

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

INVIRASE 500 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 500 mg sakvinaviro, sakvinaviro mesilato pavidalu.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas  
38,5 mg bevandenės laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Nuo šviesiai oranžinės iki pilkšvai arba rusvai oranžinės spalvos ovalios, abipus išgaubtos cilindro formos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra ženklas „SQV 500“, o kitoje – „ROCHE“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Invirase skiriama ŽIV-1 infekuotiems suaugusiems pacientams gydyti. Invirase turi būti skiriama tik kartu su ritonaviru ir kitais priešretrovirusiniais vaistiniaisiais preparatais (žr. 4.2 skyrių).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

Gydyti Invirase turi pradėti tik ŽIV infekcijos gydymo patirties turintis gydytojas.

#### *Derinant su ritonaviru*

Rekomenduojama Invirase dozė – po 1000 mg (2 plėvele dengtas tabletes po 500 mg) du kartus per parą kartu su ritonaviru – po 100 mg du kartus per parą, derinant su kitais antiretrovirusiniais vaistiniaisiais preparatais. Invirase ir ritonaviru pradėdant gydyti dar negydytus pacientus, rekomenduojama pradinė Invirase dozė pirmosioms 7 gydymo dienoms yra po 500 mg (po vieną 500 mg plėvele dengtą tabletę) du kartus per parą kartu su ritonaviru po 100 mg du kartus per parą doze, derinant kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniaisiais preparatais. Po 7 gydymo dienų rekomenduojama Invirase dozė yra po 1000 mg du kartus per parą kartu su ritonaviru po 100 mg du kartus per parą doze, derinant su kitais antiretrovirusiniais vaistiniaisiais preparatais. Skiriant šį gydymą nepadarius pertraukos (be „išsiplovimo“ periodo) pacientams vietoje gydymo kito proteazių inhibitoriaus ir ritonaviro deriniu arba vietoje gydymo nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriumi, išskyrus rilpiviriną (žr. 4.5 skyrių), paremtu deriniu vis dėlto reikia gydymą Invirase pradėti ir tęsti standartine rekomenduojama doze, kuri yra po 1000 mg du kartus per parą kartu su ritonaviru po 100 mg du kartus per parą doze.

#### ***Kai pablogėjusi inkstų funkcija***

Pacientams, kurių inkstų funkcija lengvai ar vidutiniškai pablogėjusi, dozės keisti nereikia. Pacientams, kurių inkstų funkcija labai pablogėjusi, vaistą skirti reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

#### ***Kai pablogėjusi kepenų funkcija***

ŽIV infekuotiems pacientams, kurių kepenų veikla šiek tiek pablogėjusi, dozės keisti nereikia. Yra nedaug duomenų, kurie rodytų, kad pacientams, kurių kepenų funkcija vidutiniškai pablogėjusi, dozės

keisti nereikia. Dėl padidėjusio ekspozicijos kintamumo šioje populiacijoje rekomenduojama atidžiai stebėti vaisto saugumą (įskaitant širdies aritmijos požymius) ir virusologinį atsaką. Pacientams, kurių kepenų funkcija dekompenzuota, Invirase/ritonavirą skirti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

#### ***Vaikų populiacija***

Ritonaviru sustiprinto sakvinavairo saugumas ir veiksmingumas ŽIV infekuotiems jaunesniems kaip 2 metų pacientams neištirti. Dozavimo 2 metų ir vyresniems vaikams, kuris būtų ir veiksmingas, ir nekeltų rūpesčių dėl QT ir PR intervalų pailgėjimo, rekomendacijų pateikti negalima.

#### ***Vyresni nei 60 metų pacientai***

Vyresnių nei 60 metų pacientų gydymo Invirase patirties yra nedaug.

#### **Vartojimo metodas**

Invirase plėvele dengtas tabletes reikia nuryti nekramtytas ir tuo pat metu kaip ritonavirą – valgant arba po valgio (žr. 5.2 skyrių).

