

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

INVIRASE 500 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy filmtabletta 500 mg szakinavirnak megfelelő szakinavir-mezilátot tartalmaz.

Ismert hatású segédanyag: 38,5 vízmentes laktóz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Világos narancssárga, szürkés, vagy barnás narancssárga színű, ovális-hengeres, bikonvex alakú filmtabletta, „SQV 500”jelzéssel az egyik oldalon és „ROCHE”jelzéssel a másikon.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Invirase HIV-1 fertőzött felnőtt betegek kezelésére javallott. Az Invirase csak ritonavirrel vagy más antiretrovirális szerekkel kombinációban adható (lásd 4.2 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az Invirase terápiát HIV-fertőzés kezelésében jártas orvosnak kell megkezdenie.

Ritonavirrel kombinálva

Az Invirase ajánlott adagja 1000 mg (2 x 500 mg filmtabletta) naponta kétszer, 100 mg naponta kétszer adott ritonavirrel és egyéb retrovírusellenes szerekkel kombinálva. Invirase/ritonavir-kezelést kezdő, korábban kezelésben nem részesült betegeknél a kezelés első 7 napjában az Invirase javasolt kezdő adagja naponta kétszer 500 mg (1 x 500 mg filmtabletta), naponta kétszer 100 mg ritonavirrel, egyéb retrovírusellenes szerekkel kombinálva (lásd INVIRASE 500 mg filmtabletta alkalmazási előírását). Hét nap után az Invirase javasolt kezdő adagja naponta kétszer 1000 mg, naponta kétszer 100 mg ritonavirrel és egyéb retrovírusellenes szerekkel kombinálva. Más proteáz inhibitorral együtt adott ritonavirról vagy nem-nukleozid reverztranszkriptáz inhibitor alapú terápiáról közvetlenül átállított betegek kezelése – a rilpivirin kivételével (lásd 4.5 pont) - kimosási periódus nélkül elkezdhető, és az Invirase a naponta kétszer 100 mg ritonavirrel kiegészített, napi kétszer 1000 mg-os javasolt standard adaggal folytatható.

Vesekárosodás:

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges az adagolás módosítása. Óvatosan kell eljárni súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás:

Enyhe májkárosodásban szenvedő, HIV-fertőzött betegek esetén nem kell az adagot módosítani. Közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén, a korlátozott számú adat alapján nem tűnik indokoltnak az adag módosítása. Az expozíció nagyobb változékonysága miatt a biztonságosság (beleértve a szívritmuszavar jeleit) és a virológia válasz szoros monitorozása ajánlott ebben a

betegcsoportban. Az Invirase/ritonavir ellenjavallt dekompenzált májkárosodás esetén (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Gyermekek:

A ritonavirrel támogatott szakinavir biztonságosságát és aktivitását 2 évesnél fiatalabb HIV-fertőzött betegeknél nem vizsgálták. 2 éves vagy annál idősebb gyermekeknek nem határozható meg olyan javasolt dózis, amely mind hatásos, mind pedig a QT- és PR-intervallum megnyúlást okozó határérték alatt van.

60 év feletti felnőttek:

60 évesnél idősebb felnőtteknél az Invirase-zal szerzett tapasztalat korlátozott.

Az alkalmazás módja

Az Invirase filmtablettákat egészben kell lenyelni, és a ritonavirrel egyidőben kell bevenni, étkezés közben vagy étkezés után (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

Az Invirase ellenjavallt az alábbi esetekben:

- a készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység
- dekompenzált májkárosodásban (lásd 4.4 pont)
- **congenitalis vagy dokumentált, szerzett QT-megnyúlás**
- **elektrolitzavar, főként a nem korrigált hypokalaemia**
- **klínikailag jelentős bradycardia**
- **klínikailag jelentős szívelégtelenség csökkent bal kamrai ejekciós frakcióval**
- **az anamnesisben szereplő, tüneteket okozó arrhythmiaiák**
- egyidejű kezelés a következő gyógyszerek bármelyikével, melyekkel kölcsönhatásba lépve potenciálisan életveszélyes nemkívánatos hatások léphetnek fel (lásd 4.4, 4.5 és 4.8 pont):
 - **gyógyszerek, amelyek QT- és/vagy PR-intervallum megnyúlást okoznak (lásd 4.4 és 4.5 pont)**
 - szájon át alkalmazott midazolám (a parenterálisan adott midazolám esetén szükséges elővigyázatosság, lásd 4.5), triazolám (megnyúlt, vagy fokozott nyugtató hatás, légzésdepresszió),
 - szimvasztatin, lovasztatin (myopathia fokozott veszélye, beleértve a rhabdomyolysist is),
 - ergot alkaloidok (pl. ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, és metilergonovin) (akut ergotmérgezés lehetősége miatt),
 - rifampicin (súlyos hepatocelluláris toxicitás veszélye) (lásd 4.4, 4.5 és 4.8 pont).
 - kvetiapin (kóma veszélye, lásd 4.5 pont)
 - lurazidon (hozzájárulhat a súlyos és/ vagy életveszélyes reakciók kialakulásához, lásd 4.5 pont)

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az Invirase terápia megkezdésekor szükséges megfontolások: az Invirase nem adható egyedüli proteázgátlóként. Az Invirase-kezelés csak ritonavirrel kombinált terápiként kezdhető meg (lásd 4.2 pont). Az Invirase kobicisztáttal kombinációban történő alkalmazása nem javasolt, mert erre a kombinációra vonatkozóan nincs megállapított adagolási javaslat.

A betegeket tájékoztatni kell, hogy a szakinavir nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést és továbbra is megkaphatnak olyan betegségeket, melyek együtt járnak az előrehaladott HIV-fertőzéssel, beleértve az opportunista fertőzéseket is. Miközben az antiretrovirális kezeléssel biztosított hatásos vírus-szuppresszió bizonyítottan jelentősen csökkenti a szexuális úton történő vírusátvitelt, a vírus átadásának kockázata így sem zárható ki. Az átvitel megelőzésére óvintézkedéseket kell tenni a nemzeti irányelvekkel összhangban.

Azt is tudatni kell a beteggel, hogy az együtt adott gyógyszerek nemkívánatos hatásai megjelenhetnek.

Cardiális ingerületvezetési és repolarizációs zavarok:

Ritonavirrel támogatott Invirase-t kapó egészséges önkénteseknél a QT- és PR-intervallum dóziszfüggő megnyúlását észlelték, (lásd 5.1 pont). **Emiatt a ritonavirrel támogatott Invirase egyidejű alkalmazása olyan gyógyszerekkel, amelyek QT- és/vagy PR-intervallum megnyúlást okoznak, ellenjavallt (lásd 4.3 pont).**

Mivel a szakinavir-koncentráció növekedésével a QT- és PR-intervallum megnyúlás mértéke is nő, a ritonavirrel támogatott Invirase javasolt dózisa nem léphető túl. A napi egyszer 100 mg ritonavirrel támogatott Invirase napi egyszer 2000 mg-os dózisa esetén a QT-intervallum megnyúlásának kockázatát nem vizsgálták, és adása nem javasolt. Más olyan gyógyszereket, amelyek ismertén emelik a ritonavirrel támogatott Invirase plazmakoncentrációját, óvatosan kell alkalmazni.

A nők és az idősek hajlamosabbak lehetnek a gyógyszer okozta QT- és/vagy PR-intervallum változásokra.

• Betegvezetés:

A kezelés megkezdése előtti és a kezelés megkezdése utáni kontroll EKG-vizsgálatok elvégzése megfontolandó például az olyan betegeknek, akik egyidejűleg a szakinavir expozícióját ismertén növelő gyógyszereket szednek (lásd 4.5 pont). Ha szívritmuszavarra utaló panaszok vagy tünetek jelentkeznek, folyamatos EKG monitorozást kell végezni. A ritonavirrel támogatott Invirase-kezelést abba kell hagyni, ha ritmuszavar mutatható ki, vagy ha a QT- és PR-intervallumok megnyúlása tapasztalható.

Ritonavirrel támogatott Invirase-kezelést kezdő betegek:

- A kezelés megkezdése előtt minden betegnél EKG-vizsgálatot kell végezni: ritonavirral támogatott Invirase nem alkalmazható olyan betegeknek, akiknél a QT-intervallum >450 msec. Azoknál a betegeknek, akiknél a QT-intervallum <450 msec, a kezelés ideje alatt EKG vizsgálat elvégzése javasolt.
- Azoknál a korábban kezelésben nem részesült betegeknek, akiknél Invirase/ritonavir kezelést indítanak a kezelés első 7 napjában naponta kétszer 500/100 mg dózisban, majd 7 nap után naponta kétszer 1000 mg Invirase és naponta kétszer 100 mg ritonavir adagolásával, és a kiindulási QT-intervallum <450 msec, a kezelés ideje alatt, kb. 10 nappal a kezelés megkezdése után EKG vizsgálat elvégzése javasolt.
- Azoknál a betegeknek, akiknél a QT- intervallum a kezelés következtében 480 msec-nál hosszabbra vagy a kezelés előtti értékhez képest több mint 20 msec-mal megnyúlik, a ritonavirrel támogatott Invirase-kezelést le kell állítani.

Ritonavirrel támogatott Invirase kezeléssel egyensúlyban lévő betegek, akiknél a szakinavir expozíciójának potenciális megnyúlását okozó gyógyszer együttadása szükséges, vagy a szakinavir-expozíció potenciális megnyúlását okozó gyógyszert szedő betegeknek, akiknél ritonavirrel támogatott Invirase kezelés szükséges, és alternatív kezelés nem elérhető, valamint az előnyök meghaladják a kockázatokat:

- Az egyidejű kezelés megkezdése előtt EKG-vizsgálatot kell végezni: az egyidejű kezelés nem kezdhető el olyan betegnél, akiknél a QT-intervallum >450 msec (lásd 4.5 pont).
- Olyan betegeknek, akiknél a kiindulási QT-intervallum <450 msec, a kezelés alatt EKG-vizsgálat elvégzése javasolt. Azoknál a betegeknek, akiknél a QT-intervallum az egyidejű kezelés következtében 480 msec-nál hosszabbra vagy a kezelés előtti értékhez képest több mint 20 msec-mal megnyúlik, a kezelőorvosnak a lehető legkedvezőbb klinikai döntés alapján kell leállítani a ritonavirrel támogatott Invirase kezelést vagy a kísérő terápiát, esetleg mindkettőt.

• **Betegeknek szóló fontos információk:**

A gyógyszer felíró orvosnak gondoskodnia kell arról, hogy a beteget teljes mértékben tájékoztassa a következő, cardiális ingerületvezetési és repolarizációs zavarokkal kapcsolatos információkról:

- Az olyan betegnek, aki ritonavirrel támogatott Invirase-kezelést kezd, fel kell hívni a figyelmét a QT- és PR-intervallum megnyúlással társuló arrhythmogén kockázatra, és meg kell kérni, hogy minden szívritmuszavarra (pl. mellkasi palpitáció, syncope, presyncope) gyanús panaszt és tünetet jelentsen a kezelőorvosának.
- A kezelőorvosnak minden, a beteg családjában ismert, fiatal korban bekövetkező hirtelen halálesetről tájékozódnia kell, mivel ez a QT-intervallum veleszületett megnyúlására utalhat.
- A beteget tájékoztatni kell annak fontosságáról, hogy a javasolt dózist ne lépje túl.
- Minden beteget (vagy annak gondviselőjét) emlékeztetni kell arra, hogy olvassa el az Invirase dobozában található beteg tájékoztatót.

Májbetegség: a szakinavir/ritonavir hatásosságát és biztonságosságát nem vizsgálták olyan betegeken, akiknek jelentős fennálló májbetegségük van, ezért a szakinavir/ritonavir csak körültekintően alkalmazható ebben a betegpopulációban. Az Invirase/ritonavir ellenjavallt dekompenzált májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.3 pont). A krónikus B vagy C hepatitises betegeken, akik kombinált retrovírusellenes kezelést kapnak, fokozott a veszélye a súlyos, és potenciálisan halálos kimenetelű hepatikus mellékhatás kialakulásának. A hepatitis B vagy C egyidejű antivirális-kezelése esetén figyelembe kell venni ezen gyógyszerek alkalmazási előírását is.

Már meglévő májműködési zavar esetén, ideértve a krónikus aktív hepatitiset is, kombinált antiretrovirális terápia során gyakrabban észlelhető kóros májfunkció, ezért a betegeket a szokásos gyakorlatnak megfelelően kell ellenőrizni. Ha az ilyen betegek májbetegsége romlik, a kezelést meg kell szakítani, vagy véglegesen abba kell hagyni.

Közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén, a korlátozott számú adat alapján nem tűnik indokoltnak az adag módosítása. Az expozíció nagyobb változékonysága miatt a biztonságosság (beleértve a szívritmuszavar jeleit) és a virológia válasz szoros monitorozása ajánlott ebben a betegcsoportban (lásd 4.2 és 5.2 pont). Közlemények beszámoltak a krónikus májkárosodás – beleértve portális hipertenzió, hepatitis B vagy C, cirrhosis vagy egyéb meglévő májkárosodás – súlyosbodásáról.

Vesekárosodás: a vesén keresztül csak nagyon kis mértékben ürül, a szakinavir metabolizmus és elimináció fő helye a máj. Vesekárosodás esetén tehát nem szükséges a kezdeti dózis módosítása. Súlyos vesekárosodásban szenvedőkön azonban nem végeztek vizsgálatokat, ezért ilyen betegek esetében óvatosan kell eljárni a szakinavir/ritonavir alkalmazásakor.

Krónikus hasmenésben vagy felszívódási zavarban szenvedő betegek: nincs információ támogatott szakinavir-kezeléssel kapcsolatosan és csak kevés biztonságossági és hatékonysági adat áll rendelkezésre az egyedül adott szakinavirral kapcsolatosan krónikus hasmenésben vagy felszívódási zavarban szenvedő betegeken. Nincs tudomásunk arról, hogy ezekben a betegeknél a szakinavir szubterápiás koncentrációt érne el.

Gyermekek: A ritonavirrel támogatott szakinavir biztonságosságát és aktivitását 2 évesnél fiatalabb HIV-fertőzött betegeknél nem vizsgálták. 2 éves vagy annál idősebb gyermekeknek nem határozható meg olyan javasolt dózis, amely mind hatásos, mind pedig a QT- és PR-intervallum megnyúlást okozó határérték alatt van. Emiatt az alkalmazás ebben a populációban nem javasolt.

60 év feletti felnőttek: 60 évesnél idősebb felnőtteknél az Invirase-zal szerzett tapasztalat korlátozott. Az idős betegek hajlamosabbak lehetnek a gyógyszer okozta QT- és/vagy PR-intervallum változásokra.

Laktóz intolerancia: az Invirase 500 mg filmtabletta laktózt tartalmaz. Azok a betegek nem kaphatnak Invirase-kezelést, akiknek ritka, öröklött galaktóz intoleranciájuk van, ilyen a laktóz-intolerancia, vagy glükóz-galaktóz felszívódási zavar.

