenom ejakcijskom frakcijom lijeve klijetke**
- **koji u anamnezi imaju simptomatske aritmije**
- koji istodobno uzimaju neki od sljedećih lijekova, koji mogu ulaziti u interakcije i dovesti do nuspojava koje mogu biti opasne po život (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 4.8):
  - **lijekove koji produljuju QT i/ili PR-interval (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)**
  - midazolam primijenjen peroralno (za mjere opreza kod parenteralne primjene midazolama, vidjeti dio 4.5), triazolam (mogućnost produljene ili pojačane sedacije, respiratorne depresije)
  - simvastatin, lovastatin (povećan rizik od miopatije, uključujući rabdomiolizu)
  - ergot alkaloida (npr. ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin i metilergonovin) (mogućnost akutne toksičnosti ergota)
  - rifampicin (rizik od teške hepatocelularne toksičnosti) (vidjeti dijelove 4.4, 4.5, i 4.8).
  - kvetiapin (rizik od kome, vidjeti dio 4.5)
  - lurasidon (mogućnost pojave ozbiljnih i/ili po život opasnih reakcija, vidjeti dio 4.5)

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

***Na što treba paziti prilikom uvođenja terapije lijekom Invirase:*** Invirase se ne smije primjenjivati kao jedini inhibitor proteaze. Invirase se smije primjenjivati samo u kombinaciji s ritonaviirom (vidjeti dio 4.2).

Ne preporuča se primjena lijeka Invirase u kombinaciji s kobicistatom, jer preporuke doziranja za tu kombinaciju lijekova nisu utvrđene.

Bolesnici trebaju znati da sakvinavir neće izliječiti HIV infekciju te da će možda i dalje obolijevati od bolesti povezanih s uznapredovalom HIV infekcijom, uključujući oportunističke infekcije.

Bolesnike treba uputiti i da će možda imati nuspojave povezane s istodobno primijenjenim lijekovima.

### ***Poremećaji srčane provodljivosti i repolarizacije:***

U zdravih dobrovoljaca koji su primali Invirase pojačan ritonaviro, opažena su o dozi ovisna produljenja QT i PR-interval (vidjeti dio 5.1). **Stoga je kontraindicirana istodobna primjena lijeka Invirase pojačanog ritonaviro s drugim lijekovima koji produljuju QT i/ili PR-interval (vidjeti dio 4.3).**

Budući da se povećanjem koncentracije sakvinavira povećava produljenje QT i PR-interval, ne smije se prekoračiti preporučena doza lijeka Invirase pojačanog ritonaviro. Nije ispitivan utjecaj doze lijeka Invirase od 2000 mg jednom na dan, pojačanog ritonaviro u dozi od 100 mg jednom na dan, na rizik produljenja QT-interval te se ta doza ne preporučuje. Druge lijekove za koje se zna da povećavaju koncentraciju lijeka Invirase pojačanog ritonaviro u plazmi treba primjenjivati uz oprez.

Žene i stariji bolesnici mogu biti osjetljiviji na s lijekom povezane učinke na QT i/ili PR-interval.

#### • **Kliničko zbrinjavanje:**

Treba razmotriti snimanje početnog i kontrolnih elektrokardiograma nakon započinjanja liječenja, npr. u bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove koji povećavaju izloženost sakvinaviru (vidjeti dio 4.5). Ako nastupe znakovi ili simptomi koji ukazuju na srčanu aritmiju, treba kontinuirano kontrolirati EKG. Liječenje lijekom Invirase pojačanim ritonaviro treba prekinuti ako se utvrde aritmije ili nastupi produljenje QT ili PR-interval.

#### **Bolesnici koji započinju terapiju lijekom Invirase pojačanim ritonaviro:**

- Prije započinjanja liječenja treba napraviti EKG u svih bolesnika: bolesnici s QT-intervalom > 450 ms ne smiju uzimati Invirase pojačan ritonaviro. U bolesnika s QT-intervalom < 450 ms preporučuje se napraviti EKG tijekom liječenja.
- U prethodno neliječenih bolesnika koji započinju liječenje lijekovima Invirase/ritonavir u dozi od 500/100 mg dvaput na dan tijekom prvih 7 dana liječenja, a nakon toga prelaze na dozu lijeka Invirase od 1000 mg dvaput na dan uz 100 mg ritonavira dvaput na dan, i u kojih je početni QT-interval < 450 ms, preporučuje se napraviti EKG tijekom liječenja nakon približno 10 dana terapije.
- Bolesnici u kojih se utvrdi naknadno produljenje QT-interval na > 480 ms ili produljenje u odnosu na početne vrijednosti za > 20 ms trebaju prestati uzimati Invirase pojačan ritonaviro.

#### **Bolesnici koji su stabilni na liječenju lijekom Invirase pojačanim ritonaviro i trebaju istodobno uzimati lijekove koji mogu povećati izloženost sakvinaviru ili bolesnici koji se liječe lijekovima koji mogu povećati izloženost sakvinaviru i trebaju istodobno uzimati Invirase pojačan ritonaviro, kada nema terapijske alternative i korist od liječenja nadmašuje rizike:**

- Prije započinjanja istodobnog liječenja treba napraviti EKG: bolesnici s QT-intervalom > 450 ms ne smiju započeti istodobno liječenje (vidjeti dio 4.5).
- U bolesnika s početnim QT-intervalom < 450 ms, treba napraviti EKG tijekom liječenja. Bolesnicima u kojih se utvrdi naknadno produljenje QT-interval na > 480 ms ili produljenje nakon započinjanja istodobnog liječenja za > 20 ms, liječnik mora na temelju najbolje kliničke prosudbe prekinuti ili primjenu lijeka Invirase pojačanog ritonaviro, ili istodobne terapije ili oboje.

#### • **Neophodne informacije za bolesnike:**

*Propisivači lijeka moraju osigurati potpunu informiranost bolesnika o sljedećim podacima koji se tiču poremećaja srčane provodljivosti i repolarizacije:*

- Bolesnike koji započinju liječenje lijekom Invirase pojačanim ritonaviro treba upozoriti na aritmogeni rizik povezan s produljenjem QT ili PR-interval i reći im da svom liječniku prijave svaki znak ili simptom koji ukazuje na srčanu aritmiju (npr. palpitacije u prsnoj koži, sinkopa, presinkopa).
- Liječnici se moraju raspitati o poznatim slučajevima iznenadne smrti u mlađoj dobi u obiteljskoj anamnezi jer to može upućivati na urođeno produljenje QT-interval.
- Bolesnike treba uputiti kako je važno da ne prekorače propisanu dozu.

- Svakom bolesniku (ili njegovatelju bolesnika) treba napomenuti da pročita uputu o lijeku priloženu u pakiranju lijeka Invirase.

**Bolest jetre:** Sigurnost i djelotvornost kombinacije sakvinavir/ritonavir nije utvrđena u bolesnika s postojećim značajnim poremećajima jetrene funkcije te se stoga sakvinavir/ritonavir moraju primjenjivati uz oprez u ovoj populaciji bolesnika. Invirase/ritonavir su kontraindicirani u bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre (vidjeti dio 4.3). Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C koji se liječe kombiniranom terapijom antiretrovirusnim lijekovima izloženi su povećanom riziku za razvoj ozbiljnih jetrenih nuspojava, s mogućim smrtnim ishodom. U slučaju istodobnog uzimanja antiretrovirusnih lijekova za liječenje hepatitisa B ili C, treba proučiti i sažetke opise svojstava lijeka za te lijekove.

U bolesnika s postojećim oštećenjem jetrene funkcije, uključujući kronični aktivni hepatitis, su tijekom kombiniranog antiretrovirusnog liječenja učestaliji poremećaji jetrene funkcije te ih stoga treba nadzirati u skladu s uobičajenom praksom. Primijete li se znakovi pogoršanja bolesti jetre u tih bolesnika, mora se razmotriti privremen ili trajan prekid liječenja.

Na temelju ograničenih podataka čini se da nije opravdana prilagodba doze u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Zbog veće varijabilnosti izloženosti u ovoj populaciji bolesnika, preporučuje se poman nadzor sigurnosti primjene (uključujući znakove srčane aritmije) i virološkog odgovora (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). U bolesnika s postojećim hepatitisom B ili C, cirozom i drugim postojećim abnormalnostima jetrene funkcije prijavljeno je pogoršanje kronične jetrene disfunkcije, uključujući razvoj portalne hipertenzije.

**Oštećenje bubrežne funkcije:** Samo se malen dio sakvinavira iz tijela eliminira putem bubrega, dok je glavni put metaboliziranja i izlučivanja jetra. Stoga, nije potrebna prilagodba početne doze u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. No, kako nisu provedena klinička ispitivanja u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije, sakvinavir/ritonavir u toj populaciji treba primjenjivati uz oprez.

**Bolesnici s kroničnim proljevom ili malapsorpcijom:** Za bolesnike s kroničnim proljevom ili malapsorpcijom postoje tek ograničeni podaci o sigurnosti primjene i djelotvornosti nepojačanog sakvinavira, dok nema podataka za sakvinavir pojačan potpornim lijekom. Nije poznato trebaju li bolesnici s navedenim stanjima primati sakvinavir u subterapijskim dozama.

**Pedijatrijska populacija:** Sigurnost i djelotvornost sakvinavira pojačanoga ritonavikom u bolesnika mlađih od 2 godine zaraženih HIV-om nisu ustanovljene. Nije moguće dati preporuke za doziranje u djece u dobi između  $\geq 2$  godine koje bi bile pouzdano djelotvorne te ispod sigurnosnoga praga za produljenje QT i PR intervala. Zbog toga se za ovu populaciju upotreba ne preporučuje.

**Odrasli stariji od 60 godina:** Iskustvo s primjenom lijeka Invirase u odraslih osoba starijih od 60 godina je ograničeno. Stariji bolesnici mogu biti skloniji pojavi učinaka povezanih s lijekom koji djeluju na QT i/ili PR interval.

**Nepodnošenje laktoze:** Invirase 500 mg filmom obložene tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

**Bolesnici s hemofilijom:** U bolesnika s hemofilijom tipa A i B liječenima inhibitorima proteaze prijavljeno je pojačano krvarenje, uključujući spontane kožne hematome i hemartrozu. Neki bolesnici dodatno su primili faktor VIII. U više od polovice prijavljenih slučajeva liječenje inhibitorima proteaze je nastavljeno ili ponovno uvedeno ako je bilo prekinuto. Pretpostavlja se da postoji uzročna povezanost iako mehanizam djelovanja nije utvrđen. Bolesnike s hemofilijom stoga treba upozoriti na mogućnost pojačanog krvarenja.

**Tjelesna težina i metabolički parametri:** Povećanje tjelesne težine i razina lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok

za debljanje nema čvrstog dokaza povezanog s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida u krvi date su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

**Osteonekroza:** Iako se smatra da ima više uzroka (uključujući uzimanje kortikosteroida, konzumiranje alkohola, jaku imunosupresiju, povećan indeks tjelesne mase), osteonekroza je prijavljena posebno u bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću i/ili u bolesnika na dugotrajnoj kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji (CART). Bolesnike treba uputiti da potraže liječničku pomoć osjete li bol u zglobovima, ukočenost zglobova ili imaju poteškoća pri kretanju.

**Sindrom imunološke reaktivacije:** U bolesnika zaraženih HIV-om s izraženim imunološkim deficitom u trenutku uvođenja kombiniranog antiretrovirusnog liječenja (CART), može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene te uzrokovati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Ovakve su se reakcije obično javljale u prvih nekoliko tjedana ili mjeseci nakon uvođenja kombiniranog antiretrovirusnog liječenja. Relevantni primjeri su upala rožnice izazvana citomegalovirusom, opće i/ili lokalizirane infekcije mikobakterijama i upala pluća izazvana uzročnikom *Pneumocystis carinii*. Svaki simptom upale treba procijeniti i po potrebi započeti liječenje.

U okolnostima imunološke reaktivacije prijavljena je i pojava autoimunih poremećaja (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa); međutim, prijavljeno vrijeme do njihova nastupa je varijabilnije i mogu se pojaviti i više mjeseci nakon započinjanja liječenja.

**Interakcije na razini CYP3A4:** Sakvinavir bi mogao ulaziti u interakcije i izmijeniti farmakokinetiku drugih lijekova koji su supstrati CYP3A4 i/ili P-gp-a i stoga ga treba primjenjivati uz oprez. Nasuprot tome, drugi lijekovi koji induciraju CYP3A4 mogu sniziti koncentracije sakvinavira u plazmi. Možda će biti indicirano praćenje koncentracija sakvinavira u plazmi. Za lijekove za koje se zna da ulaze i/ili koji bi mogli ulaziti u interakcije sa sakvinavirom i specifične preporuke vidjeti Tablicu 1 u dijelu 4.5.

**Interakcija s ritonavirovom:** Preporučena doza lijeka Invirase s ritonavirovom je 1000 mg lijeka Invirase plus 100 mg ritonavira dvaput na dan. Pokazalo se da su više doze ritonavira povezane s povećanom incidencijom štetnih događaja. Istodobna primjena sakvinavira i ritonavira dovela je do teških štetnih događaja, uglavnom dijabetičke ketoacidoze i poremećaja jetrene funkcije, osobito u bolesnika s postojećom bolešću jetre.

**Interakcija s tipranavirom:** Istodobna primjena sakvinavira pojačanog potpornim lijekom s tipranavirom i niskom dozom ritonavira u dvostruko pojačanom režimu liječenja, rezultira značajno sniženim koncentracijama sakvinavira u plazmi (vidjeti dio 4.5). Stoga se ne preporučuje istodobna primjena pojačanog sakvinavira i tipranavira uz nisku dozu ritonavira.

**Interakcija s inhibitorima HMG-KoA reduktaze:** Nužan je oprez pri istodobnoj primjeni lijekova Invirase/ritonavir i atorvastatina, koji se u manjoj mjeri metabolizira putem CYP3A4. U toj situaciji treba razmotriti sniženje doze atorvastatina. Ako je indicirano liječenje inhibitorom HMG-KoA reduktaze, preporučuju se pravastatin ili fluvastatin uz pomno praćenje (vidjeti dio 4.5).

**Oralni kontraceptivi:** Budući da se koncentracije etinilestradiola mogu sniziti kad se primjenjuje istodobno s kombinacijom Invirase/ritonavir, u slučaju istodobne primjene estrogenskih oralnih kontraceptiva moraju se koristiti alternativne ili dodatne metode kontracepcije (vidjeti dio 4.5).

**Glukokortikoidi:** Ne preporučuje se istodobna primjena sakvinavira pojačanog potpornim lijekom i flutikazona ili drugih glukokortikoida koji se metaboliziraju putem CYP3A4, osim ako potencijalna korist liječenja ne nadmašuje rizike od sustavnih učinaka kortikosteroida, uključujući Cushingov sindrom i supresiju nadbubrežnih žlijezda (vidjeti dio 4.5).

**Interakcija s efavirenzom:** pokazalo se da je kombinacija sakvinavira i ritonavira s efavirenzom povezana s povećanim rizikom za jetrenu toksičnost. Kod istodobne primjene sakvinavira i ritonavira s efavirenzom potrebno je nadzirati jetrenu funkciju. U ispitivanjima sa zdravim dobrovoljcima i

bolesnicima zaraženima HIV-om nisu opažene klinički značajne promjene koncentracija sakvinavira ni efavirenza (vidjeti dio 4.5).