### **4.3 Kontraindikacijos**

Invirase draudžiama skirti pacientams, kuriems yra:

- padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai;
- dekompenzuota kepenų liga (žr. 4.4 skyrių);
- **įgimtas arba nustatytas įgytas ilgesnis QT intervalas;**
- **elektrolitų pusiausvyros sutrikimas, ypač jei yra nekoreguota hipokalemija;**
- **kliniškai svarbi bradikardija;**
- **kliniškai svarbus širdies nepakankamumas esant sumažėjusiai kairiojo skilvelio išmetimo frakcijai;**
- **anksčiau buvusios simptominės aritmijos;**
- paskirtas gydymas šiais vaistiniais preparatais, kurie gali sąveikauti tarpusavyje ir sukelti nepageidaujamą poveikį, galintį grėsti gyvybei (žr. 4.4, 4.5 ir 4.8 skyrius):
  - **vaistai, kurie pailgina QT ir (arba) PR intervalą (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius),**
  - geriamasis midazolamas (apie atsargumo priemones vartojant midazolamo parenteraliai žr. 4.5 skyrių), triazolamas (gali pailginti ar sustiprinti sedaciją, kvėpavimo slopinimą),
  - simvastatinas, lovastatinas (padidėja miopatijos, įskaitant rbdomiolizę, rizika),
  - skalsių alkaloidai (pvz., ergotaminas, dihidroergotaminas, ergonovinas ir metilergonovinas) (galimas ūminis apsinuodijimas skalsių alkaloidais),
  - rifampicinas (sunkaus toksinio poveikio kepenų ląstelėms pavojus) (žr. 4.4, 4.5 ir 4.8 skyrius),
  - kvetiapienas (komos pavojus; žr. 4.5 skyrių),
  - lurazidonas (galimos sunkios ir (arba) gyvybei pavojingos reakcijos, žr. 4.5 skyrių).

### **4.4 Specialūs išpėjimai ir atsargumo priemonės**

***Į ką reikėtų atsižvelgti pradedant gydyti Invirase preparatu.*** Invirase negalima skirti kaip vienintelio proteazės inhibitoriaus. Invirase turi būti skiriama tik kartu su ritonaviru (žr. 4.2 skyrių).

Invirase nerekomenduojama skirti kartu su kobicistatu, nes nenustatytos rekomenduojamos šių vaistinių preparatų derinio dozės.

Pacientams reikėtų paaiškinti, kad sakvinaviras neišgydo nuo ŽIV infekcijos, taip pat kad jie ir vėliau gali susirgti ligomis, susijusiomis su progresuojančia ŽIV infekcija, įskaitant ir oportunistines infekcines ligas.

Pacientams taip pat reikėtų pasakyti, kad jie gali patirti nepageidaujamą poveikį, susijusį su kartu vartojamais vaistais.

**Širdies laidumo ir repoliarizacijos sutrikimai.** Ritonaviru sustiprintą Invirase vartojusiems sveikiems savanoriams buvo stebėti nuo dozės priklausantys QT ir PR intervalų pailgėjimai (žr. 5.1 skyrių). **Dėl šios priežasties ritonaviru sustiprintą Invirase skirti kartu su QT ir (arba) PR intervalą ilginančiais vaistiniais preparatais draudžiama (žr. 4.3 skyrių).**

Kadangi QT ir PR intervalų pailgėjimo trukmė ilgėja didėjant sakvinaviro koncentracijai, rekomenduojamos ritonaviru sustiprinto Invirase dozės viršyti negalima. Ar ritonaviru sustiprinta Invirase, kai jo dozė yra 2000 mg vieną kartą per parą ir ritonaviro dozė yra 100 mg vieną kartą per parą, padidina QT intervalo pailgėjimo pavojų, tirta nebuvo, todėl tokio derinio skirti nerekomenduojama. Kitus vaistinius preparatus, žinomai didinančius ritonaviru sustiprintos Invirase koncentraciją plazmoje, skirti reikia atsargiai.

Moterys ir senyvi pacientai gali būti jautresni su vaistu susijusiems poveikiams QT ir (arba) PR intervalui.

#### ● **Klinikinis valdymas**

Reikia apsvarstyti, ar nevertėtų pacientams, pavyzdžiui, kartu vartojantiems žinomai didinančius ekspoziciją sakvinaviru vaistinius preparatus, užrašyti elektrokardiogramą prieš pradėdant gydymą ir jo metu (žr. 4.5 skyrių). Jeigu atsiranda širdies aritmijos požymių ar simptomų, EKG reikia nuolat stebėti. Jeigu nustatoma aritmija arba QT arba PR intervalo pailgėjimas, ritonaviru sustiprintos Invirase vartojimą reikia nutraukti.