Hemofiliás betegek: proteázgátlóval kezelt, A és B típusú hemofiliás betegeken a vérzékenység fokozódását figyelték meg spontán bőr suffusio és haemarthros formájában. Voltak betegek, akiknek ezen felül még VIII. faktort is kellett adni. A közölt esetek több mint felében a proteázgátló-kezelést folytatták, vagy a megszakított kezelést újra elkezdték. Oki összefüggés feltételezhető, bár a hatásmechanizmus nem ismert. A hemofiliás betegeket ezért tájékoztatni kell, hogy náluk fennáll a fokozott vérzés veszélye.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Osteonecrosis: A multifaktoriálisnak gondolt etiológia ellenére (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót, a magasabb test-tömeg indexet) osteonecrosis eseteket jellemzően olyan betegeknél jelentettek, akik előrehaladott HIV betegségben szenvedtek és/vagy hosszú ideje kombinált antiretrovirális-kezelésben részesültek (CART). A betegeket tájékoztatni kell, hogy ízületi fájdalom, ízületi merevség vagy mozgási nehézség esetén forduljanak orvoshoz.

Immunreaktivációs szindróma: súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a kombinált antiretrovirális terápia (combination antiretroviral therapy, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunisták patogéneivel szemben gyulladásozó reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához, vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobaktérium fertőzések, valamint a *Pneumocystis carinii* okozta pneumonia. Bármilyen gyulladásozó tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell.

Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását jelentették az immunreaktiváció során, azonban a jelentkezésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak.

CYP3A4 interakciók: a szakinavir kölcsönhatásba léphet és módosíthatja más gyógyszerek farmakokinetikáját, amelyek a CYP3A4 és/vagy a P-gp szubsztrátjai, ezért óvatosan kell alkalmazni. Ennek megfelelően, egyéb gyógyszerek, amelyek a CYP3A4-et indukálják, csökkenthetik a szakinavir plazmaszintjét is. Indokolt lehet a szakinavir plazmakoncentrációjának monitorozása. Lásd a 4.5 pont alatti 1. táblázatot, amely specifikus ajánlásokat és azoknak a hatóanyagoknak a listáját tartalmazza, amelyek a szakinavirrel ismertén és/vagy potenciálisan kölcsönhatásba léphetnek.

Kölcsönhatás ritonavirrel: az Invirase és ritonavir ajánlott adagja 1000 mg Invirase plusz 100 mg ritonavir naponta kétszer. A ritonavir nagyobb dózisa növelték a mellékhatások előfordulásának gyakoriságát. A két szer együttdadása súlyos mellékhatásokat válthat ki, főleg diabeteses ketoacidózist és májműködési zavart, különösen a már korábban is májbetegségben szenvedők esetén.

Kölcsönhatás tipranavirrel: Duplán támogatott kezelési sémában, melyben az együtt adott szakinavirt és tipranavirt alacsony dózissal ritonavirrel kombinálva adták, szignifikánsan csökkent a szakinavir plazma koncentrációja (lásd 4.5 pont). Ezért alacsony dózissal ritonavirrel nem ajánlott együttdadni a támogatott szakinavir és tipranavir kombinációt.

Kölcsönhatás HMG-CoA-reduktáz inhibitorokkal: óvatosan kell eljárni, ha az Invirase/ritonavirt együtt adják atorvastatinnal, melyet a CYP3A4 kisebb mértékben metabolizál. Ebben az esetben megfontolandó az atorvasztatin adagjának csökkentése. Ha HMG-CoA reduktáz-kezelésre van

szükség, pravasztatin, vagy fluvasztatin adása körültekintő monitorozás mellett javasolt (lásd 4.5 pont).

Orális fogamzásgátlók: mivel az etinilösztradiol koncentráció csökkenhet, ha együtt adják Invirase/ritonavirrel, más, vagy kiegészítő fogamzásgátló módszert kell alkalmazni, ha ösztrogén alapú orális fogamzásgátlókat alkalmaznak (lásd 4.5 pont).

Glükokortikoidok: ritonavirrel támogatott szakinavir és flutikazon vagy más CYP3A4 által metabolizált glükokortikoidok egyúttadása nem ajánlott, kivéve ha a kezeléssel szembeni előny meghaladja a szisztémás kortikoszteroid hatás kockázatát, beleértve a Cushing-szindrómát és a mellékvese szuppressziót (lásd 4.5 pont).

Kölcsönhatás efavirenzzel: kimutatták, hogy a szakinavir és ritonavir efavirenzzel történő kombinációja a májtoxicitás kockázatának növekedésével járt, ezért a májfunkciót monitorozni kell a szakinavir és ritonavir efavirenzzel történő egyúttadásakor. Egészséges önkénteseken vagy HIV-fertőzött betegeken végzett vizsgálatok során nem tapasztaltak klinikailag jelentős változást sem a szakinavir, sem az efavirenz koncentrációjában (lásd 4.5 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A legtöbb szakinavir gyógyszerkölsönhatás vizsgálatot ritonavirrel nem támogatott Invirase-zal vagy ritonavirrel nem támogatott szakinavir lágy kapszulával végezték. Csak kevés vizsgálatot végeztek ritonavirrel támogatott Invirase-zal, vagy ritonavirrel támogatott szakinavir lágy kapszulával.

Azon gyógyszerkölsönhatás vizsgálatokból származó megfigyelések, melyeket ritonavirrel nem támogatott szakinavirral végeztek, valószínűleg nem egyeznek azokkal a hatásokkal, melyeket szakinavir/ritonavir terápia során figyeltek meg. Továbbá, a szakinavir lágy kapszulákkal kapott eredmények valószínűleg nem jelzik előre a kölcsönhatások nagyságát Invirase/ritonavirrel.

A szakinavirt a citokróm P450, ami egy specifikus izoenzim, a CYP 3A4 segítségével- metabolizálja, mely a májmetabolizmus 90%-ért felelős. Ezen kívül, *in vitro* vizsgálatokban kimutatták, hogy a szakinavir szubsztrátja és gátlója a P-glikoproteinnak (P-gp). Ezért azok a gyógyszerek, melyek szintén ezen az úton metabolizálódnak, vagy melyek módosítják a CYP 3A4 és/vagy P-gp aktivitást (lásd *Egyéb lehetséges kölcsönhatások*), módosíthatják a szakinavir farmakokinetikáját. Hasonló módon, a szakinavir is módosíthatja olyan egyéb gyógyszerek farmakokinetikáját, melyek szubsztrátjai a CYP 3A4-nek vagy P-gp-nek.

A ritonavir befolyásolhatja más gyógyszerek farmakokinetikáját, mert a CYP 3A4 enzim és a P-gp hatékony gátlója. Ezért, ha a szakinavirt együtt adják ritonavirrel, megfontolandó a ritonavir más gyógyszerkészítményekre gyakorolt esetleges hatása (lásd a Norvir alkalmazási előírását).

Az Invirase/ritonavir-kezelés mellett egészséges önkénteseknél észlelt dózisfüggő QT- és PR-megnyúlás alapján (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont) a QT- és PR-megnyúlást okozó hatás összeadóhat. Emiatt a ritonavirrel támogatott Invirase és a QT- és/vagy a PR-intervallum megnyúlását okozó egyéb gyógyszerek egyidejű alkalmazása ellenjavallt. Az Invirase/ritonavir kombinációja nem javasolt olyan gyógyszerekkel, amelyek ismertén növelik a szakinavir expozícióját, és kerülendő, ha alternatív kezelési lehetőségek elérhetőek. Ha az egyúttadás feltétlenül szükséges, mert a beteg esetén a lehetséges előny meghaladja a kockázatot, fokozott elővigyázatosság szükséges (lásd 4.4 pont; az egyes gyógyszerekre vonatkozó információkat lásd az 1. táblázatban).

1. táblázat: Interakciók és javasolt dózisek más gyógyszerek együttes alkalmazása esetén

Terápiás területenkénti gyógyszer (a vizsgálatban alkalmazott Invirase dózisa)	Interakció	Együttadásra vonatkozó javaslatok
<i>Retrovírus-ellenes szerek</i> <i>Nukleozid reverztranszkriptáz-gátlók (NRTI-k)</i>		
- Zalcitabin és/vagy zidovudin	<ul style="list-style-type: none"> - A farmakokinetikai kölcsönhatás vizsgálatok még nem zárultak le. - A zalcitabinnal és/vagy zidovudinnal együtt adott, nem támogatott szakinavir alkalmazását felnőtteknél tanulmányozták. Az egyes gyógyszerek felszívódása, eloszlása és eliminációja változatlan maradt, amikor együtt alkalmazták őket. - A zalcitabinnal való kölcsönhatás a metabolizmus és a kiválasztódás eltérő útvonalai miatt nem valószínű. Zidovudin (200 mg 8 óránként) AUC 25%-os csökkenéséről számoltak be, ha ritonavirrel (300 mg 6 óránként) kombinálták. A ritonavir farmakokinetikája nem változott. 	- Dózismódosítás nem szükséges.
Egyetlen 400 mg-os didanozin adag (szakinavir/ritonavir 1600/100 mg naponta egyszer)	szakinavir AUC ↓ 30% szakinavir C _{max} ↓ 25% szakinavir C _{min} ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
Tenofovir-dizoproxil-fumarát 300 mg naponta egyszer (szakinavir/ritonavir 1000/100 mg naponta kétszer)	szakinavir AUC ↓ 1% szakinavir C _{max} ↓ 7% szakinavir C _{min} ↔	Dózismódosítás nem szükséges.

Terápiás területenkénti gyógyszer (a vizsgálatban alkalmazott Invirase dózisa)	Interakció	Együttadásra vonatkozó javaslatok
Nem-nukleozid reverztranszkriptáz-gátlók (NNRTI-k)		
- Delavirdin (szakinavir/ritonavir)	- Invirase/ritonavirrel való kölcsönhatását nem vizsgálták.	
- Delavirdin (nem támogatott szakinavir)	- Szakinavir AUC ↑ 348%. A biztonságosságra vonatkozó adat kevés, hatékonysági adat nem áll rendelkezésre ennek a kombinációnak az alkalmazásával kapcsolatosan. Egy kisméretű, előzetes vizsgálatban a delavirdin és szakinavir kombinációs kezelés első néhány hetében a hepatocelluláris enzimek emelkedését figyelték meg a betegek 13%-ánál (6%, 3. vagy 4. fokozat).	- Ha ezt a kombinációt rendelik, a hepatocelluláris változásokat gyakran kell ellenőrizni.
Efavirenz 600 mg naponta egyszer (szakinavir/ritonavir 1600/200 mg naponta egyszer, <u>vagy</u> szakinavir/ritonavir 1000/100 mg naponta kétszer, <u>vagy</u> szakinavir/ritonavir 1200/100 mg naponta egyszer)	Szakinavir ↔ Efavirenz ↔	Dózismódosítás nem szükséges. A májfunkciót monitorozni kell (lásd 4.4 pont).
Rilpivirin		A rilpivirint tartalmazó terápiáról közvetlenül Invirase/ritonavirre történő átállás ellenjavallt, mivel az egyidejű alkalmazás potenciálisan életet veszélyeztető szívritmuszavart okozhat (lásd 4.3 és 4.4 pont).
- Nevirapin (szakinavir/ritonavir)	- Invirase/ritonavirrel való kölcsönhatását nem vizsgálták.	
- Nevirapin (nem támogatott szakinavir)	- Szakinavir AUC ↓ 24% Nevirapin AUC ↔	- Dózismódosítás nem szükséges.
HIV proteázgátlók (PI-k)		
Atazanavir 300 mg naponta egyszer (szakinavir/ritonavir 1600/100 mg naponta egyszer)	Szakinavir AUC ↑ 60% Szakinavir C _{max} ↑ 42% Ritonavir AUC ↑ 41% Ritonavir C _{max} ↑ 34% Atazanavir ↔ Nincsenek klinikai adatok a napi kétszeri szakinavir/ritonavir 1000/100 mg és atazanavir együtt adásáról.	Az életveszélyes szívritmuszavar lehetősége miatt az Invirase/ritonavirrel történő kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Terápiás területenkénti gyógyszer (a vizsgálatban alkalmazott Invirase dózisa)	Interakció	Együttadásra vonatkozó javaslatok
Fozamprenavir 700 mg naponta kétszer (szakinavir/ritonavir 1000/100 mg naponta kétszer)	Szakinavir AUC ↓ 15% Szakinavir C _{max} ↓ 9% Szakinavir C _{min} ↓ 24% (a hatásos terápiához szükséges küszöbérték felett maradt.)	Az Invirase/ritonavir dózis módosítása nem szükséges.
- Indinavir (szakinavir/ritonavir)	- Kis adagban adott ritonavir növeli az indinavir-koncentrációt.	A megnövekedett indinavir-koncentráció nephrolithiasist okozhat.
- Indinavir 800 mg naponta háromszor (egyszeri 600-1200 mg-os szakinavir adag)	- Szakinavir 4,6-7,2-szeres AUC ↑ Indinavir ↔ Ezzel a kombinációval kapcsolatosan nem állnak rendelkezésre biztonságossági és hatékonysági adatok. A kombinációban alkalmazandó dózisokat nem határozták meg.	
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg naponta kétszer (szakinavir 1000 mg naponta kétszer, 2 vagy 3 NRTI-val kombinálva)	Szakinavir ↔ Ritonavir ↓ (a hatása támogató szerként nem változott). Lopinavir ↔ (nem támogatott liponavirral történt korábbi összehasonlítás alapján)	Az életveszélyes szívritmuszavar lehetősége miatt az Invirase/ritonavirrel történő kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).
- Nelfinavir 1250 mg naponta kétszer (szakinavir/ritonavir 1000/100 mg naponta kétszer)	- Szakinavir AUC ↑ 13% (90% CI: 27↓ - 74↑) Szakinavir C _{max} ↑ 9% (90% CI: 27↓ - 61↑) Nelfinavir AUC ↓ 6% (90% CI: 28↓ - 22↑) Nelfinavir C _{max} ↓ 5% (90% CI: 23↓ - 16↑)	- A kombináció nem javasolt.
Ritonavir 100 mg naponta kétszer (szakinavir 1000 mg naponta kétszer)	Szakinavir ↑ Ritonavir ↔ HIVfertőzött betegeken az Invirase vagy szakinavir lágy kapszula ritonavirrel kombinálva 1000/100 mg napi kétszeri adagolás mellett hasonló vagy magasabb szisztémás szakinavir-koncentrációt eredményez 24-órás periódus alatt, mint a naponta háromszor adott 1200 mg szakinavir lágy kapszula (lásd 5.2 pont).	Ez az elfogadott kombinációs séma. Dózismódosítás nem szükséges.
Tipranavir/ritonavir (szakinavir/ritonavir)	Szakinavir C _{min} ↓ 78% Többszörösen kezelt HIV-pozitív felnőtteken végzett duplán támogatott proteázgátló kombinációs terápia.	A tipranavir egyidejű adása alacsony dózisu ritonavirrel és szakinavir/ritonavirrel nem ajánlott. Ha a kombináció alkalmazása szükséges, a szakinavir plazmaszintjének monitorozása feltétlenül szükséges (lásd 4.4 pont).