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Većina ispitivanja interakcija sa sakvinavirom provedena je s nepojačanim lijekom Invirase ili s nepojačanim mekim kapsulama sakvinavira. Ograničen broj ispitivanja proveden je s lijekom Invirase pojačanim ritonavirom ili s mekim kapsulama sakvinavira pojačanim ritonavirom.

Moguće je da opažanja iz ispitivanja interakcija s nepojačanim sakvinavirom nisu reprezentativna za učinke opažene pri liječenju sakvinavirom/ritonavirom. Osim toga, rezultati ispitivanja interakcija provedenih s mekim kapsulama sakvinavira možda neće dobro pretkazati opseg tih interakcija kod primjene lijekova Invirase/ritonavir.

Metabolizam sakvinavira posredovan je citokromom P450, pri čemu je specifičan izoenzim CYP3A4 odgovoran za 90% metabolizma u jetri. Osim toga, istraživanja *in vitro* pokazala su da je sakvinavir supstrat i inhibitor P-glikoproteina (P-gp). Stoga lijekovi koji dijele taj metabolički put ili modificiraju djelovanje CYP3A4 i/ili P-glikoproteina (vidjeti "*Druge moguće interakcije*") mogu promijeniti farmakokinetiku sakvinavira. Jednako tako, i sakvinavir može promijeniti farmakokinetiku drugih lijekova koji su supstrati za CYP3A4 ili P-gp.

Ritonavir može utjecati na farmakokinetiku drugih lijekova jer je snažan inhibitor CYP3A4 i P-gp. Stoga, kad se sakvinavir primjenjuje istodobno s ritonavirom, treba razmotriti i moguće učinke ritonavira na druge lijekove (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za Norvir).

Na temelju saznanja o produljenju QT i PR-intervalu ovisnom o dozi u zdravih dobrovoljaca koji su primali Invirase/ritonavir (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1), mogu nastupiti dodatni učinci na produljenje QT i PR-intervalu. Stoga je kontraindicirana istodobna primjena lijeka Invirase pojačanog ritonavirom s drugim lijekovima koji produljuju QT i/ili PR-interval. Kombinacija lijekova Invirase/ritonavir s lijekovima za koje se zna da povećavaju izloženost sakvinaviru se ne preporučuje i treba je izbjegavati ako postoje druge mogućnosti liječenja. Ako se istodobna primjena smatra potrebnom jer moguća korist liječenja nadilazi rizike, savjetuje se poseban oprez (vidjeti dio 4.4; za informacije o pojedinim lijekovima, vidjeti Tablicu 1).

Tablica 1: Interakcije i preporuke za doziranje s drugim lijekovima

Lijekovi po terapijskim područjima (doza lijeka Invirase korištena u ispitivanju)	Interakcija	Preporuke za istodobnu primjenu
<b>Antiretrovirusni lijekovi</b>		
<b>Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI)</b>		
- Zalcitabin i/ili zidovudin	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nije dovršeno niti jedno ispitivanje farmakokinetičkih interakcija.</li> <li>- Primjena nepojačanog sakvinavira zajedno sa zalcitabinom i/ili zidovudinom ispitivala se u odraslih osoba. Apsorpcija, distribucija i eliminacija nijednoga od tih lijekova ne mijenjaju se pri njihovoj istodobnoj primjeni.</li> <li>- Interakcija sa zalcitabinom nije vjerojatna zbog različitih putova metaboliziranja i izlučivanja. Kad je zidovudin (200 mg svakih 8 sati) primijenjen u kombinaciji s ritonaviro (300 mg svakih 6 sati), prijavljeno je smanjenje AUC-a zidovudina za 25%. Farmakokinetika ritonavira nije se promijenila.</li> </ul>	- Nije potrebna prilagodba doze.
Didanozin pojedinačna doza od 400 mg (sakvinavir/ritonavir 1600/100 mg jedanput na dan)	Sakvinavir AUC ↓ 30% Sakvinavir C <sub>max</sub> ↓ 25% Sakvinavir C <sub>min</sub> ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
Tenofovir dizoproksilfumarat 300 mg jedanput na dan (sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg dvaput na dan)	Sakvinavir AUC ↓ 1% Sakvinavir C <sub>max</sub> ↓ 7% Sakvinavir C <sub>min</sub> ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
<b>Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI)</b>		
- Delavirdin (sakvinavir/ritonavir)	- Interakcija s lijekovima Invirase/ritonavir nije ispitivana.	
- Delavirdin (nepojačani sakvinavir)	- Sakvinavir AUC ↑ 348%. Podaci o djelotvornosti ove kombinacije nisu dostupni, a podaci o sigurnosti su ograničeni. U malom preliminarnom ispitivanju, u prvih nekoliko tjedana primjene kombinacije delavirdina i sakvinavira povišenje vrijednosti hepatocelularnih enzima nastupilo je u 13% ispitanika (6% stupnja 3 ili 4).	- Ako se propisuje ova kombinacija treba često kontrolirati hepatocelularne promjene.



<b>Lijekovi po terapijskim područjima (doza lijeka Invirase korištena u ispitivanju)</b>	<b>Interakcija</b>	<b>Preporuke za istodobnu primjenu</b>
Efavirenz 600 mg jedanput na dan (sakvinavir/ritonavir 1600/200 mg jedanput na dan, <i>ili</i> sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg dvaput na dan, <i>ili</i> sakvinavir/ritonavir 1200/100 mg jedanput na dan)	Sakvinavir ↔ Efavirenz ↔	Nije potrebna prilagodba doze. Potrebno je nadzirati jetrenu funkciju (vidjeti dio 4.4).
Rilpivirin		Kontraindiciran je izravan prelazak s režima koji sadrži rilpivirin na Invirase/ritonavir kao i istodobna primjena ovih lijekova zbog moguće po život opasne srčane aritmije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
- Nevirapin (sakvinavir/ritonavir)	- Interakcija s lijekovima Invirase/ritonavir nije ispitivana.	
- Nevirapin (nepojačani sakvinavir)	- Sakvinavir AUC ↓ 24% Nevirapine AUC ↔	- Nije potrebna prilagodba doze.
<b><i>Inhibitori HIV proteaze (PI)</i></b>		
Atazanavir 300 mg jedanput na dan (sakvinavir/ritonavir 1600/100 mg jedanput na dan)	Sakvinavir AUC ↑ 60% Sakvinavir C <sub>max</sub> ↑ 42% Ritonavir AUC ↑ 41% Ritonavir C <sub>max</sub> ↑ 34% Atazanavir ↔ Nisu dostupni klinički podaci za kombinaciju sakvinavira/ritonavira 1000/100 mg dvaput na dan s atazanavirom.	Kontraindiciran je u kombinaciji s lijekovima Invirase/ritonavir zbog srčane aritmije koja može biti opasna po život (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
Fosamprenavir 700 mg dvaput na dan (sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg dvaput na dan)	Sakvinavir AUC ↓ 15% Sakvinavir C <sub>max</sub> ↓ 9% Sakvinavir C <sub>min</sub> ↓ 24% (ostao je iznad ciljnog praga za djelotvorno liječenje)	Nije potrebna prilagodba doze lijekova Invirase/ritonavir.
- Indinavir (sakvinavir/ritonavir)	- Male doze ritonavira povišuju koncentraciju indinavira.	Povišene koncentracije indinavira mogu dovesti do nefrolitijaze.
- Indinavir 800 mg triput na dan (sakvinavir u jednokratnoj dozi od 600-1200 mg)	- Sakvinavir AUC ↑ 4,6-7,2 puta Indinavir ↔ Nisu dostupni podaci o sigurnosti i djelotvornosti za ovu kombinaciju. Odgovarajuće doze u kombinaciji nisu ustanovljene.	

<b>Lijekovi po terapijskim područjima (doza lijeka Invirase korištena u ispitivanju)</b>	<b>Interakcija</b>	<b>Preporuke za istodobnu primjenu</b>
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvaput na dan (sakvinavir 1000 mg dvaput na dan u kombinaciji sa dva ili tri NRTI-ja)	Sakvinavir ↔ Ritonavir ↓ (nije promijenjena djelotvornost ritonavira kao pojačivača) Lopinavir ↔ (na temelju povijesne usporedbe s nepojačanim lopinavirom)	Kontraindicirani su u kombinaciji s lijekovima Invirase/ritonavir zbog srčane aritmije koja može biti opasna po život (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
- Nelfinavir 1250 mg dvaput na dan (sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg dvaput na dan)	- Sakvinavir AUC ↑ 13% (90% CI: 27↓ - 74↑) Sakvinavir C <sub>max</sub> ↑ 9% (90% CI: 27↓ - 61↑) Nelfinavir AUC ↓ 6% (90% CI: 28↓ - 22↑) Nelfinavir C <sub>max</sub> ↓ 5% (90% CI: 23↓ - 16↑)	- Ova kombinacija se ne preporučuje.
Ritonavir 100 mg dvaput na dan (sakvinavir 1000 mg dvaput na dan)	Sakvinavir ↑ Ritonavir ↔ U bolesnika zaraženih HIV-om Invirase ili meke kapsule sakvinavira u kombinaciji s ritonavirovom u dozama od 1000/100 mg dvaput na dan dovode do sustavne izloženosti sakvinaviru tijekom 24 sata koje je slično onome postignutom uz meke kapsule sakvinavira u dozi od 1200 mg triput na dan ili veće (vidjeti dio 5.2).	Ovo je odobreni režim kombinirane terapije. Ne preporučuje se prilagodba doze.
Tipranavir/ritonavir (sakvinavir/ritonavir)	Sakvinavir C <sub>min</sub> ↓ 78% Dvostruko pojačana kombinirana terapija inhibitorom proteaze u odraslih bolesnika zaraženih HIV-om koji su prethodno liječeni višestrukom terapijom.	Istodobna primjena tipranavira s malom dozom ritonavira u kombinaciji sa sakvinavirom/ritonavirovom se ne preporučuje. Ako se ta kombinacija ipak smatra nužnom, izrazito se preporučuje nadzor koncentracija sakvinavira u plazmi (vidjeti dio 4.4).
<b><i>Inhibitor fuzije HIV-a</i></b>		
Enfuvirtid (sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg dvaput na dan)	Sakvinavir ↔ Enfuvirtid ↔ Nije opažena niti jedna klinički značajna interakcija.	Nije potrebna prilagodba doze.
<b><i>Antagonisti HIV CCR5 receptora</i></b>		
Maravirok 100 mg dvaput na dan (sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg dvaput na dan)	Maravirok AUC <sub>12</sub> ↑ 8,77 Maravirok C <sub>max</sub> : ↑ 3,78 Nisu izmjerene koncentracije sakvinavira/ritonavira, ne očekuje se nikakav učinak.	Nije potrebna prilagodba doze sakvinavira/ritonavira. Dozu maraviroka treba smanjiti na 150 mg dvaput na dan uz nadzor.

<b>Lijekovi po terapijskim područjima (doza lijeka Invirase korištena u ispitivanju)</b>	<b>Interakcija</b>	<b>Preporuke za istodobnu primjenu</b>
<b><i>Lijekovi koji sadrže kobicistat</i></b>		
Kobicistat	Interakcija s lijekovima Invirase/ritonavir nije ispitana. Primjena kobicistata nije preporučena u kombinaciji s režimima liječenja koji sadrže ritonavir zbog sličnog učinka kobicistata i ritonavira na CYP3A.	Istodobna primjena lijekova Invirase/ritonavir s lijekovima koji sadrže kobicistat nije preporučena (vidjeti dio 4.4).
<b><i>Ostali lijekovi</i></b>		
<b><i>Antagonisti alfa-1 adrenoreceptora</i></b>		
Alfuzozin	Očekuje se da će istodobna primjena alfuzozina i sakvinavira/ritonavira povećati koncentracije alfuzozina u plazmi.	Primjena alfuzozina u kombinaciji s lijekovima Invirase/ritonavir je kontraindicirana zbog mogućega povišenja koncentracije alfuzozina koje može uzrokovati hipotenziju i srčanu aritmiju koja može biti opasna po život..
<b><i>Antiaritmici</i></b>		
Bepiridil Lidokain (sistemski) Kinidin Hidrokinidin (sakvinavir/ritonavir)	Koncentracije bepridila, sistemskog lidokaina, kinidina i hidrokinidina mogu se povisiti ako se primjenjuju istodobno s lijekovima Invirase/ritonavir.	Kontraindicirani su u kombinaciji s lijekovima Invirase/ritonavir zbog srčane aritmije koja može biti opasna po život (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
Amiodaron Flekainid Propafenon (sakvinavir/ritonavir)	Koncentracije amiodarona, flekainida i propafenona mogu se povisiti ako se primjenjuju istodobno s lijekovima Invirase/ritonavir.	Kontraindicirani su u kombinaciji s lijekovima Invirase/ritonavir zbog srčane aritmije koja može biti opasna po život (vidjeti dio 4.3).
Dofetilid (sakvinavir/ritonavir)	Iako nisu provedena posebna ispitivanja, primjena lijekova Invirase/ritonavir s lijekovima koji se uglavnom metaboliziraju putem CYP3A4 može rezultirati povišenjem koncentracija tih lijekova u plazmi.	Kontraindiciran je u kombinaciji s lijekovima Invirase/ritonavir zbog srčane aritmije koja može biti opasna po život (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
Ibutilid Sotalol (sakvinavir/ritonavir)		Kontraindicirani su u kombinaciji s lijekovima Invirase/ritonavir zbog srčane aritmije koja može biti opasna po život (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
<b><i>Antikoagulansi</i></b>		
Varfarin (sakvinavir/ritonavir)	Istodobna primjena s lijekovima Invirase/ritonavir može utjecati na koncentracije varfarina.	Preporučuje se praćenje INR-a (međunarodnog normaliziranog omjera).
<b><i>Antikonvulzivi</i></b>		
- Karbamazepin Fenobarbital Fenitoin (sakvinavir/ritonavir)	- Interakcija s lijekovima Invirase/ritonavir nije ispitivana. Ovi će lijekovi inducirati aktivnost CYP3A4 te bi stoga mogli sniziti koncentraciju sakvinavira.	Primjenjivati uz oprez.  Preporučuje se nadzirati koncentraciju sakvinavira u plazmi (vidjeti dio 4.4).