#### **Pacientus pradėdant gydyti ritonaviru sustiprinta Invirase**

- Visiems pacientams EKG reikia užrašyti prieš pradėdant gydymą, nes pacientams, kurių QT intervalas yra ilgesnis nei 450 msek, ritonaviru sustiprintos Invirase vartoti negalima. Pacientams, kurių QT intervalas yra trumpesnis nei 450 msek, rekomenduojama EKG užrašyti gydymo metu.
- Dar negydytiems pacientams, kurių QT intervalas prieš pradėdant gydymą yra trumpesnis nei 450 msek, pradėdant gydymą Invirase ir ritonaviru pirmosiomis 7 gydymo dienomis skiriama Invirase po 500 mg du kartus per parą ir ritonaviro po 100 mg du kartus per parą, po kurių 7 dienas skiriama Invirase po 1000 mg du kartus per parą ir ritonaviro po 100 mg du kartus per parą, EKG užrašyti rekomenduojama maždaug 10-ąją gydymo dieną.
- Pacientai, kuriems QT intervalas vėliau tampa ilgesnis kaip 480 msek arba tampa daugiau negu 20 msek ilgesnis, negu buvo prieš gydymą, ritonaviru sustiprintos Invirase vartojimą turi nutraukti.

**Pastovią ritonaviru sustiprintos Invirase dozę vartojantys pacientai, kuriems reikia kartu taikyti gydymą kitais vaistiniais preparatais, galinčiais didinti ekspoziciją sakvinaviru, arba galinčius didinti ekspoziciją sakvinaviru vaistinius preparatus vartojantys pacientai, kuriems reikia kartu vartoti ritonaviru sustiprintą Invirase, nes alternatyvių gydymo galimybių nėra, o nauda nusveria riziką:**

- EKG reikia užrašyti prieš pradėdant kartu taikyti gydymą paminėtais vaistais, nes pacientams, kurių QT intervalas yra ilgesnis nei 450 msek, kartu taikomo gydymo pradėti negalima (žr. 4.5 skyrių);
- Pacientams, kurių QT intervalas prieš pradėdant gydymą yra trumpesnis nei 450 msek, EKG reikia užrašyti ir gydymo metu. Pacientų, kuriems QT intervalas vėliau tampa ilgesnis kaip 480 msek arba pradėjus kartu taikyti gydymą pailgėja daugiau kaip 20 msek, gydytojas turi priimti geriausią klinikinį sprendimą ir nutraukti gydymą arba ritonaviru sustiprinta Invirase, arba kartu vartojamais vaistiniais preparatais, arba visais šiais vaistais.

### • **Esminė informacija pacientams**

*Vaistinių preparatų skiriantis gydytojas turi užtikrinti, kad pacientai būtų išsamiai supažindinti su šia informacija apie širdies laidumo ir repoliarizacijos sutrikimus:*

- Pradedančius gydymą ritonaviru sustiprintu Invirase pacientus reikia įspėti apie aritmijų atsiradimo pavojų, susijusį su QT ir PR intervalų pailgėjimu, ir paprašyti, kad jie pasakytų savo gydytojui apie bet kokius įtariamus širdies aritmijos požymius ar simptomus (pvz., širdies plakimo jutimas, alpimas, presinkopė);
- Gydytojai privalo pasiteirauti pacientų apie visas žinomas kraujo giminaičių staigias mirtis vaikystėje, nes tai gali rodyti įgimtą QT intervalo pailgėjimą;
- Pacientams reikia pasakyti, kad yra svarbu neviršyti rekomenduojamos dozės;
- Kiekvienam pacientui (arba paciento globėjui) reikia priminti, kad įdėmiai perskaitytų Invirase pakuotėje esantį pakuotės lapelį.

***Kepenų liga.*** Ar saugu ir efektyvu vartoti sakvinauro/ritonaviro pacientams, kurių kepenų funkcija ryškiai sutrikusi, nenustatyta, dėl to šiems pacientams sakvinauro/ritonaviro reikia skirti atsargiai. Invirase/ritonaviras kontraindikuojami pacientams, kurie serga dekompenzuota kepenų liga (žr. 4.3 skyrių). Pacientams, sergantiems lėtinio hepatitu B arba hepatitu C ir gydomiems priešretrovirusinių vaistų deriniu, gresia didesnis sunkių ir galbūt mirtinų nepageidaujamų kepenų reakcijų pavojus. Tuo atveju, kai kartu vartojama priešvirusinių vaistų hepatitui B arba hepatitui C gydyti, prašom taip pat skaityti tinkamą informaciją apie šiuos vaistinius preparatus.