Terápiás területenkénti gyógyszer (a vizsgálatban alkalmazott Invirase dózisa)	Interakció	Együttadásra vonatkozó javaslatok
<i>HIV fúziógátló</i>		
Enfuvirtid (szakinavir/ritonavir 1000/100 mg naponta kétszer)	Szakinavir ↔ Enfuvirtid ↔ Klinikailag jelentős kölcsönhatást nem észleltek.	Dózismódosítás nem szükséges.
<i>HIV CCR5 antagonistá</i>		
Maravirok 100 mg naponta kétszer (szakinavir/ritonavir 1000/100 mg naponta kétszer)	Maravirok AUC ₁₂ ↑ 8,77 Maravirok C _{max} : ↑ 3,78 Szakinavir/ritonavir koncentrációját nem mérték, kölcsönhatás nem várható.	A szakinavir/ritonavir dózis módosítása nem szükséges. A maravirok dózisát napi kétszer 150 mg-ra kell csökkenteni monitorozás mellett.
<i>Kobicisztátot tartalmazó gyógyszerek</i>		
Kobicisztát	Invirase/ritonavirrel történő interakciót nem vizsgálták. A kobicisztát alkalmazása ritonavirt tartalmazó terápiával nem javasolt, mert a kobicisztát és ritonavir hasonló hatást fejt ki a CYP3A-ra.	Az Invirase/ritonavir egyidejű alkalmazása kobicisztátot tartalmazó gyógyszerekkel nem javasolt (lásd 4.4 pont).
<i>Egyéb gyógyszerek</i>		
<i>Alfa-1 adrenoreceptor antagonistá</i>		
Alfuzozin	Az alfuzozin és szakinavir/ritonavir egyidejű alkalmazása várhatóan emeli az alfuzozin plazmaszintjét.	Az alfuzozin koncentrációjának potenciális emelkedése miatt, amely hypotenziót és potenciálisan életet veszélyeztető szívritmuszavart okozhat, az Invirase/ritonavirrel történő kombináció ellenjavallt.
<i>Antiarrhythmiaszerek</i>		
Bepiridil Lidokain (szisztémás) Kinidin Hidrokinidin (szakinavir/ritonavir)	A bepiridil, szisztémás lidokain, kinidin vagy a hidrokinidin koncentrációja emelkedhet, ha Invirase/ritonavirrel adják együtt őket.	A potenciálisan életveszélyes szívritmuszavar miatt az Invirase/ritonavirrel történő kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).
Amiodaron flekainid propafenon (szakinavir/ritonavir)	Az amiodaron, flekainid vagy propafenon koncentrációja emelkedhet, ha Invirase/ritonavirrel adják együtt.	Potenciálisan életet veszélyeztető arrhythmia fellépése miatt, az amiodaron, a flekainid és propafenon adása ellenjavallt Invirase/ritonavirrel (lásd 4.3 pont).
Dofetilid (szakinavir/ritonavir)	Az Invirase/ritonavir és döntően a CYP3A4 útvonalon keresztül metabolizálódó gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén megemelkedhet ezen gyógyszerek plazmakoncentrációja, bár erre vonatkozó specifikus vizsgálatokat nem végeztek.	A potenciálisan életveszélyes szívritmuszavar miatt az Invirase/ritonavirrel történő kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Terápiás területenkénti gyógyszer (a vizsgálatban alkalmazott Invirase dózisa)	Interakció	Együttadásra vonatkozó javaslatok
Ibutilid Szotalol (szakinavir/ritonavir)		Az életveszélyes szívritmuszavar lehetősége miatt az Invirase/ritonavirrel történő kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).
<i>Antikoagulánsok</i>		
Warfarin (szakinavir/ritonavir)	A warfarin-koncentrációja változhat, ha együtt alkalmazzák Invirase/ritonavirrel.	Az INR (international normalised ratio) ellenőrzése javasolt.
<i>Antikonvulzív szerek</i>		
- Karbamazepin Fenobarbitál Fenitoin (szakinavir/ritonavir)	- Az Invirase/ritonavir és ezen szerek közötti kölcsönhatást nem tanulmányozták. Ezek a gyógyszerek indukálják a CYP 3A4 enzimet, és emiatt csökkenhet a szakinavir-koncentráció.	Körültekintően kell alkalmazni. A szakinavir plazmakoncentrációjának monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont).
<i>Antidepresszánsok</i>		
Triciklikus antidepresszánsok (pl. amitriptilin, imipramin, klomipramin) (szakinavir/ritonavir)	Az Invirase/ritonavir növelheti a triciklikus antidepresszánsok koncentrációját.	A potenciálisan életveszélyes szívritmuszavar miatt az Invirase/ritonavirrel történő kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).
Maprotilin	Úgy tűnik, hogy a maprotilin metabolizációjában a citokróm P450 CYP2D6 és CYP1A2 izoenzimjei vesznek részt. Alkalmazása a QTc intervallum megnyúlásával jár.	A potenciálisan életveszélyes szívritmuszavar miatt az Invirase/ritonavirrel történő kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).
- Nefazodon (szakinavir/ritonavir)	- Invirase/ritonavirrel való kölcsönhatását nem vizsgálták. A nefazodon gátolja a CYP 3A4 enzimet. A szakinavir-koncentrációja növekedhet	A kombináció nem javasolt. Óvatosan kell alkalmazni a lehetséges szívritmuszavarok miatt. A szakinavir toxicitásának monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont).
Trazodon (szakinavir/ritonavir)	A trazodon plazmakoncentrációja növekedhet. Ritonavir és trazodon együttadását követően nemkívánatos hatásként hányingert, szédülést, hypotoniát és eszméletvesztést figyeltek meg.	A potenciálisan életveszélyes szívritmuszavar miatt az Invirase/ritonavirrel történő kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Terápiás területenkénti gyógyszer (a vizsgálatban alkalmazott Invirase dózisa)	Interakció	Együttadásra vonatkozó javaslatok
<i>Köszvényellenes szerek</i>		
Kolhicin	A kolhicin és szakinavir/ritonavir egyidejű alkalmazása várhatóan emeli a kolhicin plazmaszintjét mivel a proteáz inhibitor gátolja a P-gp-t és/vagy CYP3A4-et.	A kolhicinnel összefüggő toxicitás (neuromuscularis események, köztük rhabdomyolysis) lehetséges növekedése miatt a kolhicin együttadása szakinavirrel/ritonavirrel nem javasolt, különösen vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.4 pont).
<i>Antihisztaminok</i>		
Terfenadin Asztemizol (szakinavir/ritonavir)	Terfenadin AUC ↑, és a QTc-intervallumok megnyúlnak. Hasonló kölcsönhatás asztemizollal is valószínű.	Az életveszélyes szívritmuszavar lehetősége miatt az Invirase/ritonavirrel történő kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).
Mizolasztin (szakinavir/ritonavir)		Az életveszélyes szívritmuszavar lehetősége miatt az Invirase/ritonavirrel történő kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).
<i>Fertőzés ellenes szerek</i>		
Klaritromicin (szakinavir/ritonavir)	Invirase/ritonavirrel való kölcsönhatását nem vizsgálták. A klaritromicin a CYP3A4 szubsztrátja és alkalmazása a QT-szakasz megnyúlásával jár.	Az életveszélyes szívritmuszavar lehetősége miatt az Invirase/ritonavirrel történő kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).
Klaritromicin 500 mg naponta kétszer (nem támogatott szakinavir 1200 mg naponta háromszor)	- Szakinavir AUC ↑ 177% Szakinavir Cmax ↑ 187% Klaritromicin AUC ↑ 40% Klaritromicin Cmax ↑ 40%	Az életveszélyes szívritmuszavar lehetősége miatt az Invirase/ritonavirrel történő kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).
Eritromicin (szakinavir/ritonavir)	Invirase/ritonavirrel való kölcsönhatását nem vizsgálták. Az eritromicin a CYP3A4 szubsztrátja és alkalmazása a QT-szakasz megnyúlásával jár.	Az életveszélyes szívritmuszavar lehetősége miatt az Invirase/ritonavirrel történő kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).
Eritromicin 250 mg naponta négyszer (nem támogatott szakinavir 1200 mg naponta háromszor)	Szakinavir AUC ↑ 99% Szakinavir Cmax ↑ 106%	Az életveszélyes szívritmuszavar lehetősége miatt az Invirase/ritonavirrel történő kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).
Fuzidsav (szakinavir/ritonavir)	- Nem vizsgálták. Fuzidsav és Invirase/ritonavir együttadása mind a fuzidsav, mind a szakinavir/ritonavir plazmakoncentrációjának növekedését okozhatja.	

Terápiás területenkénti gyógyszer (a vizsgálatban alkalmazott Invirase dózisa)	Interakció	Együttadásra vonatkozó javaslatok
- Sztreptogramin antibiotikumok (szakinavir/ritonavir)	- Invirase/ritonavirrel való kölcsönhatását nem vizsgálták. - Sztreptogramin antibiotikumok, mint például a quinuprisztin/dalfoprisztin gátolja CYP3A4-et. A szakinavir koncentrációja növekedhet.	Körültekintően kell alkalmazni szívritmuszavar lehetséges kialakulása miatt. A szakinavir toxicitásának monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont).
- Halofantrin Pentamidin Sparfloxacin (szakinavir/ritonavir)		Az életveszélyes szívritmuszavar lehetősége miatt az Invirase/ritonavirrel történő kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).
Gombaellenes szerek		
Ketokonazol 200 mg naponta egyszer (szakinavir/ritonavir 1000/100 mg naponta kétszer)	Szakinavir AUC ↔ Szakinavir C _{max} ↔ Ritonavir AUC ↔ Ritonavir C _{max} ↔ Ketokonazol AUC ↑ 168% (90% CI 146%-193%) Ketokonazol C _{max} ↑ 45% (90% CI 32% -59%)	Szakinavir/ritonavir és ketokonazol ≤ 200 mg/nap kombináció esetén dózismódosítás nem szükséges. Ketokonazol nagy dózisban (> 200 mg/nap) való adása nem ajánlott.
- Itrakonazol (szakinavir/ritonavir)	- Invirase/ritonavirrel való kölcsönhatását nem vizsgálták. - Az itraconazol közepesen potens CYP3A4 izoenzim-inhibitor. Kölcsönhatás lehetséges.	Szívritmuszavarok lehetséges kialakulása miatt körültekintően kell alkalmazni. A szakinavir toxicitásának monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont).
Flukonazol/mikonazol (szakinavir/ritonavir)	Invirase/ritonavirrel való kölcsönhatását nem vizsgálták. Mindkét gyógyszer CYP3A4 gátló és növelheti a szakinavir plazmakoncentrációját.	Szívritmuszavarok lehetséges kialakulása miatt körültekintően kell alkalmazni. A szakinavir toxicitásának monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont).
Mycobacterium-ellenes szerek		
Rifampicin 600 mg naponta egyszer (szakinavir/ritonavir 1000/100 mg naponta kétszer)	Egy klinikai vizsgálatban, 17 egészséges önkéntesből 11-nél (65%) 15 nap együttes alkalmazás után, a normálérték felső határát akár több mint 20-szorosan meghaladó transzaminázszint emelkedéssel járó súlyos hepatocelluláris toxicitás alakult ki.	Rifampicin ellenjavallt Invirase/ritonavir kombinációval (lásd 4.3 pont).

Terápiás területenkénti gyógyszer (a vizsgálatban alkalmazott Invirase dózisa)	Interakció	Együttadásra vonatkozó javaslatok
Rifabutin 150 mg három naponta (szakinavir/ritonavir 1000/100 mg naponta kétszer) egészséges önkénteseknél	<p>Szakinavir AUC₀₋₁₂ ↓ 13% (90% CI: 31↓ - 9↑) Szakinavir C_{max} ↓ 15% (90% CI: 32↓ - 7↑) Ritonavir AUC₀₋₁₂ ↔ (90% CI: 10↓ - 9↑) Ritonavir C_{max} ↔ (90% CI: 8↓ - 7↑)</p> <p>Rifabutin aktív alkotórész* AUC₀₋₇₂ ↑ 134% (90% CI 109%-162%) Rifabutin aktív alkotórész* C_{max} ↑ 130% (90% CI 98%-167%) Rifabutin AUC₀₋₇₂ ↑ 53% (90% CI 36%-73%) Rifabutin C_{max} ↑ 86% (90% CI 57%-119%)</p> <p>* rifabutin + 25-O-dezacetil rifabutin metabolit összessége</p>	<p>Tuberkulózis és HIV társfertőzésben szenvedő betegeknél a rifabutin-rezisztencia kialakulás lehetőségének megelőzésére a rifabutin javasolt dózisa 150 mg minden másnap vagy háromszor egy héten a szakinavir/ritonavir változatlan adagjával (1000/100 mg naponta kétszer).</p> <p>A rifabutin expozíciójának várható növekedése miatt a neutropenia és a májenzimszintek monitorozása javasolt.</p>
Antipszichotikumok		
Lurazidon	A szakinavir/ritonavir CYP3A-gátló hatása következtében a lurazidon koncentrációja várhatóan növekedni fog.	Invirase és lurazidon együttadása ellenjavallt, mivel a lurazidon okozta toxicitás növekedhet (lásd 4.3 pont).
Kvetiapin	A szakinavir/ritonavir CYP3A-gátló hatása következtében a kvetiapin koncentrációja várhatóan növekedhet.	Invirase és kvetiapin együttadása ellenjavallt, mivel a kvetiapin okozta toxicitás növekedhet. A kvetiapin megnövekedett plazmakoncentrációja kómához vezethet (lásd 4.3 pont).
Pimozid (szakinavir/ritonavir)	A pimozid koncentrációja emelkedhet, ha Invirase/ritonavirrel adják együtt. A pimozide a CYP3A4 enzim szubsztrátja és alkalmazása összefüggésbe hozható a QT-szakasz meghosszabbodásával.	Az Invirase/ritonavirrel történő kombináció ellenjavallt, mivel életet veszélyeztető szívritmuszavart okozhat (lásd 4.3 és 4.4 pont).
Klozapin Haloperidol Klórpromazin Mezoridazin Fenotiazinok Szertindol Szultoprid Tioridazin Ziprazidon (szakinavir/ritonavir)		Az Invirase/ritonavirrel történő kombináció ellenjavallt, mivel életet veszélyeztető szívritmuszavart okozhat (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Terápiás területenkénti gyógyszer (a vizsgálatban alkalmazott Invirase dózisa)	Interakció	Együttadásra vonatkozó javaslatok
<i>Benzodiazepinek</i>		
Midazolám 7,5 mg egyszeri adag (orális) (szakinavir/ritonavir 1000/100 mg naponta kétszer)	Midazolám AUC ↑ 12,4-szeres Midazolám C _{max} ↑ 4,3-szeres Midazolám t _{1/2} ↑ 4,7 órától 14,9 órára Nem állnak rendelkezésre adatok a ritonavirrel támogatott szakinavir intravénás midazolámmal történt együttadásáról. Más CYP3A modulátorokkal és iv. midazolámmal végzett vizsgálatok a midazolám plazmaszintjének 3-4-szeresére történő lehetséges emelkedésére utalnak.	Az Invirase/ritonavir orális midazolámmal történő együttadása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Az Invirase és a parenterális midazolám együttadása esetén körültekintően kell eljárni. Az Invirase parenterális midazolámmal történő együttadását csak intenzív osztályon vagy hasonló körülmények között szabad végezni, ahol a szoros klinikai monitorozás és a megfelelő szakorvosi ellátás biztosítható, ha légzésdepresszió és/vagy elhúzódó sedatio lép fel. Az adag módosítása mérlegelendő, különösen akkor, ha több mint egy midazolám adag kerül alkalmazásra.
Alprazolám Klorazepát Diazepám Flurazepám (szakinavir/ritonavir)	Ezeknek a gyógyszereknek a koncentrációja emelkedhet, ha Invirase/ritonavirrel adják együtt.	Indokolt a betegekre gyakorolt szedatív hatás gondos megfigyelése. Szükséges lehet a benzodiazepin adagjának csökkentése.
Triazolám (szakinavir/ritonavir)	A triazolám-koncentrációja emelkedhet, ha Invirase/ritonavirrel adják együtt.	Együttadása Invirase/ritonavirrel a tartós vagy fokozott szedáció és légzésdepresszió kialakulásának kockázata miatt ellenjavallt. (lásd 4.3 pont).
<i>Kalcium-csatorna blokkolók</i>		
Felodipin, nifedipin, nikardipin, diltiazem, nimodipin, verapamil, amlodipin, niszoldipin, iszradipin (szakinavir/ritonavir)	Ezeknek a gyógyszereknek a koncentrációja emelkedhet, ha Invirase/ritonavirrel adják együtt.	Indokolt az óvatosság, javasolt a betegek klinikai megfigyelése.
<i>Kortikoszteroidok</i>		
- Dexametazon (szakinavir/ritonavir)	- Invirase/ritonavirrel való kölcsönhatását nem vizsgálták.	Óvatosan kell alkalmazni. A szakinavir plazmakoncentrációjának monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont).
	- A dexametazon indukálja a CYP3A4 izoenzimet és csökkentheti a szakinavir-koncentrációt.	