<b>Lijekovi po terapijskim područjima (doza lijeka Invirase korištena u ispitivanju)</b>	<b>Interakcija</b>	<b>Preporuke za istodobnu primjenu</b>
<b>Antidepresivi</b>		
Triciklički antidepresivi (npr. amitriptilin, imipramin, klomipramin) (sakvinavir/ritonavir)	Lijekovi Invirase/ritonavir mogu povisiti koncentracije tricikličkih antidepresiva.	Kontraindicirani su u kombinaciji s lijekovima Invirase/ritonavir zbog srčane aritmije koja može biti opasna po život (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
Maprotilin	Čini se da u metabolizmu maprotilina sudjeluju izoenzimi CYP2D6 i CYP1A2 citokroma P450 Povezuje se s produljenjem QTc intervala	Kontraindiciran je u kombinaciji s lijekovima Invirase/ritonavir zbog srčane aritmije koja može biti opasna po život (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
- Nefazodon (sakvinavir/ritonavir)	- Interakcija s lijekovima sakvinavir/ritonavir nije procijenjena. - Nefazodon inhibira CYP3A4. Mogu se povećati koncentracije sakvinavira.	Ova kombinacija se ne preporučuje. Primjenjivati uz oprez zbog mogućih srčanih aritmija. Preporučuje se nadzor zbog moguće toksičnosti sakvinavira (vidjeti dio 4.4).
Trazodon (sakvinavir/ritonavir)	Mogu se povećati koncentracije trazodona u plazmi. Nakon istodobne primjene trazodona i ritonavira opažene su nuspojave: mučnina, omaglica, hipotenzija i sinkopa.	Kontraindiciran je u kombinaciji s lijekovima Invirase/ritonavir zbog srčane aritmije koja može biti opasna po život (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
<b>Lijek za giht</b>		
Kolhicin	Očekuje se da će istodobna primjena kolhicina i sakvinavira/ritonavira povećati koncentracije kolhicina u plazmi zbog inhibicije P-gp i/ili CYP3A4 inhibitorom proteaze.	Zbog moguće povećane toksičnosti povezane s kolhicinom (neuromišićni događaji, uključujući rabdomiolizu), ne preporučuje se istodobna primjena kolhicina sa sakvinavirom/ritonaviro, osobito u bolesnika s oštećenom bubrežnom ili jetrenom funkcijom (vidjeti dio 4.4)
<b>Antihistaminici</b>		
Terfenadin Astemizol (sakvinavir/ritonavir)	Terfenadin AUC ↑, povezano s produljenjima QTc-intervalu. Vjerojatna je slična interakcija s astemizolom.	Kontraindicirani su u kombinaciji s lijekovima Invirase/ritonavir zbog srčane aritmije koja može biti opasna po život (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
Mizolastin (sakvinavir/ritonavir)		Kontraindiciran je u kombinaciji s lijekovima Invirase/ritonavir zbog srčane aritmije koja može biti opasna po život (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
<b>Antiinfektivni lijekovi</b>		
- Klaritromicin (sakvinavir/ritonavir)	Interakcija s lijekovima Invirase/ritonavir nije ispitivana. Klaritromicin je supstrat CYP3A4 i povezuje se s produljenjem QT intervala.	Kontraindiciran je u kombinaciji s lijekovima Invirase/ritonavir zbog srčane aritmije koja može biti opasna po život (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

<b>Lijekovi po terapijskim područjima (doza lijeka Invirase korištena u ispitivanju)</b>	<b>Interakcija</b>	<b>Preporuke za istodobnu primjenu</b>
- Klaritromicin 500 mg dvaput na dan (nepojačani sakvinavir 1200 mg triput na dan)	- Sakvinavir AUC ↑ 177% Sakvinavir C <sub>max</sub> ↑ 187% Klaritromicin AUC ↑ 40% Klaritromicin C <sub>max</sub> ↑ 40%	- Kontraindiciran je u kombinaciji s lijekovima Invirase/ritonavir zbog srčane aritmije koja može biti opasna po život (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
- Eritromicin (sakvinavir/ritonavir)	Interakcija s lijekovima Invirase/ritonavir nije ispitivana. Eritromicin je supstrat CYP3A4 i povezuje se s produljenjem QT intervala.	- Kontraindiciran je u kombinaciji s lijekovima Invirase/ritonavir zbog srčane aritmije koja može biti opasna po život (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
- Eritromicin 250 mg četiri puta na dan (nepojačani sakvinavir 1200 mg triput na dan)	- Sakvinavir AUC ↑ 99% Sakvinavir C <sub>max</sub> ↑ 106%	- Kontraindiciran je u kombinaciji s lijekovima Invirase/ritonavir zbog srčane aritmije koja može biti opasna po život (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
Fusidatna kiselina (sakvinavir/ritonavir)	- Nije ispitivana. Istodobna primjena fusidatne kiseline i lijekova Invirase/ritonavir može povećati koncentracije fusidatne kiseline i sakvinavira/ritonavira u plazmi	
- Streptograminski antibiotici (sakvinavir/ritonavir)	- Interakcija s lijekovima Invirase/ritonavir nije ispitivana. - Streptograminski antibiotici poput kvinupristina/dalfopristina inhibiraju CYP3A4. Koncentracije sakvinavira mogu se povisiti.	Primjenjivati uz oprez zbog mogućih srčanih aritmija. Preporučuje se nadzor zbog moguće toksičnosti sakvinavira (vidjeti dio 4.4).
- Halofantrin Pentamidin Sparfloksacin (sakvinavir/ritonavir)		- Kontraindicirani su u kombinaciji s lijekovima Invirase/ritonavir zbog srčane aritmije koja može biti opasna po život (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
<b>Antimikotici</b>		
Ketokonazol 200 mg jedanput na dan (sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg dvaput na dan)	Sakvinavir AUC ↔ Sakvinavir C <sub>max</sub> ↔ Ritonavir AUC ↔ Ritonavir C <sub>max</sub> ↔ Ketokonazol AUC ↑ 168% (90% CI 146%-193%) Ketokonazol C <sub>max</sub> ↑ 45% (90% CI 32%-59%)	Nije potrebna prilagodba doze kad se sakvinavir/ritonavir kombiniraju s ketokonazolom u dozi ≤ 200 mg/dan. Više doze ketokonazola (> 200 mg/dan) se ne preporučuju.

<b>Lijekovi po terapijskim područjima (doza lijeka Invirase korištena u ispitivanju)</b>	<b>Interakcija</b>	<b>Preporuke za istodobnu primjenu</b>
Itrakonazol (sakvinavir/ritonavir)	Interakcija s lijekovima Invirase/ritonavir nije ispitivana. Itrakonazol je umjereno jak inhibitor CYP3A4. Interakcija je moguća.	Primjenjivati uz oprez zbog mogućih srčanih aritmija. Preporučuje se nadzor zbog moguće toksičnosti sakvinavira (vidjeti dio 4.4).
Flukonazol/mikonazol (sakvinavir/ritonavir)	Interakcija s lijekovima Invirase/ritonavir nije ispitivana. Oba su lijeka inhibitori CYP3A4 i mogu povisiti koncentraciju sakvinavira u plazmi.	Primjenjivati uz oprez zbog mogućih srčanih aritmija. Preporučuje se nadzor zbog moguće toksičnosti sakvinavira (vidjeti dio 4.4).
<b>Antimikobakterijski lijekovi</b>		
Rifampicin 600 mg jedanput na dan (sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg dvaput na dan)	U kliničkom se ispitivanju u 11 od 17 (65%) zdravih dobrovoljaca razvila teška hepatocelularna toksičnost, uz povišenje vrijednosti transaminaza do > 20 puta iznad gornje granice normale nakon 1 do 5 dana istodobne primjene.	Rifampicin je kontraindiciran u kombinaciji s lijekovima Invirase/ritonavir (vidjeti dio 4.3).
Rifabutin 150 mg svaki treći dan (sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg dvaput na dan) u zdravih dobrovoljaca	Sakvinavir AUC <sub>0-12</sub> ↓ 13% (90% CI: 31↓ - 9↑) Sakvinavir C <sub>max</sub> ↓ 15% (90% CI: 32↓ - 7↑) Ritonavir AUC <sub>0-12</sub> ↔ (90% CI: 10↓ - 9↑) Ritonavir C <sub>max</sub> ↔ (90% CI: 8↓ - 7↑)  Rifabutin djelatna komponenta* AUC <sub>0-72</sub> ↑ 134% (90% CI 109%-162%) Rifabutin djelatna komponenta* C <sub>max</sub> ↑ 130% (90% CI 98%-167%) Rifabutin AUC <sub>0-72</sub> ↑ 53% (90% CI 36%-73%) Rifabutin C <sub>max</sub> ↑ 86% (90% CI 57%-119%)  * Zbroj rifabutina i metabolita 25-O-desacetilrifabutina	Kako bi se izbjegao mogući razvoj otpornosti na rifabutin u bolesnika istodobno zaraženih TB-om i HIV-om, preporučena doza rifabutina je 150 mg svaki drugi dan ili triput tjedno, pri čemu se doza sakvinavira/ritonavira ne mijenja (1000/100 mg dvaput na dan)  Budući da se očekuje povećana izloženost rifabutinu, preporučuje se praćenje zbog mogućega razvoja neutropenije te nadzor razina jetrenih enzima.
<b>Antipsihotici</b>		
Lurasidon	Zbog inhibicije CYP3A uzrokovane sakvinavirom/ritonavirirom očekuje se porast koncentracije lurasidona.	Istodobna primjena lijeka Invirase i lurasidona je kontraindicirana jer može povećati toksičnost povezanu s lurasidonom (vidjeti dio 4.3).

<b>Lijekovi po terapijskim područjima (doza lijeka Invirase korištena u ispitivanju)</b>	<b>Interakcija</b>	<b>Preporuke za istodobnu primjenu</b>
Kvetiapin	Zbog inhibicije CYP3A uzrokovane sakvinavirom/ritonavirirom, očekuje se porast koncentracije kvetiapina.	Istodobna primjena lijeka Invirase i kvetiapina je kontraindicirana jer može povećati toksičnost povezanu s kvetiapirom. Povećane koncentracije kvetiapina u plazmi mogu dovesti do kome (vidjeti dio 4.3).
Pimozid (sakvinavir/ritonavir)	Koncentracije pimozida mogu se povisiti kad se primjenjuje istodobno s lijekovima Invirase/ritonavir. Pimozid je supstrat CYP3A4 i povezuje se s produljenjem QT intervala.	Kontraindiciran je u kombinaciji s lijekovima Invirase/ritonavir zbog srčane aritmije koja može biti opasna po život (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
Klozapin Haloperidol Klorpromazin Mesoridazin Fenotiazini Sertindol Sultoprid Tioridazin Ziprasidon (sakvinavir/ritonavir)		Kontraindicirani su u kombinaciji s lijekovima Invirase/ritonavir zbog srčane aritmije koja može biti opasna po život (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
<b><i>Benzodiazepini</i></b>		
Midazolam 7,5 mg jednokratna doza (peroralno) (sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg dvaput na dan)	Midazolam AUC ↑ 12,4 puta Midazolam C <sub>max</sub> ↑ 4,3 puta Midazolam t <sub>1/2</sub> ↑ sa 4,7 h na 14,9 h Nema podataka o istodobnoj primjeni sakvinavira pojačanog ritonavirirom s intravenski primijenjenim midazolamom. Ispitivanja drugih modulatora CYP3A i intravenski primijenjenog midazolama ukazuju na moguć porast koncentracije midazolama u plazmi za 3-4 puta.	Istodobna primjena lijekova Invirase/ritonavir s peroralno primijenjenim midazolamom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni lijeka Invirase i parenteralno primijenjenog midazolama. Ako se Invirase daje istodobno s parenteralno primijenjenim midazolamom, to se mora odvijati u jedinicama intenzivne skrbi ili sličnom okruženju u kojem se može osigurati poman klinički nadzor i odgovarajuća medicinska skrb u slučaju respiratorne depresije i/ili produljene sedacije. Treba razmotriti prilagodbu doze, osobito ako se daje više od jedne doze midazolama.
Alprazolam Klorazepat Diazepam Flurazepam (sakvinavir/ritonavir)	Koncentracije ovih lijekova mogu se povisiti kad se primjenjuju istodobno s lijekovima Invirase/ritonavir.	Preporučuje se poman nadzor bolesnika s obzirom na sedativne učinke. Možda će biti potrebno sniziti dozu benzodiazepina.

<b>Lijekovi po terapijskim područjima (doza lijeka Invirase korištena u ispitivanju)</b>	<b>Interakcija</b>	<b>Preporuke za istodobnu primjenu</b>
Triazolam (sakvinavir/ritonavir)	Koncentracije triazolama mogu se povisiti kad se primjenjuje istodobno s lijekovima Invirase/ritonavir.	Kontraindiciran je u kombinaciji sa sakvinavirom/ritonavikom zbog rizika od moguće produljene ili pojačane sedacije te respiratorne depresije (vidjeti dio 4.3).
<b><i>Blokatori kalcijevih kanala</i></b>		
Felodipin, nifedipin, nikardipin, diltiazem, nimodipin, verapamil, amlodipin, nisoldipin, isradipin (sakvinavir/ritonavir)	Koncentracije ovih lijekova mogu se povisiti kad se primjenjuju istodobno s lijekovima Invirase/ritonavir.	Savjetuje se oprez i preporučuje klinički nadzor bolesnika.
<b><i>Kortikosteroidi</i></b>		
- Deksametazon (sakvinavir/ritonavir)	- Interakcija s lijekovima Invirase/ritonavir nije ispitivana. - Deksametazon inducira aktivnost CYP3A4 te može sniziti koncentracije sakvinavira.	Primjenjivati uz oprez. Preporučuje se nadzirati koncentraciju sakvinavira u plazmi (vidjeti dio 4.4).
Flutikazonpropionat 50 µg četiri puta na dan, intranazalno (ritonavir 100 mg dvaput na dan)	Flutikazonpropionat ↑ Intrinzični kortizol ↓ 86% (90% CI 82%-89%) Mogu se očekivati veći učinci ako se flutikazonpropionat inhalira. U bolesnika koji su primali ritonavir i inhalirali ili intranazalno primjenjivali flutikazonpropionat prijavljeni su sustavni učinci kortikosteroida, uključujući Cushingov sindrom i supresiju nadbubrežnih žlijezda. To se može dogoditi i uz druge kortikosteroide koji se metaboliziraju putem P450 3A, npr. budezonid.  Učinci sustavne izloženosti visokim razinama flutikazona na koncentraciju ritonavira u plazmi još nisu poznati.	Ne preporučuje se istodobna primjena sakvinavira pojačanog potpornim lijekom i flutikazonpropionata ili drugih kortikosteroida koji se metaboliziraju putem P450 3A (npr. budezonid), osim ako potencijalna korist liječenja ne nadmašuje rizike od sustavnih učinaka kortikosteroida (vidjeti dio 4.4). Trebalo razmisliti o smanjenju doze glukokortikoida uz pomno praćenje lokalnih i sustavnih učinaka, ili prijelazu na neki glukokortikoid koji nije supstrat CYP3A4 (npr. beklometazon). U slučaju prekida primjene glukokortikoida možda će biti potrebno progresivno smanjivanje doze tijekom duljeg razdoblja.
<b><i>Antagonisti endotelinskih receptora</i></b>		
Bosentan	Nije ispitivana. Istodobna primjena bosentana i sakvinavira/ritonavira može povećati koncentracije bosentana u plazmi te smanjiti koncentracije sakvinavira/ritonavira u plazmi.	Možda će biti potrebno smanjiti dozu bosentana. Kada se bosentan primjenjuje istodobno sa sakvinavirom/ritonavikom, treba pratiti kako bolesnik podnosi bosentan. Također se preporučuje praćenje bolesnikove terapije za liječenje HIV-a.