Kai pacientai, kurių kepenų funkcija jau sutrikusi, įskaitant ir lėtinį aktyvų hepatitą, gydomi antiretrovirusinių vaistų deriniu, jiems dažniau pasitaiko kepenų funkcijos rodmenų nukrypimų nuo normos ir pagal įprastą praktiką tokius pacientus reikia nuolat stebėti. Jei šiems pacientams atsiranda kepenų ligos blogėjimo požymių, privalu apsvarstyti – gal laikinai liautis gydyti ar išvis baigti gydymą.

Yra nedaug duomenų, kurie rodytų, kad pacientams, kurių kepenų funkcija vidutiniškai pablogėjusi, dozės keisti nereikia. Dėl padidėjusio ekspozicijos kintamumo šioje populiacijoje rekomenduojama atidžiai stebėti vaisto saugumą (įskaitant širdies aritmijos požymius) ir virusologinį atsaką (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). Pastebėta, kad pacientams, jau sergantiems hepatitu B ar hepatitu C, ciroze ar kita kepenų liga, paūmėjo lėtinis kepenų funkcijos sutrikimas, įskaitant ir vartų venos kraujospūdžio didėjimą.

***Pablogėjusi inkstų funkcija.*** Per inkstus eliminuojama tik maža dalis sakvinauro; daugiausia jo metabolizuojama ir šalinama per kepenis. Todėl pacientams, kurių inkstų funkcija pablogėjusi, pradinės dozės keisti nereikia. Tačiau vaisto poveikis pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi smarkiai, nebuvo tirtas, dėl to tokiems pacientams skirti sakvinauro/ritonaviro reikėtų atsargiai.

***Pacientai, kamuojami lėtinio viduriavimo ar malabsorbcijos.*** Ar saugu ir veiksminga vartoti sustiprinto poveikio sakvinauro pacientams, kuriuos kamuoja lėtinis viduriavimas ar malabsorbcija, informacijos nėra, o apie nesustiprinto sakvinauro poveikį – tik labai mažai. Taip pat nežinoma, ar šiomis ligomis sergantiems pacientams galėtų susidaryti subterapinės sakvinauro koncentracijos.

### ***Vaikų populiacija***

Ritonaviru sustiprinto sakvinauro saugumas ir veiksmingumas ŽIV infekuotiems jaunesniems kaip 2 metų pacientams neištirti. Dozavimo 2 metų ir vyresniems vaikams, kuris būtų ir veiksmingas, ir nekeltų rūpesčių dėl QT ir PR intervalų pailgėjimo, rekomendacijų pateikti negalima. Dėl to šiai populiacijai skirti nerekomenduojama.

### ***Vyresni nei 60 metų pacientai***

Vyresnių nei 60 metų pacientų gydymo Invirase patirties yra nedaug. Senyvi pacientai gali būti jautresni su vaistiniu preparatu susijusiems poveikiams QT ir (arba) PR intervalui.

***Laktazės netoleravimas.*** Invirase 500 mg plėvele dengtose tabletėse yra laktazės. Šio vaisto negali vartoti pacientai, kurie turi retų paveldimų metabolizmo sutrikimų - netoleruoja galaktazės, turi Lapp laktazės nepakankamumą ar gliukozės ir galaktazės malabsorbciją.

**Hemofilija sergantys pacientai.** Gauta pranešimų, kad, gydant proteazės inhibitoriais A ir B tipo hemofilija sergančius pacientus, padidėjo kraujavimas, įskaitant savaimines odos hematomas ir hemartrozes. Kai kuriems pacientams papildomai skirta VIII kraujo krešėjimo faktoriaus. Daugiau nei pusė aprašytų pacientų toliau buvo gydomi proteazės inhibitoriais arba vėl pradėti gydyti, jei gydyti buvo liautasi. Įtariamas priežastinis ryšys, nors veikimo mechanizmas neišaiškintas. Todėl hemofilija sergančius pacientus reikia įspėti, kad jiems gali grėsti padidėjęs kraujavimas.

**Kūno masės ir metabolizmo parametrai.** Taikant antiretrovirusinę terapiją gali padidėti kūno masė bei lipidų ir gliukozės koncentracija kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontrole ir gyvenimo būdu. Lipidų atveju, yra nedaug įrodytų gydymo poveikio atveju, tuo tarpu kūno masės prieaugio neginčijamų įrodymų, susijusių su būtent tam tikru gydymo būdu, nėra. Nurodymai, kaip stebėti lipidų ir gliukozės koncentraciją kraujyje, yra pateikti patvirtintose ŽIV infekcijos gydymo gairėse. Lipidų sutrikimus reikia valdyti pagal klinikinę situaciją.