Terápiás területenkénti gyógyszer (a vizsgálatban alkalmazott Invirase dózisa)	Interakció	Együttadásra vonatkozó javaslatok
Flutikazon-propionát 50 µg naponta négyszer, intranazálisan (ritonavir 100 mg naponta kétszer)	Flutikazon-propionát ↑ Intrinsic kortizolszintek ↓ 86% (90% CI 82%-89%) Nagyobb hatás várható a flutikazon-propionát belélegzésekor. Szisztémás kortikoszteroid hatásokat, köztük Cushing-szindrómát és mellékvese szuppressziót jelentettek ritonavir és inhalációs vagy intranazális flutikazon-propionát-kezelésben részesülő betegeknél, és ez más, a P450 3A által metabolizált kortikoszteroidok (pl. budeszolid) esetében is előfordulhat. A magas flutikazon szisztémás expozíció hatása a ritonavir plazmaszintjére még nem ismert.	Támogatott szakinavir és flutikazon-propionát és más, a P450 3A által metabolizált kortikoszteroidok (pl. budeszolid) együttadása nem ajánlott, kivéve, ha a kezeléssel származó előny meghaladja a szisztémás kortikoszteroid hatás kockázatát (lásd 4.4 pont). Mérlegelendő a glükokortikoid adagjának csökkentése a lokális és a szisztémás hatások fokozott ellenőrzése mellett, vagy egy olyan glükokortikoidra történő áttérés, amely nem szubsztrátja a CYP3A4-nak (pl. beklometazon). A glükokortikoid-kezelést az adagok fokozatos csökkentésével hosszabb idő alatt lehet megszüntetni.
Endotelin receptor antagonisták		
Boszentán	Nem vizsgálták. Boszentán és szakinavir/ritonavir egyidejű alkalmazása emelheti a boszentán plazmaszintjét, és csökkentheti a szakinavir/ritonavir plazmaszintjét.	A boszentán dózismódosítására lehet szükséges. Boszentán és szakinavir/ritonavir egyidejű alkalmazásakor a betegnél a boszentán tolerálhatóságát monitorozni kell. Javasolt a beteg HIV-ellenes kezelését is monitorozni.
Gyógyszerek, melyek a P-glikoprotein szubsztrátjai		
Digitálisz-glikozidok		
Digoxin 0,5 mg egyszeri adag (szakinavir/ritonavir 1000/100 mg naponta kétszer)	Digoxin AUC ₀₋₇₂ ↑ 49% Digoxin C _{max} ↑ 27% A digoxinszintek az időben változhatnak. A digoxinszint nagymértékű növekedése várható, ha a digoxin-kezelés alatt álló betegnek szakinavir/ritonavirt adnak.	Körültekintően kell eljárni az Invirase/ritonavir digoxinnal történő együttadásakor. A digoxin szérumkoncentrációt monitorozni kell, és szükség esetén megfontolandó a digoxin dózisének csökkentése.
Hisztamin H₂-receptor antagonisták		
<ul style="list-style-type: none"> - Ranitidin (szakinavir/ritonavir) - Ranitidin (nem támogatott szakinavir) 	<ul style="list-style-type: none"> - Invirase/ritonavirrel való kölcsönhatását nem vizsgálták. - Szakinavir AUC ↑ 67% 	<ul style="list-style-type: none"> - Az emelkedés nem volt klinikailag jelentős. Nem szükséges a szakinavir dózismódosítása.

Terápiás területenkénti gyógyszer (a vizsgálatban alkalmazott Invirase dózisa)	Interakció	Együttadásra vonatkozó javaslatok
<i>HMG-CoA reduktázgátlók</i>		
Pravasztatin Fluvasztatin (szakinavir/ritonavir)	A kölcsönhatást nem vizsgálták. A pravasztatin és fluvasztatin metabolizmusa nem függ a CYP3A4-től. A transzport-proteinekre kifejtett hatásokon keresztüli interakció nem zárható ki.	Kölcsönhatás nem ismert. Ha nincs más alternatív kezelési mód, akkor gondos ellenőrzés mellett használható (lásd 4.4 pont).
Szimvasztatin Lovasztatin (szakinavir/ritonavir)	Szimvasztatin ↑↑ Lovasztatin ↑↑ A plazmakoncentrációk nagymértékben függenek a CYP3A4-en keresztül zajló metabolizmustól.	A szimvasztatin és lovasztatin megnövekedett koncentrációja rhabdomyolysist okozhat. Ezeknek a gyógyszereknek az együttadása Invirase/ritonavirrel ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Atorvasztatin (szakinavir/ritonavir)	Az atorvasztatin metabolizmusa kevésbé függ a CYP3A4-től.	Ha Invirase/ritonavirrel adják együtt, a lehető legkisebb adag atorvasztatint kell adni, és a betegnél gondosan ellenőrizni kell a myopathia tüneteit (izomgyengeség, izomfájdalom, a plazma kreatininkináz-szintjének emelkedése, lásd 4.4 pont).
<i>Immunszuppresszánsok</i>		
Takrolimusz	A takrolimusz a CYP3A4 és P-glikoprotein szubsztrátja. A takrolimusz és szakinavir/ritonavir egyidejű alkalmazásakor a takrolimusz plazmakoncentrációjának növekedése várható. A takrolimusz adása torsade de pointes-t okozhat.	Az életveszélyes szívritmuszavar lehetősége miatt az Invirase/ritonavirrel történő kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).
Ciklosporin Rapamicin (szakinavir/ritonavir)	Ezeknek a gyógyszereknek a koncentrációja többszörösére emelkedik, ha Invirase/ritonavirrel adják együtt.	Ezeknek az immunszuppresszánsoknak a gondos terápiás gyógyszermonitorozása szükséges, ha együtt adják Invirase/ritonavirrel.
<i>Hosszú hatású beta-2 adrenerg agonista</i>		
Szalmeterol	Szalmeterol és szakinavir/ritonavir egyidejű alkalmazása várhatóan emeli a szalmeterol plazmaszintjét.	Nem javasolt az egyidejű alkalmazás, mivel megnőhet a szalmeterollal kapcsolatos cardiovascularis események, így a QT-megnyúlás, a palpitáció és a sinus tachycardia kockázata (lásd 4.4 pont).
<i>Kábító-fájdalomcsillapítók</i>		
Metadon 60-120 mg naponta egyszer (szakinavir/ritonavir 1000/100 mg naponta kétszer)	Metadon AUC ↓ 19% (90% CI 9% - 29%) 12 beteg közül egynél sem jelentkeztek megvonási tünetek.	Az életveszélyes szívritmuszavar lehetősége miatt az Invirase/ritonavirrel történő kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Terápiás területenkénti gyógyszer (a vizsgálatban alkalmazott Invirase dózisa)	Interakció	Együttadásra vonatkozó javaslatok
Orális fogamzásgátlók		
Etinilösztadiol (szakinavir/ritonavir)	Az etinilösztadiol-koncentrációja csökkenhet, ha Invirase/ritonavirrel adják együtt.	Más, vagy kiegészítő fogamzásgátló módszereket kell alkalmazni, ha ösztrogén alapú orális fogamzásgátlókat adnak egyidejűleg (lásd 4.4 pont).
5-ös típusú foszfodiestheráz (PDE5) gátlók		
- Szildenafil (szakinavir/ritonavir)	- Invirase/ritonavirrel való kölcsönhatását nem vizsgálták.	
- Szildenafil 100 mg (egyszeri adag) (nem támogatott szakinavir 1200 mg naponta háromszor)	- Szakinavir ↔ Szildenafil C _{max} ↑ 140% Szildenafil AUC ↑ 210% - A sildenafil a CYP3A4 szubsztrátja.	- Az életveszélyes szívritmuszavar lehetősége miatt az Invirase/ritonavirrel történő kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).
Vardenafil (szakinavir/ritonavir)	A vardenafil-koncentráció emelkedhet, ha Invirase/ritonavirrel adják együtt.	Az életveszélyes szívritmuszavar lehetősége miatt az Invirase/ritonavirrel történő kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).
Tadalafil (szakinavir/ritonavir)	A tadalafil-koncentráció emelkedhet, ha Invirase/ritonavirrel adják együtt.	Az életveszélyes szívritmuszavar lehetősége miatt az Invirase/ritonavirrel történő kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).
Protonpumpa-gátlók		
Omeprazol 40 mg naponta egyszer (szakinavir/ritonavir 1000/100 mg naponta kétszer)	Szakinavir AUC ↑ 82% (90% CI 44-131%) Szakinavir C _{max} ↑ 75% (90% CI 38-123%) Ritonavir ↔	A kombináció nem javasolt.
Egyéb protonpumpa-gátlók (szakinavir/ritonavir 1000/100 mg naponta kétszer)	Egyéb protonpumpa-gátlók Invirase/ritonavirrel történő együttadására vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.	A kombináció nem javasolt.
Tirozin-kináz inhibitorok		
Minden, a QT-szakasz meghosszabbodásának kockázatával járó tirozin-kináz inhibitor, pl: dazatinib szunitinib	Invirase /ritonavirrel való kölcsönhatását nem vizsgálták.	Az életveszélyes szívritmuszavar lehetősége miatt az Invirase/ritonavirrel történő kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Terápiás területenkénti gyógyszer (a vizsgálatban alkalmazott Invirase dózisa)	Interakció	Együttadásra vonatkozó javaslatok
Egyéb		
Ergot-alkaloidok (pl. ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin és metilergonovin) (szakinavir/ritonavir)	Az Invirase/ritonavir emelheti az ergotalkaloidok vérszintjét, ennek következtében növeli az akut ergot toxicitás lehetőségét.	Az Invirase/ritonavir és az ergot-alkaloidok együttadása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
- Grapefruit-lé (szakinavir/ritonavir)	- Invirase /ritonavirrel való kölcsönhatását nem vizsgálták.	
- Grapefruit-lé (egyszeri adag) (nem támogatott szakinavir)	- Szakinavir ↑ 50% (normál töménységű grapefruit-lé) - Szakinavir ↑ 100% (kétszeres töménységű grapefruit-lé)	- A növekedést nem tartják klinikailag jelentősnek. Dózismódosítás nem szükséges.
- Fokhagyma kapszula (szakinavir/ritonavir)	- Invirase /ritonavirrel való kölcsönhatását nem vizsgálták.	
- Fokhagyma kapszula (az adag kb. napi kettő 4 g-os fokhagyma gerezdek felel meg) (nem támogatott szakinavir 1200 mg naponta háromszor)	- Szakinavir AUC ↓ 51% Szakinavir C _{trough} ↓ 49% (8 órával az adagolás után) Szakinavir C _{max} ↓ 54%.	- A szakinavirral kezelt betegek a plazmakoncentráció csökkenése, a virológiai válasz elmaradása és az antiretrovirális-kezelés egy vagy több komponensével szemben kialakuló rezisztencia lehetősége miatt nem szedhetnek fokhagyma kapszulát.
- Orbáncfű (szakinavir/ritonavir)	- Invirase /ritonavirrel való kölcsönhatását nem vizsgálták.	
- Orbáncfű (nem támogatott szakinavir)	- A szakinavir (nem támogatott) plazmakoncentrációja csökkenhet, ha orbáncfűvet (<i>Hypericum perforatum</i>) tartalmazó gyógynövénykészítménnyel adják együtt. Ez a hatás annak köszönhető, hogy az orbáncfű indukálja a metabolizáló enzimeket és/vagy a transzport proteineket.	- Az Invirase-t tilos együtt adni orbáncfűvet tartalmazó gyógynövénykészítményekkel. Ha egy beteg már alkalmaz orbáncfűvet, a szedését abba kell hagyni, ellenőrizni kell a vírusszintet és ha lehet, a szakinavir-szintet is. Az orbáncfű szedésének abbahagyásakor a szakinavir szint emelkedhet, ezért előfordulhat, hogy a szakinavir dózisát módosítani kell. Az orbáncfű indukáló hatása a kezelés elhagyása után akár még két hétig is fennállhat.

Terápiás területenkénti gyógyszer (a vizsgálatban alkalmazott Invirase dózisa)	Interakció	Együttadásra vonatkozó javaslatok
<i>Egyéb lehetséges kölcsönhatások CYP 3A4-szubsztrát gyógyszerek</i>		
pl. dapszon, dizopiramid, kinin, fentanil és alfentanil	Bár specifikus vizsgálatokat nem végeztek, a főként a CYP 3A4 enzim által metabolizálódó gyógyszerek plazmakoncentrációja emelkedhet, ha Invirase/ritonavirrel adják együtt őket.	A potenciálisan életveszélyes szívritmuszavar miatt az Invirase/ritonavirrel történő kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).
<i>Gastrointestinalis gyógyszerek</i>		
Metoklopramid	Nem ismert, hogy azok a gyógyszerek, amelyek csökkentik a szakinavir tranzit-idejét a tápcsatornában, csökkentik-e a szakinavir plazmakoncentrációját.	
Ciszaprid (szakinavir/ritonavir)	Az Invirase/ritonavir és döntően a CYP3A4 útvonalon keresztül metabolizálódó gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén megemelkedhet ezen gyógyszerek plazmakoncentrációja, bár erre vonatkozó specifikus vizsgálatokat nem végeztek.	A potenciálisan életveszélyes szívritmuszavar miatt az Invirase/ritonavirrel történő kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).
Difemanil (szakinavir/ritonavir)		A potenciálisan életveszélyes szívritmuszavar miatt az Invirase/ritonavirrel történő kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).
<i>Vazodilatátorok (perifériás)</i>		
Vinkamin iv.		Az életveszélyes szívritmuszavar lehetősége miatt az Invirase/ritonavirrel történő kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Jelmagyarázat: ↓ csökkenés, ↑ növekedés, ↔ nincs változás, ↑↑ jelentős növekedés

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség: az állatkísérletek nem mutattak direkt vagy indirekt káros hatást sem az embrio vagy foetus fejlődésére, a gestatio lefolyására, sem a peri- és postnatalis fejlődésre. Kevés klinikai tapasztalat áll rendelkezésre a terhes nőknél való alkalmazás esetén. Veszélyes fejlődési rendellenességek, születési rendellenességek és más zavarok (veszélyes fejlődési rendellenességek nélkül) ritkán fordultak elő azoknál a terhes nőknél, akiket szakinavir és egyéb retrovírus ellenes szerek kombinációjával kezeltek. Az eddigi adatok azonban nem elégségesek annak eldöntésére, hogy a kezelés milyen veszélyt jelent a magzat számára. Ezért szakinavir terhességben csak akkor adható, ha a várt előny meghaladja a magzatra vonatkozó kockázatot (lásd 5.3 pont).