<b>Lijekovi po terapijskim područjima (doza lijeka Invirase korištena u ispitivanju)</b>	<b>Interakcija</b>	<b>Preporuke za istodobnu primjenu</b>
<b><i>Lijekovi koji su supstrati P-glikoproteina</i></b>		
<b><i>Glikozidi digitalisa</i></b>		
Digoksin jednokratna doza od 0,5 mg (sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg dvaput na dan)	Digoksin AUC <sub>0-72</sub> ↑ 49% Digoksin C <sub>max</sub> ↑ 27% Koncentracije digoksina se vremenom mogu mijenjati. U bolesnika koji se već liječe digoksinom može se očekivati velik porast koncentracije digoksina nakon uvođenja sakvinavira/ritonavira.	Potreban je oprez kad se lijekovi Invirase/ritonavir primjenjuju istodobno s digoksinom. Treba pratiti serumske koncentracije digoksina i po potrebi razmotriti smanjenje doze digoksina.
<b><i>Antagonist histaminskih H2-receptora</i></b>		
- Ranitidin (sakvinavir/ritonavir) - Ranitidin (nepojačani sakvinavir)	- Interakcija s lijekovima Invirase/ritonavir nije ispitivana. - Sakvinavir AUC ↑ 67%	- Porast se ne smatra klinički značajnim. Ne preporučuje se prilagodba doze sakvinavira.
<b><i>Inhibitori HMG-KoA reduktaze</i></b>		
Pravastatin Fluvastatin (sakvinavir/ritonavir)	Interakcija nije ispitivana. Metabolizam pravastatina i fluvastatina ne ovisi o CYP3A4. Ne može se isključiti interakcija putem učinaka na transportne proteine.	Interakcija nije poznata. Ako nema terapijske alternative, primjenjivati uz poman nadzor (vidjeti dio 4.4).
Simvastatin Lovastatin (sakvinavir/ritonavir)	Simvastatin ↑↑ Lovastatin ↑↑ Koncentracije u plazmi jako ovise o metabolizmu CYP3A4.	Povišene koncentracije simvastatina i lovastatina povezane su s rabdomiolizom. Istodobna primjena ovih lijekova s lijekovima Invirase/ritonavir je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Atorvastatin (sakvinavir/ritonavir)	Metabolizam atorvastatina je manje ovisan o CYP3A4.	Kad se koristi s lijekovima Invirase/ritonavir, mora se primijeniti najniža moguća doza atorvastatina te pomno nadzirati bolesnika kako bi se uočili eventualni znakovi/simptomi miopatije (mišićna slabost, bol u mišićima, povećana razina kreatin kinaze, vidjeti dio 4.4).
<b><i>Imunosupresivi</i></b>		
Takrolimus	Takrolimus je supstrat CYP3A4 i P-glikoproteina. Očekuje se da će istodobna primjena takrolimusa i sakvinavira/ritonavira povećati koncentracije takrolimusa u plazmi. Takrolimus može biti povezan s <i>torsades de pointes</i> .	Kontraindiciran je u kombinaciji s lijekovima Invirase/ritonavir zbog srčane aritmije koja može biti opasna po život (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
Ciklosporin Rapamicin (sakvinavir/ritonavir)	Koncentracije ovih lijekova višestruko se povećavaju kad se primjenjuju istodobno s lijekovima Invirase/ritonavir.	Neophodna je pažljiva kontrola terapijskih koncentracija tih imunosupresiva kad se primjenjuju istodobno s lijekovima Invirase/ritonavir.

<b>Lijekovi po terapijskim područjima (doza lijeka Invirase korištena u ispitivanju)</b>	<b>Interakcija</b>	<b>Preporuke za istodobnu primjenu</b>
<b><i>Dugodjelujući beta2-adrenergički agonist</i></b>		
Salmeterol	Očekuje se da će istodobna primjena salmeterola i sakvinavira/ritonavira povećati koncentracije salmeterola u plazmi.	Ova se kombinacija ne preporučuje jer može povećati rizik od kardiovaskularnih nuspojava povezanih sa salmeterolom, uključujući produljenje QT-intervalu, palpitacije i sinusnu tahikardiju (vidjeti dio 4.4).
<b><i>Opijatni analgetici</i></b>		
Metadon 60-120 mg jedanput na dan (sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg dvaput na dan)	Metadon AUC ↓ 19% (90% CI 9% to 29%) Nijedan od 12 bolesnika nije imao simptome ustezanja.	Kontraindiciran je u kombinaciji s lijekovima Invirase/ritonavir zbog srčane aritmije koja može biti opasna po život (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
<b><i>Oralni kontraceptivi</i></b>		
Etinilestradiol (sakvinavir/ritonavir)	Koncentracije etinilestradiola mogu se sniziti kad se primjenjuje istodobno s lijekovima Invirase/ritonavir.	Kad se istodobno primjenjuju estrogenski oralni kontraceptivi, moraju se koristiti alternativne ili dodatne metode kontracepcije (vidjeti dio 4.4).
<b><i>Inhibitori fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5)</i></b>		
- Sildenafil (sakvinavir/ritonavir)	- Interakcija s lijekovima Invirase/ritonavir nije ispitivana.	
- Sildenafil 100 mg (pojedinačna doza) (sakvinavir 1200 mg triput na dan bez potpornog lijeka)	- Sakvinavir ↔ Sildenafil C <sub>max</sub> ↑ 140% Sildenafil AUC ↑ 210% - Sildenafil je supstrat CYP3A4.	- Kontraindiciran je u kombinaciji s lijekovima Invirase/ritonavir zbog srčane aritmije koja može biti opasna po život (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
Vardenafil (sakvinavir/ritonavir)	Koncentracije vardenafila mogu se povisiti kad se primjenjuje istodobno s lijekovima Invirase/ritonavir.	Kontraindiciran je u kombinaciji s lijekovima Invirase/ritonavir zbog srčane aritmije koja može biti opasna po život (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
Tadalafil (sakvinavir/ritonavir)	Koncentracije tadalafila mogu se povisiti kad se primjenjuje istodobno s lijekovima Invirase/ritonavir.	Kontraindiciran je u kombinaciji s lijekovima Invirase/ritonavir zbog srčane aritmije koja može biti opasna po život (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

<b>Lijekovi po terapijskim područjima (doza lijeka Invirase korištena u ispitivanju)</b>	<b>Interakcija</b>	<b>Preporuke za istodobnu primjenu</b>
<b><i>Inhibitori protonske pumpe</i></b>		
Omeprazol 40 mg jedanput na dan (sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg dvaput na dan)	Sakvinavir AUC ↑ 82% (90% CI 44-131%) Sakvinavir C <sub>max</sub> ↑ 75% (90% CI 38-123%) Ritonavir ↔	Ova kombinacija se ne preporučuje.
Ostali inhibitori protonske pumpe (sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg dvaput na dan)	Nema podataka o istodobnoj primjeni lijekova Invirase/ritonavir i ostalih inhibitora protonske pumpe.	Ova kombinacija se ne preporučuje.
<b><i>Inhibitori tirozin kinaze</i></b>		
Svi inhibitori tirozin kinaze kod kojih postoji rizik od produljenja QT-intervalu, npr. dasatinib, sunitinib	Interakcija s lijekovima Invirase/ritonavir nije ispitivana	Kontraindicirani su u kombinaciji s lijekovima Invirase/ritonavir zbog srčane aritmije koja može biti opasna po život (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
<b><i>Drugo</i></b>		
Ergot alkaloidi (npr. ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin i metilergonovin) (sakvinavir/ritonavir)	Invirase/ritonavir mogu povećati izloženost ergot alkaloidima te tako povećati mogućnost akutne toksičnosti ergota.	Istodobna primjena lijekova Invirase/ritonavira i ergot alkaloida je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
- Sok od grejpa (sakvinavir/ritonavir)	- Interakcija s lijekovima Invirase/ritonavir nije ispitivana.	
- Sok od grejpa (pojedinačna doza) (nepojačani sakvinavir)	- Sakvinavir ↑ 50% (sok od grejpa normalne jačine) - Sakvinavir ↑ 100% (sok od grejpa dvostruke jačine)	- Porast se ne smatra klinički značajnim. Nije potrebna prilagodba doze.
- Kapsule češnjaka (sakvinavir/ritonavir)	- Interakcija s lijekovima Invirase/ritonavir nije ispitivana.	
- Kapsule češnjaka (doza približno ekvivalentna količini od dva češnja od 4 g na dan) (nepojačani sakvinavir 1200 mg triput na dan)	- Sakvinavir AUC ↓ 51% Sakvinavir C <sub>trough</sub> ↓ 49% (8 sati poslije doziranja) Sakvinavir C <sub>max</sub> ↓ 54%.	- Bolesnici koji se liječe sakvinavirom ne smiju uzimati kapsule češnjaka zbog opasnosti od sniženja koncentracije lijeka u plazmi i gubitka virološkog odgovora te moguće otpornosti na jednu ili više komponenata antiretrovirusne terapije.

<b>Lijekovi po terapijskim područjima (doza lijeka Invirase korištena u ispitivanju)</b>	<b>Interakcija</b>	<b>Preporuke za istodobnu primjenu</b>
- Gospina trava (sakvinavir/ritonavir)	- Interakcija s lijekovima Invirase/ritonavir nije ispitivana.	
- Gospina trava (nepojačani sakvinavir)	- Koncentracija nepojačanog sakvinavira u plazmi može se sniziti zbog istodobne primjene gospine trave ( <i>Hypericum perforatum</i> ) zato što gospina trava izaziva indukciju enzima koji metaboliziraju lijek i/ili transportnih proteina.	- Biljni pripravci koji sadrže gospinu travu ne smiju se uzimati istodobno s lijekom Invirase. Ako bolesnik već uzima gospinu travu, treba prestati s njezinom primjenom, provjeriti koncentraciju virusa i, po mogućnosti, koncentraciju sakvinavira. Nakon prestanka uzimanja gospine trave koncentracija sakvinavira može se povisiti pa može biti potrebna prilagodba doze sakvinavira. Inducirajući učinak gospine trave može potrajati najmanje dva tjedna nakon prestanka primjene.
<b><i>Druge moguće interakcije</i></b>		
<b><i>Lijekovi koji su supstrati CYP3A4</i></b>		
Npr. dapson, dizopiramid, kinin, fentani i alfentanil	Iako nisu provedena posebna ispitivanja, istodobna primjena lijekova Invirase/ritonavir s lijekovima koji se uglavnom metaboliziraju putem CYP3A4 može rezultirati povišenim koncentracijama tih lijekova u plazmi.	Kontraindicirani su u kombinaciji s lijekovima Invirase/ritonavir zbog srčane aritmije koja može biti opasna po život (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
<b><i>Gastroenterološki lijekovi:</i></b>		
Metoklopramid	Nije poznato mogu li lijekovi koji skraćuju vrijeme prolaza kroz probavni sustav sniziti koncentraciju sakvinavira u plazmi.	
Cisaprid (sakvinavir/ritonavir)	Iako nisu provedena posebna ispitivanja, istodobna primjena lijekova Invirase/ritonavir s lijekovima koji se uglavnom metaboliziraju putem CYP3A4 može rezultirati povišenim koncentracijama tih lijekova u plazmi.	Kontraindiciran je u kombinaciji s lijekovima Invirase/ritonavir zbog srčane aritmije koja može biti opasna po život (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
Difemanil (sakvinavir/ritonavir)		Kontraindiciran je u kombinaciji s lijekovima Invirase/ritonavir zbog srčane aritmije koja može biti opasna po život (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
<b><i>Vazodilatatori (periferni)</i></b>		
Vinkamin i.v.		Kontraindiciran je u kombinaciji s lijekovima Invirase/ritonavir zbog srčane aritmije koja može biti opasna po život (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

**Ključ:** ↓ sniženo, ↑ povišeno, ↔ nepromijenjeno, ↑↑ značajno povišeno

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

**Trudnoća:** Analiza eksperimentalnih istraživanja na životinjama ne upućuje na izravne ni neizravne štetne učinke na razvoj embrija i fetusa, tijekom gestacije te perinatalni i postnatalni razvoj. Kliničko je iskustvo primjene lijeka u trudnica ograničeno: u rijetkim su slučajevima prijavljene kongenitalne deformacije, urođene mane i drugi poremećaji (bez kongenitalnih deformacija) u trudnica koje su uzimale sakvinavir u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Zasad su, međutim, raspoloživi podaci nedovoljni te nije moguće utvrditi specifične rizike za nerođeno dijete. Sakvinavir se tijekom trudnoće smije koristiti samo ako moguća korist liječenja opravdava mogući rizik za fetus (vidjeti dio 5.3).

**Dojenje:** Nema podataka o izlučivanju sakvinavira u majčino mlijeko ni u laboratorijskih životinja ni u ljudi. Nije moguće procijeniti kolika je mogućnost nuspojava na sakvinavir u dojenčadi te stoga dojenje treba prekinuti prije početka liječenja sakvinavirom. Preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje svoje novorođenče kako bi se izbjegao prijenos HIV-a.

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Invirase može imati manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Tijekom liječenja lijekom Invirase prijavljeni su omaglica, umor i vidne smetnje. Nisu provedena ispitivanja o učincima lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

## 4.8 Nuspojave

### a. Sažetak sigurnosnog profila

Dostupni su malobrojni podaci iz dvaju kliničkih ispitivanja u kojima je na uzorku od 311 bolesnika ispitivana sigurnost primjene meke kapsule sakvinavira (1000 mg dvaput na dan) u kombinaciji s niskom dozom ritonavira (100 mg dvaput na dan) tijekom najmanje 48 tjedana.

Najčešće prijavljeni neželjeni događaji koji se mogu povezati s primjenom sakvinavira pojačanog ritonavirirom (tj. nuspojave) su: mučnina, proljev, umor, povraćanje, flatulencija i bol u abdomenu.

Sljedeće nuspojave prijavljene su kao najteže (stupnja 3 i 4): anemija, šećerna bolest, proljev, mučnina, povraćanje i umor.

Za sveobuhvatne preporuke o prilagodbi doza te nuspojave povezane s ritonavirirom i drugim lijekovima koji se primjenjuju u kombinaciji sa sakvinavirom liječnici trebaju proučiti Sažetak opisa svojstava lijeka za svaki od tih lijekova.

### b. Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave iz dvaju pivotalnih ispitivanja mekih kapsula sakvinavira (1000 mg dvaput na dan) primjenjivanih u kombinaciji s niskom dozom ritonavira (100 mg dvaput na dan) tijekom najmanje 48 tjedana prikazane su u Tablici 2. U tablici se navode i ozbiljne nuspojave te nuspojave koje nisu klasificirane kao ozbiljne, a koje su spontano prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet i za koje se ne može isključiti uzročna povezanost s primjenom sakvinavira.