**Kaulų nekrozė.** Nepaisant to, kad kaulų nekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), ypač daug jos atvejų aprašyta pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV liga, ir (arba) ilgai gydomiems kombinuotais antiretrovirusiniais preparatais (KARG). Pacientams reikėtų patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie jaučia sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems darosi sunku judėti.

**Imuninės reaktyvacijos sindromas.** ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomius arba likusius oportunistinius ligų sukėlėjus ir sukelti sunkias kliniškes būkles ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis KARG savaitėmis ar mėnesiais. Svarbūs jų pavyzdžiai yra citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis carinii* pneumonija. Reikia įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydyti.

Imuninės reaktyvacijos sąlygomis taip pat yra pastebėta autoimuninių sutrikimų (tokių kaip *Graves* liga ir autoimuninis hepatitas), tačiau laikas iki jų pasireiškimo yra įvairesnis, jie gali prasidėti po gydymo pradžios praėjus keliems mėnesiams.

**CYP3A4 sąveika.** Sakvinaviras gali sąveikauti ir keisti kitų vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A4 ir (arba) P-gp substratai, farmakokinetiką, todėl turėtų būti skiriamas atsargiai. Ir atvirkščiai, kiti CYP3A4 sužadinantys vaistiniai preparatai gali sumažinti sakvinaviro koncentraciją plazmoje. Gali reikėti stebėti sakvinaviro koncentraciją plazmoje. Informaciją apie vaistinius preparatus, kurių sąveika su sakvinaviru yra žinoma ir (arba) galima, ir specifinės rekomendacijos pateikiamos 4.5 skyriuje esančioje 1 lentelėje.

**Sąveika su ritonaviru.** Vartojant Invirase kartu su ritonaviru, rekomenduojama Invirase/ritonaviro dozė – po 1000/100 mg du kartus per parą. Nustatyta, kad nuo didesnių ritonaviro dozių dažniau pasitaiko nepageidaujamų reiškinių. Kartu vartojami sakvinaviras ir ritonaviras sukelia sunkių nepageidaujamų reiškinių, dažniausiai diabetinę ketoacidozę ir kepenų funkcijos sutrikimą, ypač pacientams, kurie jau sirgo kepenų liga.

**Sąveika su tipranaviru.** Vartojant sustiprinto poveikio sakvinaviro ir tipranaviro kartu su maža ritonaviro doze dvejomis sustiprintu režimu, ryškiai sumažėjo sakvinaviro koncentracija plazmoje (žr. 4.5 skyrių). Dėl to vartoti sustiprinto poveikio sakvinaviro ir tipranaviro kartu su maža ritonaviro doze nerekomenduojama.

**Sąveika su HMG-KoA reduktazės inhibitoriais.** Privalu elgtis atsargiai, jei Invirase/ritonaviro vartojama kartu su atorvastatinu, kurio metabolizmas mažiau priklauso nuo CYP3A4. Šiuo atveju derėtų apsvarstyti, ar nereikėtų mažinti atorvastatino dozęs. Jei reikia gydyti HMG-KoA reduktazės inhibitoriumi, patartina skirti pravastatino ar fluvastatino ir atidžiai stebėti (žr. 4.5 skyrių).

**Geriamieji kontraceptikai.** Kadangi etinilestradiolio koncentracija, kai jo vartojama kartu su Invirase/ritonaviru, gali sumažėti, derinant su Invirase/ritonaviru geriamuosius kontraceptikus, kurių

veikimas priklauso nuo estrogenų poveikio, reikia naudoti alternatyvias ar papildomas kontracepcines priemones (žr. 4.5 skyrių).

**Gliukokortikoidai.** Rekomenduojama sustiprinto poveikio sakvinaviro nevertoti kartu su flutikazonu ar kitais gliukokortikoidais, kurie metabolizuojami dalyvaujant CYP3A4, nebent galima gydymo nauda yra didesnė nei sisteminio kortikosteroidų poveikio, įskaitant Kušingo (Cushing) sindromą ir antinksčių funkcijos slopinimą, rizika (žr. 4.5 skyrių).