Szoptatás: nincsenek állatkísérletes és humán adatok arról, hogy a szakinavir átjut-e az anyatejbe. Az esetleges mellékhatások veszélye nem értékelhető szoptatott csecsemőknél, ezért a szoptatást a szakinavir adagolás megkezdése előtt abba kell hagyni. HIV-fertőzött nők semmilyen körülmények között ne szoptassák csecsemőiket, mert ez által elkerülhető a HIV-fertőzés átadása.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Invirase kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az Invirase-kezelés során szédülést, fáradtságot és látáskárosodást tapasztaltak. A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

a. A biztonságossági profil összefoglalása

Korlátozott számú adat áll rendelkezésre két olyan vizsgálatból, amelyekben 311 betegnek legalább 48 hétig adott szakinavir lágy kapszula (1000 mg naponta kétszer) és alacsony dóziszú ritonavir (100 mg naponta kétszer) kombináció biztonságosságát vizsgálták.

Azok a leggyakoribb nemkívánatos hatások (azaz mellékhatások) melyek lehetséges, hogy összefüggenek a ritonavirrel támogatott szakinavir-kezeléssel a következők voltak: émelygés, hasmenés, fáradtság, hányás, flatulencia és hasi fájdalom.

A következő, legmagasabb (3-as és 4-es) súlyossági fokozatú nemkívánatos eseményeket jelentették: anaemia, diabetes mellitus, hasmenés, émelygés, hányás és fáradékonyság.

Az átfogó dózismódosítási ajánlásokra és a gyógyszerrel kapcsolatos mellékhatásokra vonatkozóan, az orvosnak figyelembe kell vennie a ritonavir és a szakinavirral együttadott gyógyszerkészítmények alkalmazási előírásait is.

b. Mellékhatások táblázatos felsorolása

A 2. táblázatban kerülnek összefoglalásra azok a mellékhatások, amelyeket két olyan, pivotális vizsgálatból jelentettek, ahol a legalább 48 hétig adott szakinavir lágy kapszula (1000 mg naponta kétszer) és alacsony dóziszú ritonavir (100 mg naponta kétszer) kombinációjának alkalmazását vizsgálták. Ezek között azok a forgalomba hozatalt követő, spontán mellékhatás jelentésekben szereplő, súlyos és nem súlyos mellékhatások is fel vannak tüntetve, amelyeknél nem zárható ki a szakinavir oki szerepe.

A felsorolt mellékhatások a MedDRA szervrendszeri kategóriák szerint kerültek feltüntetésre. A MedDRA rendszer szerinti gyakorisági kategóriák: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

2. táblázat: Klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően felnőtt betegeknél jelentett mellékhatások és jelentős laboratóriumi eltérések incidenciája

Szervrendszer	Mellékhatás
Az esemény gyakorisága	
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Nagyon gyakori	Csökkent vérlemezkesszám
Gyakori	Anaemia, csökkent hemoglobinszint, csökkent lymphocytaszám, csökkent fehérvérsejtszám
Nem gyakori	Neutropenia
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>	
Nem gyakori	Látáskárosodás
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Gyakori	Túlérzékenység

Szervrendszer	Mellékhatás
Az esemény gyakorisága	
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	
Nagyon gyakori	Emelkedett koleszterinszint a vérben, emelkedett trigliceridszint a vérben
Gyakori	Diabetes mellitus, anorexia, megnövekedett étvágy
Nem gyakori	Csökkenett étvágy
<i>Pszichiátriai kórképek</i>	
Gyakori	Libidó csökkenés, alvászavar
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Gyakori	Paresthesia, perifériás neuropathia, szédülés, ízérzésvizsgálat, fejfájás
Nem gyakori	Aluszékonyság, konvulziók
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>	
Gyakori	Dyspnoe
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Nagyon gyakori	Hasmenés, émelygés
Gyakori	Hányás, haspuffadás, hasi fájdalom, felhasi fájdalom, székrekedés, szájszárazság, dyspepsia, böfögés, flatulentia, ajakszárazság, laza széklet
Nem gyakori	Pancreatitis
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>	
Nagyon gyakori	Emelkedett alanin aminosztransferáz-, emelkedett aszpartát aminosztransferáz-, emelkedett alacsony denzitású lipoproteinszint
Gyakori	Emelkedett bilirubinszint a vérben, emelkedett amilázsint a vérben
Nem gyakori	Hepatitis, sárgaság
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>	
Gyakori	Emelkedett kreatininszint a vérben
Nem gyakori	Vesekárosodás
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>	
Gyakori	Alopecia, száraz bőr, ekcéma, lipoatrophia, pruritus, bőrkiütés
Nem gyakori	Stevens-Johnson szindróma, dermatitis bullosa
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	
Gyakori	Izomgörcs
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	
Gyakori	Asthenia, fáradtság, megnövekedett zsírszövetmennyiség, rossz közérzet
Nem gyakori	Nyálkahártya fekélyek

c. Kiválasztott mellékhatások leírása

Anyagcsere-paraméterek

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Beszámoltak fokozott vérzésről, beleértve a spontán bőr hematómát és hemarthrosist is, proteázgátló gyógyszerekkel kezelt A és B típusú hemofiliás betegeken (lásd 4.4 pont).

Emelkedett CPK-szint, myalgia, myositis és ritkán rhabdomyolysis fordult elő proteázgátló-kezelés során, különösen akkor, ha nukleozid analógokkal kombinációban adták.

Osteonecrosisos esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (CART) részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Súlyos immunhiányos HIV-fertőzött betegeken a kombinált antiretrovirális-kezelés (CART) megkezdésekor a tünetmentes, vagy reziduális opportunist fertőzésekkel szemben gyulladáso reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását is jelentették, azonban a bejelentések szerint a jelentkezésig eltelt idő rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

d. Gyermekek

Korlátozott számú biztonságossági adat érhető el egy gyermekgyógyászati vizsgálatból (NV20911, n = 18), amelyben a szakinavir kemény kapszula (50 mg/kg naponta kétszer, maximum naponta kétszer 1000 mg) és az alacsony dózisú ritonavir belsőleges oldat (5 - <15 kg testtömegre 3 mg/kg naponta kétszer, 15- 40 kg testtömegre 2,5 mg/kg naponta kétszer, >40 kg testtömegre 100 mg naponta kétszer) kombinációját vizsgálták, 4 hónapos - 6 éves korú gyermekeknél.

A vizsgálatban 4 betegnél észleltek 5 nemkívánatos eseményt, amelyek a vizsgálati kezeléssel voltak összefüggésben. Ezek az események a hányás (3 beteg), hasi fájdalom (1 beteg) és hasmenés (1 beteg) voltak. Ebben a vizsgálatban nem tapasztaltak nem várt nemkívánatos eseményeket.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Szakinavir túlادagolással kapcsolatban kevés adat áll rendelkezésre. Önmagában a szakinavir akut vagy krónikus túlادagolása nem okozott jelentős problémákat, de más proteáz inhibitorokkal együttadva a túlادagolás következő tüneteit és jeleit figyelték meg: általános gyengeség, fáradtság, hasmenés, hányinger, hányás, hajhullás, szájszárazság, hyponatraemia, testtömeg-csökkenés és orthostaticus hypotonia. A szakinavir túlادagolásnak nincs specifikus ellenszere. A szakinavir túlادagolás kezelésének általános szupportív intézkedésekből kell állnia, mint az életfunkciók és az EKG monitorozása, a beteg klinikai állapotának megfigyelése. Szükség esetén a további felszívódás megakadályozása megfontolandó. Mivel a szakinavir nagymértékben kötődik fehérjéhez, nem valószínű, hogy a hatóanyag hatékony eltávolításában a dialízis előnyös lenne.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: vírusellenes szer, ATC kód: J05A E01.

Hatásmechanizmus: A HIV proteáz a vírusban található fontos enzim, mely a virális gag és gag-pol poliproteinek specifikus hasításához szükséges. A szakinavir szelektíven gátolja a HIV proteázt, ezáltal megakadályozza érett, fertőző vírusrészecskék keletkezését.

QT- és PR-intervallum megnyúlás az elektrokardiogramon: Egy négyszeresen keresztezett, kettős-vak, placebo- és aktív kontrollos (moxifloxacin 400 mg), 18 és 55 év közötti, egészséges férfi és női önkénteseken (N = 59) végzett vizsgálatban elemezték az Invirase/ritonavir kombinációnak a QT-intervallumra kifejtett hatását terápiás (naponta kétszer 1000/100 mg) és szupraterápiás adagok (naponta kétszer 1500/100 mg) mellett. Az adagolás 3. napján 20 órás időszakon keresztül végeztek EKG méréseket. Az elemzésre azért választották a 3. napot, mert egy korábbi, 14 napos, többszöri adagolású farmakokinetikai vizsgálatban a maximális farmakokinetikai expozíció ekkor alakult ki. Az átlagos C_{max} -értékek a 3. napon az Invirase/ritonavir terápiás és szupraterápiás adagja mellett sorrendben kb. 3-szor ill. 4-szer nagyobbak voltak, mint a HIV fertőzött betegeknél dinamikus egyensúlyi állapotban észlelt átlagos C_{max} -érték a terápiás dózis beadása mellett. A 3. napon a gyógyszerbevitel előtti, a kiindulási szívritmusra korrigált QTcS időnek (vizsgálat-specifikus, szívfrekvenciára korrigált QT) az aktív gyógyszer és a placebo-kar közötti maximális átlagos különbségének a felső egyoldalas 95%-os konfidencia intervalluma 10 msec-nál nagyobb volt a két, ritonavirrel támogatott Invirase-kezelési csoportnál (az eredményeket lásd a 3. táblázatban). Ugyan az Invirase/ritonavir szupraterápiás adagja nagyobb mértékben befolyásolta a QT-intervallumot, mint az Invirase/ritonavir terápiás adagja, nem biztos, hogy a két dózis maximális hatása megfigyelhető volt. A terápiás és szupraterápiás karon a vizsgálati alanyok 11% és 18%-ánál a QTcS 450 msec és 480 msec között volt. A vizsgálatban nem volt 500 msec-nál nagyobb QT-megnyúlás és torsade de pointes (lásd még 4.4 pont).

3. táblázat. A $ddQTcS^{\dagger}$ (msec) 3. napon mért maximális átlaga egészséges önkénteseknél az Invirase/ritonavir terápiás adagja, az Invirase/ritonavir szupraterápiás adagja és az aktív kontroll moxifloxacin adása mellett a Thorough QT (TQT) vizsgálatban

Kezelés	A gyógyszerbevitel óta eltelt idő	Átlagos $ddQTcS$	Standard hiba	A $ddQTcS$ felső 95%-os CI-a
Invirase/ritonavir 1000/100 mg naponta kétszer	12 óra	18,86	1,91	22,01
Invirase/ritonavir 1500/100 mg naponta kétszer	20 óra	30,22	1,91	33,36
Moxifloxacin [^]	4 óra	12,18	1,93	15,36

[†]gyógyszerbevitel előtti, a kiindulási szívritmusra korrigált QTcS számított különbsége az aktív kezelési- és a placebo-karok között

[^] csak a 3. napon adtak 400 mg-ot

Megjegyzés: A QTcS ebben a vizsgálatban $QT/RR^{0,319}$ volt férfiak és $QT/RR^{0,337}$ nők esetén, amely hasonló a Fridericia-féle korrekcióhoz ($QTcF = QT/RR^{0,333}$).

Ebben a vizsgálatban 200 msec-nál nagyobb PR-intervallumot is észleltek a betegek 40%-ánál, ill. 47%-ánál a naponta kétszer adagolt 1000/100 mg Invirase/ritonavir, ill. naponta kétszer adagolt 1500/100 mg Invirase/ritonavir adása mellett a 3. napon. 200 msec-nál nagyobb PR-intervallumot az aktív kontrollos (moxifloxacin) karon a vizsgálati személyek 3%-ánál, a placebo-karon pedig 5%-ánál észleltek. A PR-intervallum gyógyszerbevitel előtti kiindulási értékhez viszonyított maximális átlagos

változása 25 msec, ill. 34 msec volt a két ritonavirrel támogatott Invirase kezelési csoportban (1000/100 mg naponta kétszer, ill. 1500/100 mg naponta kétszer) (lásd még 4.4 pont).

Syncope és presyncope esetek a vártnál nagyobb százalékban jelentkeztek, és gyakoribbak voltak a szakinavir-kezelés alatt (13-ból 11). Nem tisztázott, hogy ezen, egészséges önkénteseknél végzett vizsgálat eredményei mennyiben relevánsak az Invirase/ritonavirrel kezelt, HIV-fertőzött betegekre, azonban a naponta kétszer 1000/100 mg-os Invirase/ritonavir adag túllépését kerülni kell.

A kezelés első 7 napjában 2 NRTI-vel kombinálva naponta kétszer adott 500 /100 mg Invirase/ritonavir, majd az ezt követő 7 nap során 2 NRTI-vel kombinálva naponta kétszer adott 1000 /100 mg Invirase/ritonavir adagolási séma szerint indított kezelés QTc-intervallumra, farmakokinetikára és vírusterhelésre gyakorolt hatását egy kététes, nyílt, megfigyeléses vizsgálatban értékelték 23, HIV-1 fertőzött, korábban kezelésben nem részesült, Invirase/ritonavir terápiát kezdő betegnél. A módosított Invirase/ritonavir kezelés mellett a kezelés 3., 4., 7., 10. és 14. napján gyűjtöttek EKG és farmakokinetikai adatokat. A vizsgálat elsődleges végpontja a QTcF denz dózis beadás előtt mért kiindulási értékéhez képest bekövetkezett legnagyobb változása ($\Delta\text{QTcF}_{\text{át}}$) volt. Egy másik populáción végzett vizsgálatokat összehasonlítva a kezelés első hetében a módosított séma szerint adagolt Invirase/ritonavir kezelés mellett az átlagos maximális $\Delta\text{QTcF}_{\text{át}}$ kisebbnek bizonyult, mint a standard adagolású Invirase/ritonavir kezelést kapó egészséges önkéntesek esetében a kezelés 3. napján mért érték a TQT vizsgálatban (4. táblázat). A módosított kezelési sémájú Invirase/ritonavir beadását követően a korábban kezelésben nem részesült, HIV-1 fertőzött betegpopulációban – valamennyi vizsgálati napot figyelembe véve - a 21 beteg közül csak kettő betegnél (9%) tapasztaltak ≥ 30 ms maximális QTcF változást a denz dózis bevétel előtti, kiindulási értékhez képest, és a QTcF átlagos maximális változása a denz dózis bevétel előtti, kiindulás értékhez viszonyítva valamennyi vizsgálati napon < 10 ms volt. Ezen eredmények szerint - a különböző populációk vizsgálatok közötti összehasonlítása alapján (4. táblázat) - az Invirase/ritonavir kezelés módosított adagolási sémája mellett csökken a QTc-intervallum megnyúlásának veszélye. Azon betegek aránya, akiknél ebben a vizsgálatban a PR intervallum > 200 ms meghosszabbodásáról számoltak be, 3/22 (14%) (3. nap) és 8/21 (38%) (14. nap) között változott.