Nuspojave su prikazane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Kategorije učestalosti prema MedDRA klasifikaciji su sljedeće: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2: Incidencija nuspojava i izraženih poremećaja laboratorijskih nalaza u odraslih osoba u kliničkim ispitivanjima te nakon stavljanja lijeka u promet

<b>Organski sustav</b>	<b>Nuspojave</b>
<b>Učestalost nuspojave</b>	
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	
vrlo često	smanjen broj trombocita
često	anemija, snižene vrijednosti hemoglobina, smanjen broj limfocita, smanjen broj bijelih krvnih stanica
manje često	neutropenija
<i>Poremećaji oka</i>	
manje često	poremećaj vida
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	
često	preosjetljivost
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	
vrlo često	povišene vrijednosti kolesterola u krvi, povišene vrijednosti triglicerida u krvi
često	šećerna bolest, anoreksija, pojačan tek
manje često	smanjen tek
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	
često	smanjen libido, poremećaj spavanja
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
često	parestezija, periferna neuropatija, omaglica, disgeuzija, glavobolja
manje često	somnolencija, konvulzije
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i>	
često	dispneja
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
vrlo često	proljev, mučnina
često	povraćanje, abdominalna distenzija, bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, konstipacija, suha usta, dispepsija, podrigivanje, flatulencija, suhe usne, mekana stolica
manje često	pankreatitis
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	
vrlo često	povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrijednosti lipoproteina niske gustoće
često	povišene vrijednosti bilirubina u krvi, povišene vrijednosti amilaze u krvi
manje često	hepatitis, žutica
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	
često	povišene vrijednosti kreatinina u krvi
manje često	oštećenje bubrežne funkcije
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
često	alopecija, suha koža, ekcem, lipoatrofija, pruritus, osip
manje često	Stevens-Johnsonov sindrom, bulozni dermatitis
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	
često	grčevi mišića
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
često	astenija, umor, povećanje masnog tkiva, malaksalost
manje često	ulceracije na sluznici

### ***c. Opis odabranih nuspojava***

#### *Metabolički parametri*

Tjelesna težina i razina lipida i glukoze u krvi mogu se povećati tijekom antiretrovirusne terapije (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika s hemofilijom tipa A i B liječenima inhibitorima proteaze prijavljeno je pojačano krvarenje, uključujući spontane kožne hematome i hemartrozu (vidjeti dio 4.4).

Pri primjeni inhibitora proteaze, osobito u kombinaciji s analozima nukleozida, prijavljene su povišena razina kreatinin fosfokinaze, mialgija, miozitis te rijetko rabdomioliza. Prijavljeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s opće poznatim faktorima rizika, uznapređovalom HIV bolešću i/ili izloženih dugotrajnoj kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji (CART). Učestalost ovih nuspojava nije poznata (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika zaraženih HIV-om koji u vrijeme početka kombinirane antiretrovirusne terapije (CART) imaju tešku imunodeficijenciju može doći od upalne reakcije na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. U okolnostima imunološke reaktivacije prijavljena je i pojava autoimunih poremećaja (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa); međutim, prijavljeno vrijeme do njihova nastupa je varijabilnije i mogu se pojaviti i više mjeseci nakon započinjanja liječenja (vidjeti dio 4.4).

### ***d. Pedijatrijska populacija***

Dostupni su ograničeni podaci o sigurnosti iz pedijatrijskog ispitivanja (NV20911, n=18) u kojem je u pedijatrijskih bolesnika u dobi od četiri mjeseca do šest godina ispitivana sigurnost primjene tvrdih kapsula sakvinavira (50 mg/kg dvaput na dan, ali ne više od 1000 mg dvaput na dan) u kombinaciji s niskom dozom oralne otopine ritonavira (3 mg/kg dvaput na dan za tjelesnu težinu od 5 do < 15 kg, 2,5 mg/kg za tjelesnu težinu od 15 do 40 kg i 100 mg dvaput na dan za tjelesnu težinu > 40 kg).

Četiri bolesnika u ispitivanju imala su pet štetnih događaja za koje se smatralo da su povezane sa studijskim lijekovima. Ti su događaji bili povraćanje (3 bolesnika), bol u abdomenu (1 bolesnik) i proljev (1 bolesnik). U tom ispitivanju nisu opaženi drugi štetni događaji.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Iskustvo s predoziranje sakvinavirom je ograničeno. Dok akutno i kronično predoziranje samim sakvinavirom nije dovelo do velikih komplikacija, u kombinaciji s drugim inhibitorima proteaze opaženi su simptomi i znakovi predoziranja poput opće slabosti, umora, proljeva, mučnine, povraćanja, opadanja kose, suhih usta, hiponatrijemije, gubitka tjelesne težine i ortostatske hipotenzije. Nema specifičnog antidota za predoziranje sakvinavirom. Liječenje predoziranja sakvinavirom treba obuhvatiti opće potporne mjere, uključujući nadzor vitalnih znakova i EKG-a te praćenje kliničkog statusa bolesnika. Ako je indicirano, može se razmotriti prevencija daljnje apsorpcije. Budući da se sakvinavir u velikoj mjeri veže za proteine plazme, mala je vjerojatnost da bi se dijalizom uklonile značajne količine djelatne tvari.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antivirusni lijekovi, ATK oznaka: J05A E01

**Mehanizam djelovanja:** HIV proteaza je neophodan virusni enzim, potreban za specifično cijepanje virusnih poliproteina gag i gag-pol. Sakvinavir selektivno inhibira HIV proteazu te tako sprječava stvaranje zrelih infektivnih virusnih čestica.

**Produljenje QT i PR-interval na elektrokardiogramu:** Učinci terapijskih (1000/100 mg dvaput na dan) i suprat terapijskih (1500/100 mg dvaput na dan) doza lijekova Invirase/ritonavir na QT-interval ispitani su u četverosmjerno ukriženom, dvoslijepom ispitivanju s kontrolom placeba i aktivne kontrole (moksifloksacin 400 mg) u zdravih dobrovoljaca oba spola u dobi od 18 do 55 godina (N=59). Trećeg dana doziranja provedeno je mjerenje EKG-a u trajanju od 20 sati. Treći dan odabran je za mjernu točku stoga što je toga dana u prethodnom 14-dnevnom farmakokinetičkom ispitivanju višestrukih doza zabilježena najveća farmakokinetička izloženost.

Trećega su dana prosječne vrijednosti  $C_{max}$  bile trostruko veće pri terapijskim, a četverostruko veće pri suprat terapijskim dozama u odnosu na prosječni  $C_{max}$  zabilježen u stanju dinamičke ravnoteže kod primjene terapijskih doza bolesnicima zaraženima HIV-om. Trećega je dana gornji jednostrani 95%-tni interval pouzdanosti najviše prosječne razlike u QTcS-intervalu (za studiju specifični QT-interval, korigiran prema srčanoj frekvenciji), korigiranom u odnosu na početno stanje prije prve doze, između skupina koje su primale djelatnu tvar odnosno placebo iznosio > 10 ms u obje skupine koje su primale Invirase uz potpurnu terapiju ritonavinom (vidjeti rezultate u Tablici 3). Iako se čini da je suprat terapijska doza lijekova Invirase/ritonavir imala veći učinak na QT-interval od terapijske doze lijekova Invirase/ritonavir, nije sigurno je li opažen najveći učinak obje doze. U skupini koja je primala terapijske doze 11% ispitanika imalo je QTcS-interval između 450 i 480 ms, a u skupini koja je primala suprat terapijske doze 18% ispitanika. U ispitivanju nije zabilježeno produljenje QT-interval > 500 ms kao niti torsade de pointes (vidjeti i dio 4.4).

Tablica 3: Najviše prosječne vrijednosti ddQTcS<sup>†</sup> (ms) za terapijsku dozu lijekova Invirase/ritonavir, suprat terapijsku dozu lijekova Invirase/ritonavir i aktivni kontrolni lijek moksifloksacin izmjerene 3. dana doziranja u zdravih dobrovoljaca u sveobuhvatnom ispitivanju QT-interval

Liječenje	Vrijeme nakon doziranja	Prosječna vrijednost ddQTcS	Standardna greška	Gornja granica 95%-tnog CI za ddQTcS
Invirase/ritonavir 1000/100 mg BID	12 sati	18,86	1,91	22,01
Invirase/ritonavir 1500/100 mg BID	20 sati	30,22	1,91	33,36
Moksifloksacin ^	4 sata	12,18	1,93	15,36

<sup>†</sup> dobivena razlika QTcS-interval, korigiranog u odnosu na početno stanje prije prve doze, između skupine koja je primala djelatnu tvar i skupine koja je primala placebo

^ doza od 400 mg primijenjena je samo 3. dana

Napomena: u ovom je ispitivanju QTcS za muškarce bio  $QT/RR^{0.319}$ , a za žene  $QT/RR^{0.337}$ , što je slično Fridericijinoj formuli za korekciju ( $QTcF=QT/RR^{0.333}$ ).

U ovom je ispitivanju trećeg dana opažen i PR-interval > 200 ms u 40% ispitanika koji su primali lijekove Invirase/ritonavir u dozi od 1000/100 mg dvaput na dan te u 47% ispitanika koji su te lijekove primali u dozi od 1500/100 mg dvaput na dan. PR-intervali > 200 ms opaženi su u 3% ispitanika u skupini koja je primala aktivni kontrolni lijek (moksifloksacin) te u 5% ispitanika u skupini koja je primala placebo. Najveće prosječne promjene PR-interval u odnosu na početne vrijednosti prije prve doze iznosile su 25 ms u skupini koja je primala Invirase uz potpurnu terapiju ritonavinom u dozi od 1000/100 mg dvaput na dan, a 34 ms u skupini koja je primala Invirase uz potpurnu terapiju ritonavinom u dozi od 1500/100 mg dvaput na dan (vidjeti i dio 4.4).



Slučajevi sinkope/presinkope nastupili su u većem postotku nego što se očekivalo i bili su češći kod liječenja sakvinaivrom (11 od 13). Klinički značaj tih nalaza iz ovog ispitivanja provedenog u zdravih dobrovoljaca za primjenu lijekova Invirase/ritonavir u bolesnika zaraženih HIV-om nije jasan, ali treba izbjegavati doze lijekova Invirase/ritonavir veće od 1000/100 mg dvaput na dan.

Učinak započinjanja liječenja lijekovima Invirase/ritonavir režimom doziranja od 500/100 mg dvaput na dan u kombinaciji s 2 NRTI-ja tijekom prvih 7 dana liječenja, nakon kojih slijedi 7 dana liječenja lijekovima Invirase/ritonavir u dozi od 1000/100 mg dvaput na dan u kombinaciji s 2 NRTI-ja, na QTc-interval, farmakokinetiku i virusno opterećenje ocijenjen je u 2-tjednom otvorenom opservacijskom ispitivanju u 23 prethodno neliječena bolesnika s HIV-1 infekcijom koji su započinjali liječenje lijekovima Invirase/ritonavir. EKG i farmakokinetički parametri prikupljeni su 3., 4., 7., 10. i 14. dan liječenja modificiranom terapijom lijekovima Invirase/ritonavir. Primarna varijabla ispitivanja bila je maksimalna promjena QTcF u odnosu na prosječnu uzastopnu početnu vrijednost prije doziranja ( $\Delta QTcF_{dense}$ ). U sveobuhvatnom ispitivanju QT-interval, modificirani režim liječenja lijekovima Invirase/ritonavir smanjio je nakon 3 dana srednju vrijednost maksimalnog  $\Delta QTcF_{dense}$  u prvome tjednu liječenja u usporedbi s istom vrijednošću u zdravih dobrovoljaca koji su primali standardni režim doziranja lijekova Invirase/ritonavir (Tablica 4), što je utvrđeno ukriženim ispitivanjem usporedbe u drugoj populaciji. U populaciji prethodno neliječenih bolesnika s HIV-1 infekcijom samo su 2/21 (9%) bolesnika tijekom svih dana ispitivanja imala maksimalnu promjenu QTcF u odnosu na prosječnu uzastopnu početnu vrijednost prije doziranja od  $\geq 30$  ms nakon primjene modificiranog režima doziranja lijekova Invirase/ritonavir; maksimalna srednja promjena QTcF u odnosu na prosječnu uzastopnu početnu vrijednost prije doziranja bila je  $< 10$  ms tijekom svih dana ispitivanja. Ti rezultati ukazuju na to da je uz modificirani režim liječenja lijekovima Invirase/ritonavir učinak na QTc smanjen, što je utvrđeno ukriženim ispitivanjem usporedbe u drugoj populaciji (Tablica 4). U ovome se ispitivanju udio bolesnika u kojih je prijavljeno produljenje PR-interval od  $> 200$  ms kretao u rasponu od 3/22 (14%) (3. dan) do 8/21 (38%) (14. dan).

Nakon primjene modificiranog režima doziranja lijekova Invirase/ritonavir, izloženost sakvinaivru tijekom prvih tjedan dana postigla je vršnu vrijednost 3. dana liječenja te je uz indukcijske učinke ritonavira pala na najnižu vrijednost 7. dana, dok su farmakokinetički parametri sakvinaivra 14. dana (nakon primjene punih doza lijekova Invirase/ritonavir u drugom tjednu liječenja) dosegli raspon srednjih vrijednosti zabilježen u prethodnim ispitivanjima za sakvinaivir u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s HIV-1 infekcijom (Tablica 9). U sveobuhvatnom ispitivanju QT-interval je 3. dana liječenja srednji  $C_{max}$  lijeka Invirase uz primjenu modificiranog režima doziranja lijekova Invirase/ritonavir bio približno 53-83% niži tijekom dana ispitivanja u bolesnika s HIV-1 infekcijom u odnosu na srednji  $C_{max}$  postignut u zdravih dobrovoljaca. Stalna smanjenja HIV-RNK primijećena su u svih prethodno neliječenih bolesnika koji su primali modificirani režim doziranja lijekova Invirase/ritonavir tijekom 2-tjednog razdoblja liječenja, što ukazuje na virusnu supresiju za vrijeme ispitivanja. Nije ispitivana dugoročna djelotvornost modificiranog režima doziranja.

Tablica 4: Sažetak elektrokardiografskih parametara nakon primjene modificiranog režima doziranja lijekova Invirase/ritonavir u prethodno neliječenih bolesnika s HIV-1 infekcijom koji započinju liječenje kombinacijom Invirase/ritonavir

Parametar	3. dan 500/100 mg (n=22)	4. dan 500/100 mg (n=21)	7. dan 500/100 mg (n=21)	10. dan 1000/100 mg (n=21)	14. dan 1000/100 mg (n=21)	Sveobuhvatno ispitivanje QT-interval 3. dan* (n=57)
Srednji maksimalni $\Delta\text{QTcF}_{\text{dense}}$ ms (SD)	3,26 ± 7,01	0,52 ± 9,25	7,13 ± 7,36	11,97 ± 11,55	7,48 ± 8,46	32,2 ± 13,4
Bolesnici s maksimalnim $\Delta\text{QTcF}_{\text{dense}} \geq 30$ ms (%)	0	0	0	2/21 (9%)	0	29/57 (51%)

\*Podaci iz prethodnog sveobuhvatnog ispitivanja QT-interval koje je provedeno u zdravih dobrovoljaca.

**Antivirusna aktivnost in vitro:** Sakvinavir pokazuje antivirusnu aktivnost protiv palete laboratorijskih sojeva i kliničkih izolata HIV-1, s tipičnim vrijednostima  $\text{EC}_{50}$  u rasponu od 1 do 10 nM, a  $\text{EC}_{90}$  od 5 do 50 nM, bez vidljive razlike između izolata virusnog podtipa B i virusa koji ne pripadaju podtipu B. Odgovarajuće vrijednosti  $\text{EC}_{50}$  prilagođene za serum (50% humani serum) kretale su se u rasponu od 25 do 250 nM. U kliničkim izolatima HIV-2 vrijednosti  $\text{EC}_{50}$  kretale su se u rasponu od 0,3 do 2,4 nM.

### Rezistencija

*Antivirusna aktivnost prema početnom genotipu i fenotipu:*

Genotipske i fenotipske kliničke značajke prema kojima se može predvidjeti klinička djelotvornost liječenja sakvinavirom uz potporu ritonavira utvrđene su pomoću retrospektivne analize kliničkih ispitivanja RESIST 1 i 2 kao i analize velike bolničke kohorte (Marcelin i sur. 2007).

Pokazalo se da je početni fenotip sakvinavira (pomak osjetljivosti u odnosu na referentne vrijednosti, metodom PhenoSense) pretkazatelj virološkog ishoda. Pad virološkog odgovora prvi put je uočen kad je faktor pomaka bio veći od 2,3; kad faktor pomaka premaši 12, više se ne opaža virološka korist.

Marcelin i suradnici (2007) su u 138 bolesnika koji prethodno nisu liječeni sakvinavirom ustanovili devet kodona proteaze (L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V i L90M) koji su povezani sa smanjenim virološkim odgovorom na sakvinavir/ritonavir (1000/100 mg dvaput na dan). Prisutnost tri ili više mutacija povezana je sa smanjenim odgovorom na sakvinavir/ritonavir. Veza između broja tih mutacija povezanih s otpornošću na sakvinavir i virološkog odgovora potvrđena je u neovisnom kliničkom ispitivanju (RESIST 1 i 2) koje je obuhvaćalo populaciju prethodno liječenih bolesnika, uključujući 54% bolesnika koji su prethodno primali sakvinavir ( $p=0,0133$ , vidjeti Tablicu 5). Mutacija G48V, koja je ranije *in vitro* prepoznata kao značajna mutacija povezana sa sakvinavirom, bila je na početku liječenja prisutna u virusu tri bolesnika, od kojih niti jedan nije odgovorio na liječenje.

Tablica 5: Virološki odgovor na sakvinavir/ritonavir prema broju početnih mutacija povezanih s otpornošću na sakvinavir

Broj mutacija povezanih s otpornošću na sakvinavir na početku ispitivanja*	Marcelin i sur. (2007) Prethodno neliječeni sakvinavirom		RESIST 1 & 2 Prethodno neliječeni/liječeni sakvinavirom	
	N=138	Promjena početne HIV-1 RNA u plazmi u tjednima 12-20	N=114	Promjena početne HIV-1 RNA u plazmi u tjednu 4
0	35	-2,24	2	-2,04
1	29	-1,88	3	-1,69
2	24	-1,43	14	-1,57
3	30	-0,52	28	-1,41
4	9	-0,18	40	-0,75
5	6	-0,11	17	-0,44
6	5	-0,30	9	0,08
7	0	-	1	0,24

\* Mutacije povezane sa sakvinavirom: L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V i L90M

#### ***Klinički rezultati ispitivanja s prethodno neliječenim i prethodno liječenim bolesnicima***

U ispitivanju MaxCmin1 uspoređena je sigurnost i djelotvornost mekih kapsula sakvinavira/ritonavira u dozi od 1000/100 mg dvaput na dan uz dva NRTI-ja/nenukleozidna inhibitora reverzne transkriptaze (NNRTI-ja) s indinavirom/ritonavirirom u dozi od 800/100 mg dvaput na dan plus dva NRTI-ja/NNRTI-ja u više od 300 ispitanika (neliječenih i liječenih inhibitorom proteaze). U usporedbi sa skupinom liječenom indinavirom i ritonavirirom, kombinacija sakvinavira i ritonavira pokazala je bolju virološku aktivnost kada se prelazak s propisane terapije smatrao izostankom virološkog odgovora.

U ispitivanju MaxCmin2 uspoređena je sigurnost i djelotvornost mekih kapsula sakvinavira/ritonavira u dozi od 1000/100 mg dvaput na dan uz dva NRTI-ja/NNRTI-ja s lopinavirom/ritonavirirom u dozi od 400/100 mg dvaput na dan uz dva NRTI-ja/NNRTI-ja u 324 ispitanika (neliječenih i liječenih inhibitorom proteaze). Nijedan ispitanik u skupini liječenoj lopinavirom/ritonavirirom nije bio izložen lopinaviru prije randomizacije, dok je 16 ispitanika u skupini liječenoj sakvinavirom/ritonavirirom već bilo izloženo sakvinaviru.

Tablica 6: Demografske karakteristike ispitanika u ispitivanjima MaxCmin1 i MaxCmin2<sup>†</sup>

	<b>MaxCmin1 Sakvinavir/ ritonavir (SQV/r) N=148</b>	<b>Indinavir/ ritonavir (IDV/r) N=158</b>	<b>MaxCmin2 Sakvinavir/ ritonavir (SQV/r) N=161</b>	<b>Lopinavir/ ritonavir (LPV/r) N=163</b>
Spol Muškarci	82%	74%	81%	76%
Rasa (Bijelci, Crnci, Azijati) %	86/9/1	82/12/4	75/19/1	74/19/2
Dob (medijan, godina)	39	40	40	40
Kategorija C (%) po CDC klasifikaciji	32%	28%	32%	31%
Prethodno neliječeni antiretroviroticima (%)	28%	22%	31%	34%
Prethodno neliječeni inhibitorima proteaze (%)	41%	38%	48%	48%
Medijan početne vrijednosti HIV-1 RNA, log <sub>10</sub> kopija/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)
Medijan početne vrijednosti broja CD4 <sup>+</sup> stanica, stanica/mm <sup>3</sup> (IQR)	272 (135-420)	280 (139-453)	241 (86-400)	239 (95-420)

<sup>†</sup> podaci iz izvješća o kliničkom ispitivanju

Tablica 7: Ishodi ispitivanja MaxCmin1 i MaxCmin2 u 48. tjednu<sup>†</sup>

Ishodi	MaxCmin1		MaxCmin2	
	SQV/r	IDV/r	SQV/r	LPV/r
Započeto propisano liječenje, n (%)	148 (94%)	158 (99%)	161 (94%)	163 (98%)
Prekinuto propisano liječenje, n (%)	40 (27%)	64 (41%)	48 (30%)	23 (14%)
	P=0,01		P=0,001	
Izostanak virološkog odgovora ITT/e* <sup>#</sup>	36/148 (24%)	41/158 (26%)	53/161 (33%)	29/163 (18%)
	P=0,76		P=0,002	
Udio bolesnika s količinom virusa < 50 kopija/ml u 48. tjednu, ITT/e <sup>#</sup>	97/144 (67%)	106/154 (69%)	90/158 (57%)	106/162 (65%)
	P >0,05 <sup>‡</sup>		P=0,12	
Udio bolesnika s količinom virusa < 50 kopija/ml u 48. tjednu, na liječenju	82/104 (79%)	73/93 (78%)	84/113 (74%)	97/138 (70%)
	P>0,05 <sup>‡</sup>		P=0,48	
Medijan povećanja broja CD4 stanica u 48. tjednu (stanica/mm <sup>3</sup> )	85	73	110	106

\* Za oba ispitivanja: u bolesnika koji su u ispitivanje ušli s količinom virusa < 200 kopija/ml, izostanak virološkog odgovora definira se kao  $\geq 200$  kopija/ml. MaxCmin1: za bolesnike koji su u ispitivanje ušli s količinom virusa  $\geq 200$  kopija/ml, izostanak virološkog odgovora definira se kao svako povećanje od  $\geq 0,5$  log i/ili količina virusa  $\geq 50\ 000$  kopija/ml u 4. tjednu,  $\geq 5000$  kopija/ml u 12. tjednu ili  $\geq 200$  kopija/ml u 24. tjednu ili kasnije. MaxCmin2: svako povećanje od  $\geq 0,5$  log pri određenom posjetu; smanjenje od  $\leq 0,5$  log ako je količina virusa  $\geq 200$  kopija/ml u 4. tjednu; smanjenje za  $\leq 1,0$  log od početne vrijednosti ako je količina virusa  $\geq 200$  kopija/ml u 12. tjednu ili količina virusa  $\geq 200$  kopija/ml u 24. tjednu.

<sup>#</sup> ITT/e = predviđeni za liječenje/izloženi

<sup>†</sup> podaci iz izvješća o kliničkom ispitivanju

<sup>‡</sup> podaci iz publikacije o MaxCmin1

### Klinički rezultati pedijatrijskih ispitivanja

Farmakokinetika, sigurnost i aktivnost sakvinavira ispitani su u otvorenom, multicentričnom ispitivanju provedenom na 18 djece u dobi od četiri mjeseca do manje od šest godina, kojima se sakvinavir (50 mg/kg dvaput na dan do doze za odrasle od 1000 mg dvaput na dan) davao u kombinaciji s oralnom otopinom ritonavira (3 mg/kg dvaput na dan za tjelesnu težinu od 5 do < 15 kg, 2,5 mg/kg dvaput na dan za tjelesnu težinu od 15 do 40 kg i 100 mg dvaput na dan za tjelesnu težinu >40 kg) i još  $\geq 2$  antiretrovirusna lijeka u osnovnoj terapiji. Dojenčad i mala djeca podijeljeni su u dvije skupine: skupina A "mlađa dobna skupina": četiri mjeseca do manje od dvije godine (n=5) i skupina B "starija dobna skupina": djeca u dobi od dvije godine do manje od šest godina (n=13).

U "starijoj dobnoj skupini" 11 od 13 bolesnika imalo je količinu virusa od < 400 kopija/ml u 48. tjednu. U istom je razdoblju 9 od 13 bolesnika imalo količinu virusa od < 50 kopija/ml. Broj CD4 limfocita (izražen kao prosječni postotak CD4 stanica) povećao se za prosječno 2,97% u istom 48-tjednom razdoblju. Opseg ispitivanja bio je premalen da bi se mogli donijeti zaključci o kliničkoj koristi.

### 5.2 Farmakokinetička svojstva

Sakvinavir se u osnovi potpuno metabolizira putem izoenzima CYP3A4. Ritonavir inhibira metabolizam sakvinavira, povećavajući na taj način razinu sakvinavira u plazmi („pojačavajući ga“).

**Apsorpcija:** U odraslih bolesnika zaraženih HIV-om Invirase u kombinaciji s ritonavirovom u dozi od 1000/100 mg dvaput na dan dovodi do sistemske izloženosti sakvinaviru tijekom 24 sata koja je slična ili veća od izloženosti postignute uz meke kapsule sakvinavira u dozi od 1200 mg triput na dan (vidjeti Tablicu 8). Farmakokinetika sakvinavira stabilna je tijekom dugotrajnog liječenja.

Tablica 8: Srednje vrijednosti (% CV) AUC,  $C_{max}$  i  $C_{min}$  sakvinavira u bolesnika nakon višekratne primjene lijeka Invirase, sakvinavir mekih kapsula, lijekova Invirase/ritonavir i mekih kapsula sakvinavira/ritonavira

Liječenje	N	AUC $\tau$ (ng·h/ml)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/ml) <sup>†</sup>	$C_{max}$ : (ng/ml)	$C_{min}$ (ng/ml)
Invirase (tvrda kapsula) 600 mg tid	10	866 (62)	2 598	197 (75)	75 (82)
Sakvinavir meka kapsula 1200 mg tid	31	7 249 (85)	21 747	2 181 (74)	216 (84)
Invirase (tableta) 1000 mg bid uz ritonavir 100 mg bid* (natašte)	22	10 320 (2 530-30 327)	20 640	1 509 (355-4 101)	313 (70-1 725) <sup>††</sup>
Invirase (tableta) 1000 mg bid uz ritonavir 100 mg bid* (obrok s visokim udjelom masnoće)	22	34 926 (11826-105 992)	69 852	5 208 (1 536- 14 369)	1 179 (334-5 176) <sup>††</sup>

$\tau$  = interval doziranja, tj. 8 sati za doziranje triput na dan i 12 sati za doziranje dvaput na dan

$C_{min}$  = izmjerena koncentracija u plazmi na kraju intervala doziranja

bid = dvaput na dan

tid = triput na dan

\* rezultati su izraženi kao geometrijska sredina (min - max)

<sup>†</sup> dobiven iz doziranja triput na dan ili dvaput na dan

<sup>††</sup> vrijednosti  $C_{trough}$

Prosječna apsolutna bioraspoloživost iznosila je 4% (CV 73%, raspon: 1% do 9%) u 8 zdravih dobrovoljaca koji su primili jednu dozu od 600 mg (3 x 200 mg tvrdih kapsula) lijeka Invirase nakon obilnog doručka. Smatra se da je niska bioraspoloživost uzrokovana kombinacijom nepotpune apsorpcije i ekstenzivnog metabolizma prvog prolaza. Pokazalo se da je pH želuca tek sporedna komponenta velikog povećanja bioraspoloživosti koje se opaža kod uzimanja lijeka s hranom. Apsolutna bioraspoloživost sakvinavira u kombiniranoj terapiji s ritonavirovom u ljudi nije utvrđena.

U kombinaciji s ritonavirovom bioekvivalencija Invirase tvrdih kapsula i filmom obloženih tableta dokazana je u uvjetima kada se lijek uzimao uz obrok.

U prethodno neliječenih bolesnika učinkovito je liječenje povezano s vrijednostima  $C_{min}$  od približno 50 ng/ml i AUC<sub>0-24</sub> od približno 20 000 ng·h/ml. U već liječenih bolesnika učinkovito je liječenje povezano s vrijednostima  $C_{min}$  od približno 100 ng/ml i AUC<sub>0-24</sub> od približno 20 000 ng·h/ml.

U prethodno neliječenih bolesnika s HIV-1 infekcijom koji započinju liječenje modificiranim režimom doziranja lijekova Invirase/ritonavir, u kojem se tijekom prvih 7 dana primjenjuje Invirase u dozi od 500 mg dvaput na dan uz ritonavir u dozi od 100 mg dvaput na dan, a zatim se tijekom sljedećih 7 dana doza povećava na 1000 mg lijeka Invirase dvaput na dan uz ritonavir u dozi od 100 mg dvaput na dan, razine sustavne izloženosti sakvinaviru općenito su se dostigle ili nadmašile raspon vrijednosti u stanju dinamičke ravnoteže zabilježen u prethodnim ispitivanjima u kojima se primjenjivao standardni režim doziranja lijekova Invirase/ritonavir od 1000 mg/100 mg dvaput na dan tijekom svih dana ispitivanja (vidjeti Tablice 9 i 8).

Tablica 9: Srednje vrijednosti (CV%) farmakokinetičkih parametara nakon primjene modificiranog režima doziranja lijekova Invirase/ritonavir u prethodno neliječenih bolesnika s HIV-1 infekcijom koji započinju liječenje kombinacijom Invirase/ritonavir

Parametar	3. dan 500/100 mg (n=22)	4. dan 500/100 mg (n=21)	7. dan 500/100 mg (n=21)	10. dan 1000/100 mg (n=21)	14. dan 1000/100 mg (n=21)
AUC <sub>0-12</sub> (ng*h/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)

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je sakvinavir supstrat P-glikoproteina (P-gp).