Módosított Invirase/ritonavir adagolási séma esetén a ritonavir indukciós hatása mellett a szakinavir-expozíció csúcsa az első héten a harmadik napon volt megfigyelhető, majd a 7. napra csökkent a legalacsonyabb szintre, míg a szakinavir 14. napon mért farmakokinetikai paraméterei (a második hét során az Invirase/szakinavir teljes dózisban történő adagolását követően) megközelítették a szakinavir vonatkozásában HIV-1 fertőzött betegeknek dinamikusan egyensúlyi állapotban korábban mért átlagos értékeket (9. táblázat). Az Invirase HIV-1 fertőzött betegeknek mért átlagos C_{max} értékei az Invirase/ritonavir módosított adagolása mellett az egyes vizsgálati napokon kb. 53-83%-kal voltak alacsonyabbak a TQT vizsgálatban egészséges önkénteseknél a kezelés 3. napján mért átlagos C_{max} értéknél. Minden betegnél, aki korábban nem részesült kezelésben, és a kététes kezelési periódus során az Invirase/ritonavir kezelést a módosított adagolási séma szerint kapta, a HIV-RNS szint folyamatos csökkenése volt megfigyelhető, ami HIV vírus szuppresszió fennállására utal a vizsgálat időtartama alatt. A hosszú távú hatásosságát a módosított adagolási séma vonatkozásában nem vizsgálták.

4. táblázat. Korábban kezelésben nem részesült, HIV-1 fertőzött, Invirase/ritonavir kezelést kezdő betegek módosított Invirase/ritonavir adagolási séma mellett megfigyelt elektrokardiogram paramétereinek összefoglalása

Paraméter	3. nap 500/100 mg (n=22)	4. nap 500/100 mg (n=21)	7. nap 500/100 mg (n=21)	10. nap 1000/100 mg (n=21)	14. nap 1000/100 mg (n=21)	TQT vizsgálat 3. nap* (n=57)
Átlagos maximális $\Delta QTcF_{\text{átl}}$ 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
A ≥ 30 ms maximális $\Delta QTcF_{\text{átl}}$ -t mutató betegek (%)	0	0	0	2/21 (9%)	0	29/57 (51%)

*Az egészséges önkéntesek körében végzett thorough QT vizsgálatból származó korábbi adatok

In vitro antivirális hatás: A szakinavir antivirális hatást mutatott a HIV-1 vírus számos laboratóriumi törzsével és klinikai izolátumával szemben, sorrendben 1-10 nmol és 5-50 nmol tartományba eső, típusos EC_{50} -, ill. EC_{90} -értékekkel, és nem volt nyilvánvaló különbség a B altípus ill. a nem B kládok között. A megfelelő szérumhoz (50%-os humán szérum) korrigált EC_{50} -érték 25 és 250 nmol között volt. A HIV-2 klinikai izolátumainak EC_{50} -értékei 0,3 és 2,4 nmol között voltak.

Rezisztencia

Antivirális hatékonyság a kiindulási genotípus és fenotípus szerint:

A ritonavirrel támogatott szakinavir-kezelés klinikai hatékonyságát jelző genotípusos és fenotípusos „cut-off”-értékeket egyrészt a RESIST 1 és 2 klinikai vizsgálat retrospektív elemzésével, másrészt egy nagy kórházi kohorsz (Marcelin és munkatársai, 2007.) eredményeinek elemzése alapján határozták meg.

A kiindulási szakinavir-fenotípus (a referenciához viszonyított érzékenység-változás, PhenoSense assay) a virológiai kimenetel szempontjából prediktív tényezőnek bizonyult. A virológiai válasz csökkenését először akkor észlelték, amikor a változás meghaladta a 2,3-szoros értéket, 12-szeres változás feletti érték esetén pedig már nem észleltek virológiai hatást.

Marcelin és munkatársai (2007.) kilenc olyan proteáz-kodont azonosítottak (L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M), amelyek 138, szakinavirral még nem kezelt beteg esetében összefüggésben voltak a szakinavir/ritonavirra (1000/100 mg naponta kétszer) adott virológiai válasz csökkenésével. Három vagy több mutáció jelenléte a szakinavir/ritonavir válasz csökkenését eredményezte. A szakinavir-kezeléssel összefüggő rezisztens mutációk száma és a virológiai válasz közötti kapcsolatot egy független klinikai vizsgálat során igazolták (RESIST 1 és 2), amelybe egy előzetesen már több kezelésben részesült betegpopulációt vontak be, ahol a betegek 54%-a korábban szakinavir-kezelést kapott ($p = 0,0133$, lásd 5. táblázat). A G48V mutáció, melyet korábban in vitro mint szakinavir-jelző mutációt azonosítottak, a vizsgálat megkezdésekor három betegből származó vírusban jelen volt, akik közül senki sem reagált a kezelésre.

5. táblázat: Szakinavir/ritonavirra adott virológiai válasz a szakinavir-rezisztenciát okozó mutációk száma szerint

Szakinavir-rezisztenciát okozó mutációk kiindulási száma	Marcelin és munkatársai (2007) Szakinavirral (SQV) még nem kezelt populáció		RESIST 1 & 2 Szakinavirral (SQV) még nem kezelt/már kezelt populáció	
	N=138	A kiindulási plazma HIV-1 RNS-szint változása a 12-20. héten	N=114	A kiindulási plazma HIV-1 RNS-szint változása a 4. héten
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

* A szakinavir mutációs spektrumának mutációi: L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M

Még nem kezelt és már kezelt betegeken végzett vizsgálatok klinikai eredményei

A MaxCmin 1 vizsgálatban a szakinavir lágy kapszula/ritonavir 1000/100 mg naponta kétszer és 2 NRTI/nem-nukleozid reverztranszkriptáz gátló (NNRTI) biztonságosságát és hatásosságát hasonlították össze indinavir/ritonavir 800/100 mg (naponta kétszer) és 2 NRTI/NNRTI-t kapó több mint 300 (proteázgátlóval még nem vagy már kezelt) betegen. A szakinavir és ritonavir kombináció jobb virológiai hatást mutatott, mint az indinavir és ritonavir kombináció, amikor az eredeti kezeléssel való áttérés virológiai hatástalanság miatt történt.

A MaxCmin2 vizsgálatban a szakinavir lágy kapszula/ritonavir 1000/100 mg (naponta kétszer) és 2 NRTI/NNRTI biztonságosságát és hatásosságát hasonlították össze lopinavir/ritonavir 400/100 mg (naponta kétszer) és 2 NRTI/NNRTI-kezeléssel 324 (proteázgátlóval még nem vagy már kezelt) betegen. A lopinavir/ritonavir karban lévő betegek közül egy sem kapott lopinavirt a randomizáció előtt, míg a szakinavir/ritonavir karban 16 személy kapott előzőleg szakinavirt.

6. táblázat: A betegek demográfiai adatai MaxCmin1 és MaxCmin2†

	MaxCmin1		MaxCmin2	
	SQV/r N=148	IDV/r N=158	SQV/r N=161	LPV/r N=163
Nem				
Férfi	82%	74%	81%	76%
Rassz (Fehér/Fekete/Ázsiai) %	86/9/1	82/12/4	75/19/1	74/19/2
Kor, median, évek	39	40	40	40
CDC C kategória (%)	32%	28%	32%	31%
Antiretrovirális-kezelést nem kapott (%)	28%	22%	31%	34%
PI-vel nem kezelt (%)	41%	38%	48%	48%
Median kiindulási HIV-1 RNA, log ₁₀ kópia/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)
Median kiindulási CD4 ⁺ sejt/mm ³ (IQR)	272 (135-420)	280 (139-453)	241 (86-400)	239 (95-420)

† adatok a klinikai vizsgálati jelentésből

7. táblázat: Eredmények a 48. héten MaxCmin1 and MaxCmin2†

Eredmények	MaxCmin1		MaxCmin2	
	SQV/r	IDV/r	SQV/r	LPV/r
Megkezdett tervezett kezelés n (%)	148 (94%)	158 (99%)	161 (94%)	163 (98%)
Abbahagyott tervezett kezelés, n (%)	40 (27%)	64 (41%)	48 (30%)	23 (14%)
	P=0,01		P=0,001	
Virologiai hatástalanság ITT/e*#	36/148 (24%)	41/158 (26%)	53/161 (33%)	29/163 (18%)
	P=0,76		P=0,002	
VL arány < 50 kópia/ml a 48. héten, ITT/e#	97/144 (67%)	106/154 (69%)	90/158 (57%)	106/162 (65%)
	P >0,05‡		P=0,12	
VL arány < 50 kópia/ml a 48. héten, A kezelés alatt	82/104 (79%)	73/93 (78%)	84/113 (74%)	97/138 (70%)
	P >0,05‡		P=0,48	
A CD4 sejtszám median növekedése a 48. héten (sejt/mm ³)	85	73	110	106

* Mindkét vizsgálatra vonatkozóan: VL <200 kópia/ml értékkel a vizsgálatba kerülő betegekre vonatkozóan, a definiált VF >200 kópia/ml. MaxCmin1: azokra vonatkozóan akik VL >200 kópia/ml-rel léptek be, a VF definíciója bármely növekedés >0,5 log és/vagy VL >50 000 kópia/ml a 4. héten, >5000 kópia/ml a 12. héten, vagy >200 kópia/ml a 24. héten vagy utána. MaxCmin2: bármely emelkedés >0,5 log egy bizonyos vizitnél; <0,5 log csökkenés ha VL >200 kópia/ml a 4. héten; <1,0 log csökkenés a kiinduláshoz képest ha VL >200 kópia/ml a 12. héten; és VL >200 kópia/ml a 24. héten.

ITT/e = kezelni szándékozott/kezelt

† Adatok a klinikai vizsgálati jelentésből

‡ adatok a MaxCmin1 közleményből

Gyermekgyógyászati vizsgálatokból származó klinikai eredmények

A szakinavir farmakokinetikáját, hatásosságát és aktivitását egy nyílt, multicentrikus vizsgálatban 18, 4 hónapos és kevesebb, mint 6 éves kor közötti gyermeknél értékelték, akiknek a szakinavirt (naponta kétszer 50 mg/kg, maximum a naponta kétszer 1000 mg-os felnőtt dóziséig) ritonavir belsőleges oldattal (5 - <15 kg-os testtömeg esetén 3 mg/kg naponta kétszer, 15 – 40 kg-os testtömeg esetén 2,5 mg/kg naponta kétszer és 40 kg-nál nagyobb testtömeg esetén 100 mg naponta kétszer) legalább 2 antiretrovirális szerrel végzett háttérkezelés mellett kombinációban adták. Az újszülötteket és fiatal gyermekeket 2 csoportba osztották: az A-csoport a „Fiatal Korcsoport” a 4 hónapos és kevesebb, mint 2 éves kor közöttiek (n = 5), és a B-csoport az „Idősebb Korcsoport” a 2 évestől a kevesebb, mint 6 évesig (n = 13).

Az „Idősebb Korcsoportú” csoportban 13 beteg közül 11-nek a vírus száma < 400 kópia/ml volt a 48. héten. Ugyanazon időszakban 13 beteg közül 9-nek a vírus száma < 50 kópia/ml volt. A CD4 limfocita-szám (átlagos CD4 %-ban kifejezve) átlagosan 2,9%-ot emelkedett ugyanazon 48-hetes periódus alatt. A vizsgálati populáció mérete túl kicsi volt ahhoz, hogy klinikai előnyökre lehetne következtetni belőle.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A szakinavirt teljes mértékben a CYP3A4 metabolizálja. A ritonavir gátolja a szakinavir metabolizmusát így a szakinavir plazmaszintjét növeli („ritonavirrel támogatott szakinavir”).

Felszívódás: HIV-fertőzött felnőtt betegeken az Invirase, vagy szakinavir lágy kapszula ritonavirrel kombinálva 1000/100 mg adagban naponta kétszer adva, ugyanolyan, vagy magasabb szisztémás szakinavir vérszintet eredményez 24 órás periódus alatt, mint a naponta háromszor adott 1200 mg szakinavir lágy kapszula (lásd 8. táblázat). A szakinavir farmakokinetikája a tartós kezelés során stabil.

8. táblázat: Átlagos (%CV) AUC, C_{max} és C_{min} szakinavir értékek többször adott Invirase, szakinavir lágy kapszula, Invirase/ritonavir és szakinavir lágy kapszula/ritonavir-kezelés után.

Kezelés	N	AUC $_{\tau}$ (ng•h/ml)	AUC $_{0-24}$ (ng•h/ml) [†]	C_{max} (ng/ml)	C_{min} (ng/ml)
Invirase (kemény kapszula) 600 mg naponta 3x	10	866 (62)	2,598	197 (75)	75 (82)
szakinavir lágy kapszula 1200 mg naponta 3x	31	7,249 (85)	21,747	2,181 (74)	216 (84)
Invirase (tabletta) 1000 mg naponta 2x + ritonavir 100 mg naponta 2x* (éhomi állapot)	22	10,320 (2,530 30,327)	20,640	1509 (355 4,101)	313 (70 1,725) ^{††}
Invirase (tabletta) 1000 mg naponta 2x + ritonavir 100 mg naponta 2x* (nagy zsírtartalmú étkezés)	22	34,926 (11,826-105,992)	69,852	5208 (1,536-14,369)	1,179 (334-5,176) ^{††}

τ = adagolási intervallum, pl. 8 óra naponta háromszor és 12 óra naponta kétszer történő adás esetén.

C_{min} = a megfigyelt plazmakoncentráció az adagolási intervallum végén.

* az eredmények geometriai átlagok (min. – max.)

[†] napi kétszeri vagy háromszori adagolási sémából származik

^{††} $C_{maradék}$ értékek

Az abszolút biohasznosulás átlagosan 4% volt (CV 73%, tartomány: 1% - 9%) 8 egészséges önkéntesen, akik egyszeri 600 mg Invirase-t (3x200 mg kemény kapszula) kaptak bőséges reggeli után. Az alacsony biohasznosulás egyrészt a nem teljes felszívódásnak másrészt az extenzív first-pass metabolizmusnak köszönhető. Étkezéskor adva, a biohasznosulás nagyfokú növekedésében a gyomor pH-ja csak kis szerepet játszik. A ritonavirrel együttadott szakinavir abszolút biohasznosulását nem határozták meg emberben.

Az Invirase kemény kapszulát és a filmtablettát ritonavirrel kombinálva kiadós étkezés után bioekvivalensnek találták.

Eddig még nem kezelt betegeken hatékony terápia esetén a C_{min} kb. 50 ng/ml, az AUC $_{0-24}$ kb. 20 000 ng•h/ml. Már kezelt betegeken hatékony terápia esetén a C_{min} kb. 100 ng/ml, az AUC $_{0-24}$ kb. 20 000 ng•h/ml.

Azoknál a korábban nem kezelt, HIV-1 fertőzött betegeknél, akiknél a módosított Invirase/ritonavir adagolási séma szerint indítottak Invirase/ritonavir kezelést (a kezelés első 7 napjában naponta kétszer 500 mg Invirase naponta kétszer 100 mg ritonavirrel, majd az ezt követő 7 nap során a dózist megemelve naponta kétszer 1000 mg Invirase naponta kétszer 100 mg ritonavirrel), a szisztémás szakinavir-expozíciók az egyes vizsgálati napokon általában megközelítették vagy meg is haladták az Invirase/ritonavir standard, naponta kétszer 1000 mg/100 mg dózisú adagolása mellett kialakult dinamikus egyensúlyi állapotban korábban mért értéktartományt (lásd 9. és 8. táblázat).

9. táblázat: Korábban kezelésben nem részesült, HIV-1 fertőzött, Invirase/ritonavir kezelést kezdő betegek módosított Invirase/ritonavir adagolási séma mellett mért átlagos farmakokinetikai (CV%) paramétere

Paraméter	3. nap 500/100 mg (n=22)	4. nap 500/100 mg (n=21)	7. nap 500/100 mg (n=21)	10. nap 1000/100 mg (n=21)	14. nap 1000/100 mg (n=21)
AUC ₀₋₁₂ (ng•h/ml)	27 100 (35,7)	20 300 (39,9)	12 600 (54,5)	34 200 (48,4)	31 100 (49,6)
C _{max} (ng/ml)	4030 (29,1)	2960 (40,2)	1960 (53,3)	5300 (36,0)	4860 (46,8)
C ₁₂ (ng/ml)	899 (64,9)	782 (62,4)	416 (98,5)	1220 (91,6)	1120 (80,9)

In vitro vizsgálatok azt mutatták, hogy a szakinavir a P-glikoprotein (P-gp) szubsztrátja.