**Utjecaj hrane:** u ukriženom su ispitivanju 22 bolesnika zaražena HIV-om liječena lijekovima Invirase/ritonavir u dozi od 1000 mg/100 mg dvaput na dan te su primili tri uzastopne doze natašte ili nakon visokokaloričnog obroka s visokim udjelom masnoća (46 g masti, 1091 kcal). Vrijednosti AUC<sub>0-12</sub>, C<sub>max</sub> i C<sub>trough</sub> sakvinavira primijenjenoga natašte bile su oko 70% manje od vrijednosti nakon primjene uz obrok s visokim udjelom masnoća. Svi osim jednog bolesnika su nakon uzimanja lijeka natašte dostigli C<sub>trough</sub> sakvinavira iznad terapijskog praga (100 ng/ml). Nije bilo klinički značajnih razlika u farmakokinetičkom profilu ritonavira primijenjenoga natašte u odnosu na primjenu s hranom, ali je C<sub>trough</sub> ritonavira bio manji nakon uzimanja lijeka natašte u usporedbi s primjenom uz obrok (geometrijska sredina 245 naprama 348 ng/ml). Invirase/ritonavir treba primijeniti uz obrok ili nakon njega.

**Distribucija u odraslih:** Sakvinavir se u velikoj mjeri raspodjeljuje u tkiva. Prosječan volumen raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primjene 12 mg sakvinavira iznosio je 700 l (CV 39%). Dokazano je da se približno 97% sakvinavira veže na proteine plazme u količini do 30 µg/ml. U dva bolesnika koja su primala Invirase u dozi od 600 mg triput na dan koncentracije sakvinavira u cerebrospinalnoj tekućini bile su zanemarive u odnosu na koncentracije iz odgovarajućih uzoraka plazme.

#### ***Biotransformacija i eliminacija u odraslih:***

Ispitivanja *in vitro* u kojima su korišteni ljudski jetreni mikrosomi pokazala su da je metabolizam sakvinavira posredovan citokromom P450, pri čemu je specifičan izoenzim CYP3A4 odgovoran za više od 90% metabolizma u jetri. Ispitivanja *in vitro* pokazuju da se sakvinavir brzo metabolizira u niz monohidroksiliranih i dihidroksiliranih neaktivnih spojeva. U ispitivanju masene bilance u kojem je korišteno 600 mg <sup>14</sup>C-sakvinavira (n = 8), 88% peroralno primijenjene radioaktivnosti ponovno je detektirano u fecesu, a 1% u urinu u roku od četiri dana nakon doziranja. U još četiri bolesnika kojima je intravenski primijenjena doza od 10,5 mg <sup>14</sup>C-sakvinavira, 81% intravenski primijenjene radioaktivnosti ponovno je detektirano u fecesu, a 3% u urinu u roku od četiri dana nakon primjene. Nakon peroralne je primjene 13% sakvinavira u cirkulaciji bilo prisutno u plazmi u obliku nepromijenjenog spoja, a ostatak u obliku metabolita. Nakon intravenske se primjene 66% sakvinavira u cirkulaciji nalazilo u obliku nepromijenjenog spoja, a ostatak u obliku metabolita, što upućuje na to da sakvinavir podliježe ekstenzivnom metabolizmu prvog prolaza. Pokusi *in vitro* pokazali su da je metabolizam sakvinavira u jetri moguće zasititi pri koncentracijama višima od 2 µg/ml. Sistemska klirens sakvinavira je visok: 1,14 l/h/kg (CV 12%), malo veći od protoka plazme kroz jetru, te konstantan nakon intravenskih doza od 6, 36 i 72 mg. Prosječno vrijeme zaostajanja sakvinavira iznosi 7 sati (n=8).

#### ***Posebne populacije***

**Utjecaj spola na liječenje lijekovima Invirase/ritonavir:** Razlika s obzirom na spol opažena je u žena koje su pokazale veću izloženost sakvinaviru od muškaraca (AUC prosječno 56% viši, a C<sub>max</sub> prosječno 26% viši) u ispitivanju bioekvivalencije u kojemu su uspoređene Invirase 500 mg filmom

obložene tablete s Invirase 200 mg tvrdim kapsulama, oboje u kombinaciji s ritonaviro. Nije bilo dokaza da dob i tjelesna masa u ovom ispitivanju objašnjavaju razlike s obzirom na spol. Ograničeni podaci iz kontroliranih kliničkih ispitivanja s odobrenim režimom doziranja ne upućuju na veće razlike u djelotvornosti i sigurnosnom profilu između muškaraca i žena.

**Bolesnici s oštećenom jetrenom funkcijom:** Utjecaj oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku sakvinavira/ritonavira u stanju dinamičke ravnoteže (1000 mg/100 mg dvaput na dan tijekom 14 dana) ispitan je u sedam bolesnika zaraženih HIV-om s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child Pugh stadij B, 7 do 9 bodova). Ispitivanje je imalo i kontrolnu skupinu od 7 bolesnika zaraženih HIV-om s normalnom jetrenom funkcijom, koji su se s bolesnicima s oštećenjem jetrene funkcije slagali po dobi, spolu, tjelesnoj masi i uporabi duhanskih proizvoda. U bolesnika zaraženih HIV-om s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije prosječne vrijednosti (% koeficijenta varijacije u zagradi)  $AUC_{0-12}$  sakvinavira iznosile su 24,3 (102%)  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ , a  $C_{\text{max}}$  3,6 (83%)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Odgovarajuće vrijednosti u kontrolnoj skupini bile su 28,5 (71%)  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$  i 4,3 (68%)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Omjer geometrijske sredine (omjer farmakokinetičkih parametara između bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije i bolesnika s normalnom jetrenom funkcijom) (interval pouzdanosti 90%) bio je 0,7 (0,3 do 1,6) i za  $AUC_{0-12}$  i za  $C_{\text{max}}$ , što ukazuje na približno 30% manju farmakokinetičku izloženost u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Rezultati se temelje na ukupnim koncentracijama sakvinavira (vezanog za proteine i slobodnog). Koncentracije slobodnog sakvinavira u stanju dinamičke ravnoteže nisu ispitivane. Na temelju ograničenih podataka čini se da nije opravdana prilagodba doze u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Zbog veće varijabilnosti izloženosti u ovoj populaciji bolesnika preporučuje se poman nadzor sigurnosti primjene (uključujući znakove srčane aritmije) i virološkog odgovora (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

**Pedijatrijski bolesnici:** Informacije o farmakokinetici u stanju dinamičke ravnoteže u pedijatrijskih bolesnika zaraženih HIV-om dostupne su iz ispitivanja NV20911. U tom je ispitivanju bilo pet bolesnika u dobi < 2 godine te 13 u dobi od 2 do < 6 godina, koji su primali 50 mg/kg sakvinavira dvaput na dan (ali ne više od 1000 mg dvaput na dan), pojačanog ritonaviro u dozi od 3 mg/kg za bolesnike tjelesne težine od 5 do <15 kg ili 2,5 mg/kg za bolesnike tjelesne težine od 15 do 40 kg (ali ne više od 100 mg dvaput na dan). Šesnaestoro od 18 djece nije moglo progutati lijek Invirase tvrde kapsule te su lijek uzimali tako da se kapsula otvorila i sadržaj pomiješao s različitim otopinama. Farmakokinetički parametri izloženosti za „stariju dobnu skupinu“ prikazani su u Tablici 10. Rezultati za „mlađu dobnu skupinu“ nisu prikazani jer su podaci ograničeni uslijed male veličine skupine.

Tablica 10: Farmakokinetički parametri sakvinavira u stanju dinamičke ravnoteže u pedijatrijskih bolesnika zaraženih HIV-om

			Srednja vrijednost $\pm$ standardna devijacija farmakokinetičkih parametara* sakvinavira (%CV)		
Ispitivanje	Dobna skupina (godine)	N	$AUC_{0-12h}$ (ng·h/mL)	$C_{\text{trough}}$ (ng/mL)	$C_{\text{max}}$ (ng/mL)
NV20911	2 do < 6 godina	13	38000 $\pm$ 18100 (48%)	1860 $\pm$ 1060 (57%)	5570 $\pm$ 2780 (50%)

\* Svi su parametri normalizirani na dozu od 50 mg/kg

Izloženosti sakvinaviru u stanju dinamičke ravnoteže primijećene u ispitivanjima s pedijatrijskim bolesnicima bile su značajno više od onih na koje ukazuju podaci iz prethodnih ispitivanja u kojima je primijećeno produljenje QTc i PR-intervalu ovisno o dozi i izloženosti (vidjeti dio 4.4).

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

**Akutna i kronična toksičnost:** Sakvinavir se dobro podnosio u istraživanjima akutne i kronične toksičnosti pri oralnoj primjeni na miševima, štakorima, psima i marmoset majmunima.



**Mutagenost:** Istraživanja mutagenosti i genotoksičnosti, s ili bez metaboličke aktivacije, prema potrebi, pokazala su da sakvinavir *in vitro* ne djeluje mutageno ni na bakterijske (Ames test) ni na stanice sisavaca (HPRT test na stanicama pluća kineskog hrčka V79). Sakvinavir ne uzrokuje oštećenje kromosoma *in vivo* u mikronukleusnom testu na miševima niti *in vitro* u ljudskim limfocitima periferne krvi i ne uzrokuje primarno oštećenje DNA *in vitro* u testu nepredviđene sinteze DNA.

**Kancerogenost:** Davanje sakvinavirmesilata štakorima i miševima u razdoblju od 96 do 104 tjedna nije pružilo dokaze o kancerogenom djelovanju. Izloženost u plazmi (vrijednosti AUC) u štakora (maksimalna doza 1000 mg/kg/dan) i miševa (maksimalna doza 2500 mg/kg/dan) bila je manja od očekivane izloženosti u plazmi koja se postiže u ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi lijeka Invirase pojačanog ritonaviroom.

**Reproduktivna toksičnost:** Nije bilo utjecaja na plodnost, perinatalni i postnatalni razvoj i nisu opaženi embriotoksični/teratogeni učinci u štakora i zečeva pri izloženosti u plazmi manjoj od one koja se postiže u ljudi pri preporučenoj dozi lijeka Invirase pojačanog ritonaviroom. Ispitivanja raspodjele na navedenim vrstama pokazala su da je razina prijenosa sakvinavira kroz posteljicu niska (manje od 5% koncentracije u majčinoj plazmi).

**Sigurnosna farmakologija:** prolaz kroz kalijeve kanale (hERG) kloniranih stanica ljudskog srca *in vitro* inhibiran je za 75% pri 30 $\mu$ mol sakvinavira. Sakvinavir je inhibirao i prolaz kroz hERG i prolaz kroz Ca<sup>++</sup> kanal tipa L, uz vrijednosti IC<sub>50</sub> od 4,7 odnosno 6,3  $\mu$ mol. U istraživanju raspodjele u miokardu u štakora opažena je gotovo dvostruka akumulacija sakvinavira u srcu u odnosu na plazmu nakon istodobne primjene sakvinavira i ritonavira. Klinički značaj tih pretkliničkih rezultata nije poznat, no pri kombiniranom liječenju sakvinaviroom i ritonaviroom u ljudi opaženi su poremećaji srčane provodljivosti i repolarizacije (vidjeti dio 4.4 i 5.1).

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

*Jezgra tablete:*

celuloza, mikrokristalična,  
karmelozanatrij, umrežena,  
povidon,  
laktoza hidrat,  
magnezijev stearat.

*Ovojnica tablete:*

hipromeloza,  
titanijev dioksid (E171),  
talk,  
glicerol triacetat,  
željezov oksid žuti i crveni (E172).

### 6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3 Rok valjanosti

3 godine.

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Plastične boce (HDPE) koje sadrže 120 tableta.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

### **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/96/026/002

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 4. listopada 1996.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 4. listopada 2006.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2)

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**TEKST NA KUTIJI LIJEKA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Invirase 500 mg filmom obložene tablete  
sakvinavir

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg sakvinavira u obliku sakvinavirmesilata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži 38,5 mg laktoze (hidrata), bojila (titanijev dioksid E171, željezov oksid E172) i druge sastojke. Za dodatne informacije pročitati uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

120 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za primjenu kroz usta  
Filmom obložene tablete treba progutati cijele  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/96/026/002

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

invirase 500 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**TEKST NA NALJEPNICI BOCE**

**1. NAZIV LIJEKA**

Invirase 500 mg filmom obložene tablete  
sakvinavir

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg sakvinavira u obliku sakvinavirmesilata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži 38,5 mg laktoze (hidrata), bojila (titanijev dioksid E171, željezov oksid E172) i druge sastojke. Za dodatne informacije pročitati uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

120 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za primjenu kroz usta  
Filmom obložene tablete treba progutati cijele  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/96/026/002

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Nije primjenjivo

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

Nije primjenjivo

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Invirase 500 mg filmom obložene tablete sakvinavir

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Invirase i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Invirase
3. Kako uzimati Invirase
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Invirase
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Invirase i za što se koristi**

Invirase sadrži djelatnu tvar sakvinavir koji je antivirusni lijek. Pripada skupini lijekova koji se zovu inhibitori proteaze. Namijenjen je za liječenje zaraze virusom humane imunodeficijencije (HIV).

Invirase se koristi u osoba zaraženih virusom HIV 1. Invirase se propisuje za primjenu u kombinaciji s ritonavirovom (Norvir) i drugim antiretrovirusnim lijekovima.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Invirase**

##### **Nemojte uzimati Invirase:**

- ako ste alergični na sakvinavir, ritonavir ili neki drugi sastojak (vidjeti odlomak “Invirase sadrži laktozu” u nastavku ovoga dijela i odlomak “Što Invirase sadrži” u dijelu 6.)
- ako imate bilo kakve srčane tegobe koje se vide na elektrokardiogramu (EKG, električni zapis rada srca) – možda ste se rodili s time
- ako imate jako usporene otkucaje srca (bradikardija)
- ako imate slabo srce (zatajivanje srca)
- ako imate nepravilne otkucaje srca (aritmije) u povijesti bolesti
- ako imate neravnotežu soli u krvi, osobito nisku razinu kalija u krvi (hipokalijemija) koju trenutno ne liječite
- ako imate teške tegobe s jetrom, poput žutice, hepatitisa ili zatajenja jetre – kod njih dolazi do nakupljanja tekućine u trbuhu, smetenosti ili krvarenja iz vena jednjaka (cjevčice koja vodi od usta do želuca)
- ako ste nedavno uzimali lijek za liječenje HIV-a rilpivirin

Nemojte uzimati Invirase ako se nešto od navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurno, razgovarajte s liječnikom ili ljekarnikom prije nego počnete uzimati Invirase.

##### **Nemojte uzimati Invirase ako uzimate neki od sljedećih lijekova:**

**Bilo koji lijek koji može promijeniti srčani ritam, poput:**

- nekih lijekova za liječenje HIV infekcije, poput atazanavira, lopinavira, rilpivirina
- nekih lijekove za liječenje srčanih bolesti – amiodarona, bepridila, dizopiramida, dofetilida, flekainida, hidrokinidina, ibutilida, lidokaina, propafenona, kinidina, sotalola

- nekih lijekova za liječenje depresije – amitriptilina, imipramina, trazodona, maprotilina
- lijekova koji se koriste za liječenje teških psihičkih poremećaja – poput klozapina, haloperidola, mesoridazina, fenotiazina, sertindola, sultoprida, tioridazina, ziprazidona
- nekih lijekova za liječenje infekcija – poput klaritromicina, dapsona, eritromicina, halofantrina, pentamidina, sparfloksacina
- nekih snažnih lijekova protiv bolova (narkotika) – poput alfentanila, fentanila, metadona
- lijekova za liječenje erekcijske disfunkcije – sildenafil, vardenafila, tadalafil
- nekih lijekova koji se mogu koristiti za različita stanja: cisaprid, difemanil, mizolastin, kinin, vinkamin
- nekih lijekova koji se koriste za sprječavanje odbacivanja novih organa nakon operacije presađivanja, poput takrolimusa
- nekih lijekova koji se koriste za liječenje simptoma benigne hiperplazije prostate (povećane prostate), poput alfuzozina
- nekih lijekova koji se često koriste za liječenje simptoma alergije, poput terfenadina i astemizola
- nekih lijekova za teške psihičke poremećaje, poput pimozida
- nekih lijekova (takozvanih inhibitora tirozin kinaze) koji se koriste za liječenje različitih vrsta raka, poput dasatiniba i sunitiniba

Bilo koji od sljedećih lijekova:

- ergot alkaloida – koriste se za liječenje migrenskih napadaja
- triazolam i midazolam (primijenjeni kroz usta) – koriste se kao pomoć kod tegoba sa spavanjem ili za ublažavanje tjeskobe
- rifampicin – koristi se za sprečavanje ili liječenje tuberkuloze
- simvastatin i lovastatin – koriste se za snižavanje kolesterola u krvi
- kvetiapin – koristi se za liječenje shizofrenije, bipolarnog poremećaja i velikog depresivnog poremećaja
- lurasidon – koristi se za liječenje shizofrenije

Nemojte uzimati Invirase ni s jednim drugim lijekom ako o tome prethodno niste razgovarali sa svojim liječnikom. Gore navedeni lijekovi mogu uzrokovati ozbiljne nuspojave ako ih uzimate zajedno s lijekom Invirase.

Nemojte uzimati Invirase ako se nešto od navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurno, razgovarajte s liječnikom ili ljekarnikom prije nego počnete uzimati Invirase.

### **Upozorenja i mjere opreza**

Morate znati da lijekovi Invirase/ritonavir neće potpuno izliječiti HIV infekciju te se i dalje mogu javljati infekcije ili druge bolesti povezane s HIV bolešću. Stoga, dok uzimate Invirase/ritonavir, morate ostati pod nadzorom liječnika.

Trenutno su dostupni tek ograničeni podaci o primjeni lijekova Invirase/ritonavir u djece mlađe od 18 i odraslih starijih od 60 godina.

### **Poremećaji srčanog ritma (aritmije)**

Invirase može promijeniti način na koji srce kuca, što može biti veoma ozbiljno. Ta se pojava javlja osobito u osoba ženskog spola ili starije dobi.

- Ako uzimate neki lijek koji snižava razinu kalija u krvi, porazgovarajte sa svojim liječnikom prije uzimanja lijeka Invirase.
- **Osjetite li tijekom liječenja palpitacije ili nepravilno kucanje srca, odmah se javite svom liječniku.** Liječnik će možda htjeti napraviti EKG da provjeri Vaše otkucaje srca.

### **Druga medicinska stanja**

Postoje neka medicinska stanja koja možda imate ili ste ih imali, a koja zahtijevaju poseban oprez prije ili tijekom uzimanja lijekova Invirase/ritonavir.

Stoga prije uzimanja ovog lijeka morate reći liječniku ako imate proljev ili alergije (vidjeti dio 4) ili ne podnosite neke šećere (vidjeti odlomak "Invirase sadrži laktozu").

**Bolest bubrega:** Posavjetujte se s liječnikom ako ste imali bolest bubrega.

**Bolest jetre:** Porazgovarajte s liječnikom ako ste imali bolest jetre. Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C koji se liječe antiretrovirusnim lijekovima izloženi su povećanom riziku za razvoj ozbiljnih jetrenih nuspojava s mogućim smrtnim ishodom te će im možda trebati provoditi krvne pretrage radi kontrole jetrene funkcije.

**Infekcija:** U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom (AIDS) koji su već imali oportunističke infekcije, znakovi i simptomi upale iz prijašnjih infekcija mogu nastupiti ubrzo nakon početka anti-HIV liječenja. Smatra se da su ti simptomi posljedica poboljšanog imunološkog odgovora kojim se tijelo bori protiv infekcija koje su možda bile prisutne bez vidljivih simptoma. Primijetite li simptome infekcije, odmah obavijestite svog liječnika (vidjeti dio 4).

Osim oportunističkih infekcija, nakon što započnete uzimati lijekove za liječenje HIV infekcije mogu se javiti i autoimuni poremećaji (stanja do kojih dolazi kada imunološki sustav napada zdravo tkivo u tijelu). Autoimuni poremećaji mogu se pojaviti više mjeseci nakon započinjanja liječenja. Primijetite li bilo koje simptome infekcije ili druge simptome poput mišićne slabosti, slabosti koja počinje u šakama i stopalima i penje se prema trupu, lupanje srca, drhtanje ili pretjeranu aktivnost, odmah o tome obavijestite svog liječnika i zatražite potrebno liječenje.

**Tegobe s kostima:** U nekih bolesnika koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju može se razviti bolest kostiju koja se zove osteonekroza (propadanje koštanog tkiva zbog prestanka opskrbe kosti krvlju). Duljina trajanja kombiniranog antiretrovirusnog liječenja, uzimanje kortikosteroida, konzumiranje alkohola, jaka imunosupresija, veći indeks tjelesne mase mogu, između ostalog, biti neki od brojnih rizičnih čimbenika za razvoj ove bolesti. Znakovi osteonekroze su ukočenost zglobova, bolovi u zglobovima (osobito u kuku, koljenu i ramenu) i poteškoće pri kretanju. Ako opazite neki od tih simptoma, obavijestite svog liječnika.

### **Drugi lijekovi i Invirase**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Invirase/ritonavir *mogu se uzimati* s nizom drugih lijekova koji se uobičajeno koriste za liječenje HIV infekcije.

Postoje neki lijekovi koji se ne smiju uzimati s lijekovima Invirase/ritonavir (vidjeti odlomak "Nemojte uzimati Invirase ako uzimate neki od sljedećih lijekova:" gore). Postoje i neki lijekovi zbog kojih *se mora smanjiti doza* tih lijekova ili lijeka Invirase ili ritonavira (vidjeti odlomak „Lijekovi koji mogu uzajamno djelovati sa sakvinavirom ili ritonavirirom uključuju:“ u nastavku). Upitajte svog liječnika ili ljekarnika za više informacija o uzimanju lijekova Invirase/ritonavir s drugim lijekovima.

Lijekovi koji mogu uzajamno djelovati sa sakvinavirom ili ritonavirirom uključuju:

- druge lijekove koji djeluju protiv virusa HIV, poput nefinavira, indinavira, nevirapina, delavirdina, efavirenza, maraviroka, kobicistata
- neke lijekove koji djeluju na imunološki sustav, poput ciklosporina, sirolimusa (rapamicina), takrolimusa
- različite steroide, poput deksametazona, etinilestradiola, flutikazona
- neke lijekove za liječenje srčanih bolesti, poput blokatora kalcijevih kanala, kinidina, digoksina
- lijekove za sniženje razine kolesterola u krvi, poput statina
- antimikotike – ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, mikonazol
- antikonvulzive, poput fenobarbitala, fenitoina, karbamazepina
- lijekove za smirenje, poput midazolama primijenjena injekcijom
- neke antibiotike, poput kinupristina/dalfopristina, rifabutina, fusidatne kiseline

- lijekove za liječenje depresije, poput nefazodona, tricikličkih antidepresiva
- lijekove za sprečavanje zgrušavanja krvi – varfarin
- biljne pripravke koji sadrže gospinu travu ili kapsule češnjaka
- neke lijekove za liječenje bolesti povezanih s kiselinom u želucu, poput omeprazola ili drugih inhibitora protonske pumpe)
- lijekove za liječenje astme ili drugih prsnih bolesti, primjerice kronične opstruktivne bolesti pluća (KOBP), poput salmeterola
- lijekove za giht, poput kolhicina
- lijekove za liječenje visokoga krvnog tlaka u plućnim arterijama (bolest poznata pod nazivom plućna arterijska hipertenzija), poput bosentana

Stoga ne smijete uzimati Invirase/ritonavir s drugim lijekovima bez suglasnosti Vašeg liječnika.

Ako uzimate neki oralni kontraceptiv za zaštitu od trudnoće, morate koristiti dodatnu ili drugu metodu kontracepcije jer ritonavir može umanjiti djelotvornost oralnih kontraceptiva.

### **Invirase s hranom i pićem**

Invirase se mora uzimati zajedno s ritonavikom, uz obrok ili nakon njega.

### **Trudnoća i dojenje**

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek. Recite liječniku ako ste trudni ili planirate trudnoću. Ovaj lijek se u trudnoći smije uzimati samo nakon savjetovanja s liječnikom.

Dojenje *se ne preporučuje* u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, *trebali biste o tome razgovarati* sa svojim liječnikom *što je prije moguće*.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nije ispitan utjecaj lijeka Invirase na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Međutim, tijekom liječenja lijekom Invirase prijavljeni su omaglica, umor i vidne smetnje. Nemojte voziti ni raditi na stroju ako osjetite te simptome.

### **Invirase sadrži laktozu**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 38,5 mg laktoze hidrata. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, savjetujte se s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

## **3. Kako uzimati Invirase**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Invirase dolazi u obliku filmom obloženih tableta od 500 mg. Liječnik će Vam propisati Invirase u kombinaciji s lijekom Norvir (ritonavir) i drugim lijekovima za liječenje HIV infekcije.

### **Kako uzimati lijek**

- Uzmite Invirase u isto vrijeme kad i kapsule ritonavira (Norvir).
- Uzmite Invirase filmom obložene tablete uz obrok ili nakon njega.
- Kapsule progutajte cijele, s vodom.

## Koliko lijeka uzeti

### Standardna doza

- Uzmite dvije Invirase filmom obložene tablete od 500 mg dvaput na dan.
- Uzmite jednu kapsulu ritonavira (Norvir) od 100 mg dvaput na dan.

### Ako ranije niste uzimali druge lijekove za liječenje HIV infekcije ili sada prvi puta uzimate ritonavir (Norvir)

Morate u prvih tjedan dana uzimati smanjenu dozu lijeka Invirase.

1. tjedan:

- Uzmite jednu Invirase filmom obloženu tabletu od 500 mg dvaput na dan.
- Uzmite jednu kapsulu ritonavira (Norvir) od 100 mg dvaput na dan.

2. tjedan pa nadalje:

- Nastavite uzimati standardnu dozu.

### Ako uzmete više Invirase kapsula nego što ste trebali

Ako ste uzeli veću dozu lijekova Invirase/ritonavir od propisane, morate se javiti svom liječniku ili ljekarniku.

### Ako ste zaboravili uzeti Invirase

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili pojedinačnu propuštenu dozu. Zaboravite li uzeti jednu dozu, uzmite je čim se sjetite, s hranom. Zatim nastavite prema redovitom rasporedu, kako je propisano. Nemojte sami mijenjati propisanu dozu.

### Ako prestanete uzimati Invirase

Nastavite uzimati ovaj lijek sve dok Vam liječnik ne kaže drugačije.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

## 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Tjelesna težina i razina lipida i glukoze u krvi mogu se povećati tijekom terapije HIV-a.

To je djelomično povezano s poboljšanjem zdravlja i životnog stila, a u slučaju lipida u krvi ponekad s lijekovima za HIV. Vaš liječnik će provjeriti ove promjene.

U liječenju HIV infekcije nije uvijek moguće razlikovati neželjene učinke lijeka Invirase ili nekog drugog lijeka koji istodobno uzimate od komplikacija same infekcije. Stoga je vrlo važno da liječnika obavijestite o svim promjenama svog stanja.

Najčešće prijavljene (*u više od deset na stotinu osoba*) nuspojave sakvinavira koji se uzima s ritonavinom odnose se na probavni sustav, a najčešće su: mučnina, proljev, umor, povraćanje, vjetrovi i bol u truhu. Vrlo su često prijavljene i promjene u laboratorijskim pokazateljima (npr. pretragama krvi ili mokraće).

Ostale prijavljene nuspojave (*u više od jedne na sto, ali manje od jedne na deset osoba*) koje se mogu javiti su: osip, svrbež, ekcem i suha koža, opadanje kose, suhoća usta, glavobolja, periferna neuropatija (poremećaj u živcima stopala i šaka koji se javlja kao utrnulost, trnci i žmarci, probadajuća bol ili žarenje), slabost, omaglica, poteškoće s libidom, promjena okusa, vrijedovi u ustima, suhe usne, osjećaj nelagode u truhu, probavne tegobe, gubitak tjelesne težine, zatvor, pojačan tek, grčevi u mišićima i nedostatak zraka.

Ostale, manje često prijavljene nuspojave (*u više od jedne na tisuću, ali manje od jedne na sto osoba*) uključuju: smanjen tek, vidne smetnje, upalu jetre, napadaje, alergijske reakcije, mjehuriće na koži,



pospanost, poremećaj bubrežne funkcije, upalu gušterače, žutu boju kože ili bjeloočnica uzrokovanu jetrenim tegobama i Stevens-Johnsonov sindrom (ozbiljnu bolest kod koje dolazi da nastanka mjehurića na koži, očima, ustima i genitalijama).

Tijekom liječenja ovim lijekom ili nekim drugim inhibitorom proteaze u bolesnika s hemofilijom tipa A i B prijavljeno je pojačano krvarenje. Dogodi li se to Vama, odmah potražite savjet liječnika.

Prijavljena je i bol, osjetljivost ili slabost u mišićima, osobito kod primjene kombinirane antiretrovirusne terapije koja obuhvaća i inhibitore proteaze i analoge nukleozida. U rijetkim slučajevima ti su se mišićni poremećaji pokazali ozbiljnima (rabdomioliza).

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V\\*](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Invirase**

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kutiji iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Invirase ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći će u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakovanja i druge informacije**

### **Što Invirase sadrži**

- Djelatna tvar je sakvinavir. Jedna Invirase filmom obložena tableta sadrži 500 mg sakvinavira u obliku sakvinavirmesilata.
- Drugi sastojci (pomoćne tvari) su mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, povidon, 38,5 mg laktoze (hidrat), magnezijev stearat, hipromeloza, titanijev dioksid (E171), talk, glicerol triacetat, žuti željezov oksid (E172) i crveni željezov oksid (E172) (pogledajte dio 2 “Invirase sadrži laktozu”).

### **Kako Invirase izgleda i sadržaj pakiranja**

Invirase 500 mg filmom obložene tablete su svjetlonarančaste do sivkaste ili smečkasto-narančaste tablete ovalnog oblika, s oznakom “SQV 500” na jednoj i “ROCHE” na drugoj strani. Jedna plastična (HDPE) boca sadrži 120 tableta.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

#### **Nositelj odobrenja**

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

**Proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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

**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

**Ísland**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 – 6 7039831

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Drugi izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.