Az étkezés hatása: Egy 22 HIV-fertőzött betegen végzett keresztezett elrendezésű vizsgálatban, amelyben a betegek napi kétszeri 1000 mg/100 mg Invirase/ritonavir adagolás mellett három egymást követő adagot kaptak éhomi állapotban vagy nagy zsír- és kalóriatartalmú (46 g zsír, 1,091 Kcal) étkezés után, a szakinavir AUC₀₋₁₂, C_{max} és C_{maradék} értékek éhomi állapotban kb. 70%-kal voltak alacsonyabbak, mint nagy zsírtartalmú étkezés esetén. Egy kivétellel mindegyik beteg a terápiás küszöbérték (100 ng/ml) feletti szakinavir C_{maradék} értéket ért el éhomi állapotban. Nem volt klinikailag jelentős különbség a ritonavir farmakokinetikai profiljában éhezéskor illetve étkezés után, de a ritonavir C_{maradék} (geometriai átlagérték 245 szemben a 348 ng/ml-rel) alacsonyabb volt éhomi állapotban, mint az étkezéssel együtt történő alkalmazás során. Az Inviraset/ritonavirt étkezés közben vagy étkezés után kell bevenni.

Eloszlás felnötteken: a szakinavir nagymértékben széteszlik a szövetekben. Az átlagos egyensúlyi megoszlási térfogat 12 mg szakinavir intravénás adása után 700 l (CV 39%) volt. Kimutatták, hogy a szakinavir 30 µg•h/ml-ig mintegy 97%-ban kötődik a plazmafehérjékhez. Két, naponta háromszor 600 mg Invirase kapszulát kapó betegnél a szakinavir koncentrációja a cerebrospinális folyadékban elhanyagolható volt a hozzátartozó plazmaminták koncentrációjához hasonlítva.

Biotranszformáció és elimináció felnötteken: *in vitro* tanulmányokban, humán máj mikroszómákat használva kimutatták, hogy a szakinavir metabolizmusában a citokróm P450 specifikus izoenzime, a CYP3A4 vesz részt, ami a májban zajló metabolizmus több mint 90%-áért felelős. *In vitro* vizsgálatok alapján a szakinavir gyorsan metabolizálódik egy sor mono-, és dihidroxilált inaktív vegyületté. Egy tömegegyensúly vizsgálatban, melyben 600 mg orálisan adott ¹⁴C-szakinavirt használtak, a beadás után 4 napon belül (n=8) 88%-ot nyertek vissza a faecesből és 1%-ot a vizeletből. További négy esetben 10,5 mg ¹⁴C-szakinavirt adtak intravénásan, melyből a beadás után 4 napon belül 81%-ot nyertek vissza a faecesből és 3%-ot a vizeletből. A keringő szakinavir 13%-a változatlan vegyület, a többi pedig metabolitok formájában volt jelen a plazmában orális adás után. Intravénás adás után a keringő szakinavir 66%-a van jelen a plazmában változatlan vegyület, míg a többi metabolitok formájában, ami arra utal, hogy a szakinavir kiterjedt first-pass metabolizmuson megy keresztül. *In vitro* vizsgálatokban a szakinavir máj metabolizmusa 2 µg/ml koncentráció felett telíthetővé válik. A szakinavir szisztémás clearance-e magas 1,14 l/h/kg (CV 12%) volt, kissé magasabb, mint a máj plazma-átáramlása, és állandó volt 6, 36 és 72 mg intravénás adása után. A szakinavir átlagosan 7 óra hosszan (n=8) tartózkodott a szervezetben.

Különleges populációk

A biológiai nemek hatása az Invirase/ritonavir-kezelésre: A nemek között különbséget találtak abban a biológiai egyenértékűségi vizsgálatban, melyben a ritonavirrel kombinációban adott Invirase 500 mg filmtablettát az Invirase 200 mg kemény kapszulával hasonlították össze. A szakinavir expozíciója nők esetében magasabb volt, mint férfiaknál (AUC átlagosan 56%-nál magasabb, C_{max} átlagosan 26%-nál magasabb). Ebben a vizsgálatban nem találtak arra bizonyítékot, hogy ezt a nemi különbséget a kor és a testsúly magyarázta volna. A jóváhagyott adagolási sémát alkalmazva, kontrollós klinikai

vizsgálatokból rendelkezésre álló korlátozott mennyiségű adat nem utal komoly különbségre a biztonságossági profilban és hatásosságban nők és férfiak között.

Májkárosodásban szenvedő betegek: a májkárosodásnak a szakinavir/ritonavir (naponta kétszer 1000 mg/100 mg, 14 napig) dinamikus egyensúlyi állapotú farmakokinetikájára gyakorolt hatását 7, közepes fokú májkárosodásban (Child-Pugh B stádium, 7-9 pont) szenvedő, HIV-fertőzött betegnél vizsgálták. A vizsgálatban résztvevő kontroll-csoport 7, normális májfunkciójú, HIV-fertőzött betegek között, nemben, testtömegben és dohányzási szokásait tekintve megfelelt a májkárosodásban szenvedő betegeknek. Az átlagos (zárójelben a %-os variációs együttható) AUC_{0-12h} és C_{max} -értékek sorrendben 24,3 $\mu\text{g}\cdot\text{óra}/\text{ml}$ (102%) és 3,6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (83%) voltak közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő, HIV-fertőzött betegeknél. Az ennek megfelelő értékek a kontroll-csoportban 28,5 $\mu\text{g}\cdot\text{óra}/\text{ml}$ (71%) és 4,3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (68%) voltak. A geometriai átlag arány (a májkárosodásban szenvedő betegek és a normál májfunkciójú betegek farmakokinetikai paramétereinek egymáshoz viszonyított aránya) (90%-os konfidencia intervallum) 0,7 (0,3 - 1,6) volt mind az AUC_{0-12h} -, mind a C_{max} -értékek esetén, ami közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a farmakokinetikai expozíció kb. 30%-os csökkenésére utal. Az eredmények a teljes (fehérjéhez kötött és fehérjéhez nem kötött) koncentrációra vonatkoznak. Dinamikus egyensúlyi állapot mellett a nem kötött koncentrációkat nem mérték. Közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén, a korlátozott számú adat alapján nem tűnik indokoltnak az adag módosítása. Az expozíció nagyobb változékonysága miatt a biztonságosság (beleértve a szívritmuszavar jeleit) és a virológia válasz szoros monitorozása ajánlott ebben a betegcsoportban. (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Gyermekek: Az NV20911-vizsgálatból a dinamikus egyensúlyi állapotra vonatkozó farmakokinetikai információ rendelkezésre áll HIV-fertőzött gyermekkorú betegeknél. Ebben a vizsgálatban 5 beteg 2 éves kor alatti, 13 beteg pedig 2 és 6 év közötti volt, és 50 mg/kg szakinavirt kaptak naponta kétszer (maximum napi kétszer 1000 mg-ot) ritonavirrel támogatva 3 mg/kg dózisban 5 és 15 kg közötti testtömeg esetén, vagy 2,5 mg/kg dózisban 15 és 40 kg közötti testtömeg esetén (maximum napi kétszer 100 mg-ot). Tizenhét gyermek közül 16 nem tudta lenyelni az Invirase kemény kapszulát, ők a kapszula kinyitásával és tartalmának különböző vivőanyagokkal történő összekeverésével kapták meg a gyógyszert. Az „Idősebb Korcsoport” farmakokinetikai expozíciós paraméterei az alábbi, 10. táblázatban vannak felsorolva. A „Fiatal Korcsoport”-ra vonatkozó eredmények a csoport kis mérete miatt nem kerülnek feltüntetésre.

10. táblázat A szakinavir dinamikus egyensúlyi farmakokinetikai paraméterei HIV fertőzött gyermekkorú betegeknél

			Átlag \pm SD (%CV) szakinavir farmakokinetikai paraméterek*		
Vizsgálat	Korcsoport (Évek)	N	AUC_{0-12h} (ng·h/ml)	C_{min} (ng/ml)	C_{max} (ng/ml)
NV20911	2-től 6 éves korig	13	38 000 \pm 18 100 (48%)	1860 \pm 1060 (57%)	5570 \pm 2780 (50%)

* Az összes paraméter az 50 mg/kg-os dózissal normalizálva

A gyermekgyógyászati vizsgálatokban lényegesen magasabb dinamikus egyensúlyi szakinavir expozíció volt megfigyelhető a felnőttek korábbi adataihoz képest, akiknél dózis- és expozíció-függő QT- és PR-intervallum megnyúlást tapasztaltak (lásd 4.4 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Akut és krónikus toxicitás: az orális akut és krónikus toxikológiai vizsgálatok egéren, patkányon, kutyán és fehér selyemmajmon jó szakinavir-toleranciát mutattak.

Mutagenézis: metabolikus aktivációval, ha arra szükség volt vagy anélkül végzett mutagenitási és genotoxikus vizsgálatok azt mutatták, hogy *in vitro* a szakinavirnak sem baktérium (Ames teszt), sem emlős sejteken (kínai hörcsög tüdő V79/HPRT teszt) nincs mutagén hatása. A szakinavir *in vivo* az egér mikronukleusz-vizsgálatban vagy *in vitro* a humán perifériás-vér limfocitákban nem okoz kromoszóma-károsodást és nem indukál elsődleges DNS-károsodást *in vitro* a be nem tervezett DNS-szintézis vizsgálatban.

Karcinogenezis: szakinavir-mezilát 96 - 104 hétig történő adagolása után patkányoknál és egereknél nem figyeltek meg karcinogén hatást. A plazma-expozíciók (AUC-értékek) patkányoknál (maximális adag 1000 mg/kg/nap) és egereknél (maximális adag 2500 mg/kg/nap) alacsonyabbak voltak azoknál a várt plazma-expozícióknál, amiket a ritonavirrel támogatott Invirase ajánlott klinikai adagjának beadása után embereknél tapasztaltak.

Reproduktív toxicitás: patkányok vagy nyulak esetén a fertilitás, a peri- és posztnatális fejlődés érintetlen maradt, és nem figyeltek meg embriotoxikus teratogén hatást olyan plazmaszint esetén, amely alacsonyabb volt, mint amit a ritonavirrel támogatott Invirase ajánlott klinikai adagolása mellett embereknél tapasztaltak. Ezekben a speciesekben végzett megoszlási vizsgálatok azt mutatták, hogy a szakinavir kismértékben jut át a placentán (kevesebb, mint az anyai plazmakoncentráció 5%-a).

Biztonságossági farmakológia: 30 μmol szakinavir *in vitro* 75%-kal gátolta a klónozott humán kardiális kálium csatornákon (hERG) keresztüli áramlást. A szakinavir mind a hERG áramot mind pedig az L-típusú Ca^{++} csatorna áramot sorrendben 4,7 μmol -os és 6,3 μmol -os IC_{50} -értékkel gátolta. Egy patkányokon végzett, a myocardialis eloszlást elemző vizsgálat azt mutatta, hogy a szakinavir és a ritonavir egyidejű alkalmazásakor a szakinavir akkumulációja kb. kétszer nagyobb a szívben, mint a plazmában. Ezen preklinikai eredmények klinikai jelentősége nem ismert, azonban embereknél kombinált szakinavir- és ritonavir-kezelés esetén a szív ingerületvezetési és repolarizációs zavarát észlelték (lásd 4.4 és 5.1 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

mikrokristályos cellulóz,
kroszkarmellóz-nátrium,
povidon,
laktóz-monohidrát,
magnézium-sztearát.

Tabletta bevonat:

hipromellóz,
titán-dioxid (E171),
talkum,
glicerín-triacetát,
sárga és vörös vas-oxid (E172).

6.2 Inkompatibilitások

Nincsenek.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Műanyag tartály (HDPE), mely 120 filmtablettát tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639
Grenzach-Wyhlen
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/96/026/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1996. október 4.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2006. október 04.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe:

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont)

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Invirase 500 mg filmtabletta
szakinavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

500 mg szakinavir (szakinavir-mezilát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

A készítmény tartalmaz még 38,5 mg laktóz-monohidrátot, színezőanyagokat (titán-dioxidot E171, vas-oxidot E172), és egyéb összetevőket. További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

120 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
A filmtablettákat egészben kell lenyelni.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDESEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639
Grenzach-Wyhlen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/96/026/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

invirase 500 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

<Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.>

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Invirase 500 mg filmtabletta
szakinavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

500 mg szakinavir (szakinavir-mezilát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

A készítmény tartalmaz még 38,5 mg laktóz-monohidrátot, színezőanyagokat (titán-dioxidot E171, vas-oxidot E172), és egyéb összetevőket. További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

120 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
A filmtablettákat egészben kell lenyelni.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639
Grenzach-Wyhlen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/96/026/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem alkalmazható.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem alkalmazható.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Invirase 500 mg filmtabletta Szakinavir

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Invirase és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Invirase szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Invirase-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Invirase-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Invirase és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A szakinavir hatóanyagtartalmú Invirase egy vírusellenes szer, a proteázgátló gyógyszerek csoportjába tartozik. A Humán Immunhiányt okozó Vírus (HIV) fertőzés kezelésére szolgál.

Az Invirase-t HIV-1 fertőzésben szenvedő felnőtt betegek kezelésére használják. Az Invirase-t ritonavirrel (Norvir) és más retrovírusellenes gyógyszerekkel kombinálva alkalmazzák.

2. Tudnivalók az Invirase szedése előtt

Ne szedje az Invirase-t ha:

- allergiás a szakinavirra, ritonavirra, vagy bármelyik segédanyagra (lásd „Az Invirase laktózt tartalmaz” c. részt alább ebben a fejezetben és a „Mit tartalmaz az Invirase” c. részt a 6. fejezetben).
 - olyan szívbetegsége van, amelyet elektrokardiogram mutat ki (EKG, a szív elektromos működésének vizsgálata) – ez veleszületett eltérés lehet Önnél,
 - nagyon lassú a szívverése (bradikardia),
 - gyenge a szíve (szívelégtelensége van),
 - korábban előfordult Önnél szívritmuszavar (arritmia),
 - a vér sóháztartásának zavara áll fenn Önnél, főként, ha alacsony a káliumszintje a vérben (hipokalémia), amelyet jelenleg nem kezelnek,
 - súlyos májbetegsége van, mint pl. sárgaság, májgyulladás vagy májelégtelenség és a hasa megtelik folyadékkal, időnként zavart vagy nyelősövérvzése van,
 - az utóbbi időben a HIV-fertőzés kezelésére rilpivirin hatóanyagtartalmú gyógyszert alkalmazott.
- Ne szedje az Invirase-t, ha a fentiek közül bármelyik fennáll Önnél. Ha nem biztos benne, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, mielőtt elkezdené szedni az Invirase-t.

Ne szedje az Invirase-t, ha Ön az alábbi gyógyszerek közül bármelyiket szedi:

Minden olyan gyógyszer, amely megváltoztathatja a szívverését, pl:

- egyes HIV-ellenes szerek, mint pl. atazanavir, lopinavir, rilpivirin,
- egyes szívgyógyszerek - amiodaron, bepridil, dizopiramid, dofetilid, flekainid, hidrokinidin, ibutilid, lidokain, propafenon, kinidin, szotalol
- egyes depresszió kezelésére alkalmazott gyógyszerek - amitriptilin, imipramin, trazodon, maprotilin
- egyéb súlyos pszichiátriai betegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek - mint pl. klozapin, haloperidol, mezoridazin, fenotiazin, szertindol, szultoprid, tioridazin, zipraszidon,
- egyes fertőzés-ellenes szerek - mint pl. klaritromicin, dapszon, eritromicin, halofantrin, pentamidin, sparfloracin
- egyes kábító fájdalomcsillapítók - mint pl. alfentanil, fentanil, metadon,
- merevedési zavar kezelésére alkalmazott gyógyszerek - szildenafil, vardenafil, tadalafil,
- különböző betegségek kezelésére alkalmazott egyes gyógyszerek: ciszaprid, difemanil, mizolasztin, kinin, vinkamin
- bizonyos gyógyszerek, amelyeket transzplantáció után az új szervek kilökődésének megakadályozására alkalmaznak, mint például a takrolimus
- bizonyos gyógyszerek, amelyeket a jóindulatú prosztata megnagyobbodás (a prosztata méretének növekedése) tüneteinek kezelésére alkalmaznak, mint például az alfuzozin.
- bizonyos gyógyszerek, amelyeket széles körben alkalmaznak az allergiás tünetek kezelésére, mint pl. terfenadin és asztemizol
- bizonyos gyógyszerek, amelyeket súlyos pszichés betegségek kezelésére alkalmaznak, mint pl. pimozid
- bizonyos gyógyszerek (úgynevezett tirozin-kináz inhibitorok), amelyet különböző típusú daganatos betegségek kezelésére alkalmaznak, mint pl. dazatinib, szunitinib.

Bármelyik egyéb gyógyszer az alábbiak közül:

- ergot alkaloidok - migrén kezelésére alkalmazott szer,
- triazolám és szájon át alkalmazott midazolám - alvást segítő vagy szorongást enyhítő gyógyszer,
- rifampicin - tuberkulózis megelőzésére és kezelésére,
- szimvasztatin és lovasztatin - a vér koleszterin szintjét csökkentik,
- kvetiapin – skizofrénia, bipoláris betegség és major depressziós zavar kezelésére alkalmazott gyógyszer,
- lurazidon – skizofrénia kezelésére alkalmazott gyógyszer.

Ne szedje az Invirase-t semmilyen más gyógyszerrel, amíg nem beszélt kezelőorvosával. A fent említett gyógyszerek súlyos mellékhatásokat okozhatnak, ha Invirase-zal együtt szedi őket.

Ne szedje az Invirase-t, ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre. Ha nem biztos benne, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, mielőtt elkezdené szedni az Invirase-t.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Tudnia kell, hogy az Invirase/ritonavir nem gyógyítja a HIV-fertőzést, tehát továbbra is megkaphat fertőzéseket és egyéb betegségeket, melyek együtt járnak a HIV-betegséggel. Ezért továbbra is orvosi felügyeletre van szüksége, amíg szedi az Invirase/ritonavirt.

E gyógyszer szedése ellenére Ön továbbra is terjesztheti a HIV-fertőzést, habár hatásos retrovírus-ellenes kezelés ennek kockázatát csökkenti. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy milyen óvintézkedések szükségesek mások megfertőzésének elkerülése érdekében.

Jelenleg alig van adat az Invirase/ritonavir alkalmazásáról gyermekeken és 60 év feletti felnőtteken.

Szívrítmuszavar (aritmia)

Az Invirase hatására megváltozhat a szívverése - ez akár súlyos is lehet. Ez főként akkor fordul elő, ha Ön nő vagy idősebb személy.

- Beszéljen kezelőorvosával az Invirase-kezelés elkezdése előtt, ha a vére káliumszintjét csökkentő gyógyszert szed.
- **Azonnal jelezze kezelőorvosának, ha a kezelés alatt szapora vagy szabálytalan szívverést észlel.** Kezelőorvosa a szívritmus ellenőrzése céljából EKG-vizsgálatot rendelhet el.

Egyéb betegségek

Előfordulhat, hogy vannak vagy voltak olyan betegségei, amelyekre különös figyelmet kell fordítani, mielőtt elkezdi szedni, ill. mialatt szedi az Invirase/ritonavirt. Ezért a gyógyszer szedésének megkezdése előtt közölnie kell kezelőorvosával, ha hasmenése van, vagy ha allergiás (lásd 4. részt), vagy ha érzékeny egyes cukrokra (lásd „Az Invirase laktózt tartalmaz” c. részt).

Vesebetegség: Beszélje meg kezelőorvosával, ha volt valaha vesebetegsége.

Májbetegség: Mondja el kezelőorvosának, ha májbetegsége volt. A krónikus hepatitis B, vagy C-ben (fertőző májgyulladás) szenvedő betegeken antiretrovirális szerrel történő kezelés esetén nagyobb a valószínűsége annak, hogy súlyos, esetleg halálos kimenetelű, májat érintő mellékhatás jelentkezik, ezért a májműködés ellenőrzése céljából vérvizsgálatra lehet szüksége.

Fertőzés: Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegekben, akiknek kórtörténetében opportunista fertőzés szerepel, röviddel a HIV-ellenes kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző gyulladáshoz vezető jelek és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer válaszkészsége javul, és így képes felvenni a harcot a szervezetben esetlegesen lappangó tünetmentes fertőzésekkel szemben. Amennyiben bármilyen, fertőzésre utaló tünetet észlel, azonnal értesítse kezelőorvosát (lásd 4. részt).

Az opportunista fertőzéseken kívül autoimmun betegségek (olyan állapotok, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak a HIV fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdését követően. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Ha fertőzésre utaló bármilyen tünetet, vagy egyéb tünetet, pl. izomgyengeséget, a kezekben és a lábokban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához, hogy a szükséges kezelést elkezdhesse.

Csontbetegségek: néhány kombinált antiretrovirális-kezelésben részesülő betegnél oszteonekrózisnak nevezett csontbetegség fejlődhet ki (a csont vérellátásának károsodása miatt a csontszövet elhalása). A betegség kifejlődésének számos kockázati tényezője ismert, többek között a kombinált antiretrovirális-kezelés hossza, kortikoszteroid alkalmazása, alkoholfogyasztás, súlyos immunszuppresszió, nagyobb testtömeg index. Az oszteonekrózis tünete az ízületi merevség, a fájdalom (elsősorban csípő, térd, váll) és a mozgási nehezítettség. Ha ezeket a tüneteket észleli, kérjük, forduljon kezelőorvosához.

Egyéb gyógyszerek és az Invirase

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről.

Az Invirase/ritonavir kombináció számos olyan gyógyszerrel szedhető, melyeket HIV-fertőzésben általában használnak.

Van néhány gyógyszer, melyet nem szabad szedni Invirase/ritonavirrel (lásd fent a „Ne szedje az Invirase-t, ha az alábbi gyógyszerek közül bármelyiket szedi” c. részt). Vannak olyan gyógyszerek is, amelyeket vagy *kisebb adagban kell szedni*, vagy az Invirase, vagy a ritonavir *adagját kell csökkenteni* együttes alkalmazás esetén (lásd a „Gyógyszerek, amelyek kölcsönhatásba léphetnek a szakinavirral és/vagy a ritonavirrel” c. részt alább). Kérdezze meg kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét az Invirase/ritonavir-ral együtt szedhető gyógyszerekkel kapcsolatban.

Gyógyszerek, amelyek kölcsönhatásba léphetnek a szakinavirral és/vagy a ritonavirrel:

- más HIV-ellenes szerek - mint pl. nelfinavir, indinavir, nevirapin, delavirdin, efavirenz, maravirok, kobicisztát
- egyes immunrendszert befolyásoló gyógyszerek - mint pl. ciklosporin, szirolimusz (rapamicin), takrolimusz
- különböző szteroidok - mint pl. dexametazon, etinilösztadiol, flutikazon
- egyes szívgyógyszerek - mint pl. kalciumcsatorna-blokkolók, kinidin, digoxin
- vér-koleszterinszint csökkentők - mint pl. sztatinok
- gombaellenes szerek - mint pl. ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, mikonazol
- görcsgátlók - mint pl. fenobarbitál, fenitoin, karbamazepin
- nyugtató szerek - mint pl. injekcióban adott midazolám
- egyes antibiotikumok - mint pl. kinuprisztin/dalfoprisztin, rifabutin, fuzidsav
- depresszió elleni gyógyszerek - mint pl. nefazodon, triciklusos antidepresszánsok
- véralvadás elleni gyógyszerek - warfarin
- orbáncfüvet tartalmazó gyógynövény készítmények és fokhagyma kapszulák
- bizonyos gyógyszerek, melyek a gyomorsav termelődésére hatnak - mint pl. omeprazol vagy egyéb protonpumpa-gátlók
- asztma vagy más tüdőbetegségek, mint pl. krónikus obstruktív légúti betegség (COPD) kezelésére használt gyógyszerek, mint pl. szalmeterol
- köszvény-ellenes gyógyszerek, mint pl. kolhicin
- a tüdő verőereiben fellépő magas vérnyomás kezelésére használt gyógyszerek (pulmonális artériás hipertóniaként ismert betegség), mint pl. boszentán

Kezelőorvosa tudta és beleegyezése nélkül ezért az Invirase/ritonavir mellett nem szedhet más gyógyszereket.

Ha fogamzásgátló tablettát szed terhesség megelőzése céljából, kiegészítő vagy más fogamzásgátló módszert is kell alkalmaznia, mert a ritonavir csökkentheti a fogamzásgátló gyógyszer hatását.

Az Invirase egyidejű bevétele étellel és itallal

Az Invirase-t ritonavirrel együtt kell bevenni, étkezés közben vagy étkezés után.

Terhesség és szoptatás

Mielőtt bármilyen gyógyszer szedését megkezdi, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Közölje kezelőorvosával, ha terhes vagy terhességet tervez. Terhesség idején csak a kezelőorvossal történt megbeszélés után szedhető ez a gyógyszer.

Nem szoptathat, ha Invirase/ritonavir-t szed.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem vizsgálták, hogy az Invirase hatással van-e a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges készségekre. Tapasztaltak azonban szédülést, fáradtságot és látáskárosodást az Invirase szedése során. Ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, ha ilyen tüneteket tapasztal.

Az Invirase laktózt tartalmaz

Minden filmtabletta 38,5 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz. Ha kezelőorvosa tudatta Önnel, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, beszéljen kezelőorvosával mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni az Invirase-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Az Invirase 500 mg-os filmtabletta formájában kapható. Kezelőorvosa az Invirase-t ritonavirrel (Norvir) és más HIV készítményekkel együtt fogja felírni az Ön számára.

Hogyan kell bevenni

- Az Invirase-t a Norvir (ritonavir) kapszulával egyidőben kell bevenni.
- Az Invirase kapszulát étkezés közben vagy utána kell bevenni.
- A filmtablettákat vízzel, egészben kell lenyelni.

Mennyit kell bevenni

Szokásos adag

- Vegyen be kettő 500 mg-os Invirase filmtablettát naponta kétszer.
- Vegyen be egy 100 mg-os ritonavir (Norvir) kapszulát naponta kétszer.

Ha ez az első HIV-ellenes gyógyszer vagy először szedi a ritonavirt (Norvir)

Az első héten csökkentett adagban kell szednie az Invirase-t.

1. héten:

- Vegyen be naponta kétszer egy 500 mg-os Invirase filmtablettát
- Vegyen be naponta kétszer egy 100 mg-os ritonavir (Norvir) kapszulát

2. héten és utána:

- Folytassa a szokásos adaggal.

Ha az előírtnál több Invirase-t vett be

Ha többet vett be a gyógyszereből, mint amennyit a kezelőorvos előírt, lépjen kapcsolatba kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha elfelejtette bevenni az Invirase-t

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ha elfelejtett bevenni egy adagot, vegye be némi étellel amint eszébe jut. Ezután folytassa a szedését az eredeti előírás szerint. Önkényesen ne változtasson az adagoláson.

Ha idő előtt abbahagyja az Invirase szedését

Addig szedje a gyógyszert, amíg a kezelőorvos másképp nem rendeli.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérzsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérzsírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

A HIV-fertőzés kezelése során nem mindig lehet eldönteni, hogy a nemkívánatos hatást az Invirase vagy valamelyik másik, egyidejűleg szedett gyógyszer okozta-e, vagy az a fertőzés szövődményének tekintendő. Ezért nagyon fontos, hogy az állapotában bekövetkezett bármilyen változásról értesítse kezelőorvosát.

A ritonavirrel együtt szedett szakinavir leggyakoribb *(száz beteg közül több mint tíz betegnél)* mellékhatásai a gyomor-, bélrendszerrel kapcsolatosak, émelygés, hasmenés, fáradtság, hányás, szelek és hasi fájdalom fordul elő leggyakrabban. A laboratóriumi eredmények (pl. vér- vagy vizeletvizsgálatok) változását is nagyon gyakran jelentették.

Egyéb jelentett mellékhatások (*száz beteg közül több mint egynél, de tíz betegből kevesebb, mint egynél*) amelyek jelentkezhetnek: kiütés, viszketés, ekcéma és száraz bőr, hajhullás, szájszárazság, fejfájás, perifériás neuropátia (a láb és a kéz idegeinek működészavara, mely zsibbadásban, szurkáló, csípő vagy égő fájdalom érzésben jelentkezhet), gyengeség, szédülés, libido zavarok, ízérzés változása, szájfekélyek, ajakszárazság, kellemetlen hasi érzés, emésztési zavar, fogyás, székrekedés, megnövekedett étvágy, izomgörcs és légszomj.

Egyéb, kevésbé gyakori mellékhatások (*ezer beteg közül több mint egynél, de száz betegből kevesebb, mint egynél*): csökkent étvágy, látászavar, májgyulladás, görcsök, allergiás reakciók, hólyagok, aluszékonyosság, veseműködési zavar, hasnyálmirigy-gyulladás, a bőr vagy a szemfehérje sárgasága, amelyet májproblémák okoznak és Stevens-Johnson szindróma (egy súlyos betegség, amely során hólyagok alakulnak ki a bőrön, a szemeken, a szájban és a nemi szerveken).

A és B típusú hemofiliában szenvedő betegeken fokozott vérzést figyeltek meg ezzel a kezeléssel, vagy más proteázgátló kezelés során. Ha ez Önnel is előfordul, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Leírták izomfájdalom, nyomásérzékenység vagy izomgyengeség előfordulását is, különösen a proteázgátlók és nukleozid analógok kombinációjával végzett antiretrovirális terápia során. Ezek az izomzatot érintő változások ritka esetben súlyosak is lehetnek (rhabdomyolisis).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnel bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Invirase-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik

Az Invirase különleges tárolást nem igényel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Invirase?

- A készítmény hatóanyaga a szakinavir. Egy Invirase filmtabletta 500 mg szakinavirt tartalmaz szakinavir-mezilát formájában.
- Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, kroszkaramellóz-nátrium, povidon, 38,5 mg laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát, hipromellóz, titán-dioxid (E 171), talkum, glicerin-triacetát, sárga vas-oxid (E172) és vörös vas-oxid (E172).

Milyen az Invirase külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Invirase 500 mg filmtabletta világos narancssárga, szürkés, barnás narancssárga színű ovális tabletták egyik oldalán „SQV 500” másik oldalán „ROCHE” felirattal. Egy (HDPE) műanyag tartályban 120 db tablettát találhatók.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639
Grenzach-Wyhlen
Németország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

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

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

España

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

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 – 6 7039831

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.