**Sąveika su efavirenzu.** Nustatyta, kad su sakvinaviro, ritonaviro ir efavirenzo derinio vartojimu yra susijusi didesnė toksinio poveikio kepenims rizika; kai sakvinaviro ir ritonaviro vartojama kartu su efavirenzu, reikia nuolat tirti kepenų funkciją. Sveikų savanorių ar ŽIV infekuotų pacientų tyrimų metu nei sakvinaviro, nei efavirenzo kliniškai reikšmingų koncentracijos pokyčių nepastebėta (žr. 4.5 skyrių).

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Dauguma vaistų sąveikos su sakvinaviru tyrimų atlikta, kai Invirase ar sakvinaviro minkštųjų kapsulių poveikis nebuvo stiprinamas kitais preparatais. Negausūs tyrimai atlikti, kai Invirase ar sakvinaviro minkštųjų kapsulių poveikį sustiprino ritonaviras.

Vaistų sąveikos, kai sakvinaviro poveikis nebuvo stiprinamas, tyrimų pastebėjimai gali neatitikti to poveikio, kuris esti gydant sakvinaviru/ritonaviru. Be to, rezultatai, gauti tiriant vaistų sąveiką su sakvinaviro minkštosiomis kapulėmis, nebūtinai reiškia, kad tokia pati sąveika vyksta su Invirase/ritonaviru.

Sakvinaviro metabolizmą katalizuoja citochromas P450 ir specifinis izofermentas CYP3A4, kuriam dalyvaujant kepenyse metabolizuojama 90 % vaisto. Be to, *in vitro* tyrimai parodė, kad sakvinaviras yra P-glikoproteino (P-gp) substratas ir inhibitorius. Todėl vaistiniai preparatai, kurie metabolizuojami tokiu pat būdu ar keičia CYP3A4 ir (arba) P-gp aktyvumą (žr. „*Kitos galimos sąveikos*“), gali keisti ir sakvinaviro farmakokinetiką. Panašiai ir sakvinaviras gali keisti kitų vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A4 ar P-gp substratai, farmakokinetiką.

Ritonaviras gali veikti kitų vaistinių preparatų farmakokinetiką, nes yra stiprus CYP3A4 ir P-gp inhibitorius. Dėl to, kai kartu su sakvinaviru vartojama ritonaviro, reikėtų apsvarstyti galimą ritonaviro poveikį kitų vaistinių preparatų veikimui (žr. Norviro charakteristikų santrauką).

Remiantis nuo dozės priklausančių QT ir PR intervalų pailgėjimų tyrimų radiniais, Invirase/ritonavirą vartojusių sveikų savanorių organizme (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius), gali pasireikšti papildomas poveikis QT ir PR intervalų pailgėjimui. Dėl to ritonaviru sustiprintą Invirase kartu su kitais QT ir (arba) PR intervalą ilginančiais vaistiniais preparatais skirti draudžiama. Invirase/ritonavirą skirti kartu su kitais vaistais, žinomai didinančiais ekspoziciją sakvinaviru, yra nerekomenduojama ir, jei yra kitų gydymo galimybių, reikia to vengti. Jei manoma, kad derinio vartojimas yra neišvengiamas, nes galima nauda pacientui viršija pavojus, reikia imtis ypatingų atsargumo priemonių (žr. 4.4 skyrių; informaciją apie konkrečius vaistinius preparatus rasite 1 lentelėje).

1 lentelė: Sąveika ir dozių rekomendacijos vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais

Vaistinis preparatas pagal gydymo sritį (Invirase dozė, kuri vartota tyrimo metu)	Sąveika	Vartojimo kartu rekomendacijos
<b><i>Priešretrovirusiniai preparatai</i></b> <b><i>Nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NATI)</i></b>		
- Zalcitabinas ir (arba) zidovudinas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Farmakokinetinės sąveikos tyrimai neužbaigti.</li> <li>- Sakvinaviro, kai jo veikimas nesustiprintas, vartojimas kartu su zalcitabinu ir (arba) zidovudinu yra tirtas su suaugusiais pacientais. Visų šių vaistinių preparatų absorbcija, pasiskirstymas ir eliminacija, vartojant juos kartu, nepakinta.</li> <li>- Sąveika su zalcitabinu dėl skirtingų metabolizmo ir išskyrimo kelių mažai tikėtina. Vartojant zidovudino (po 200 mg kas 8 valandas) kartu su ritonaviru (po 300 mg kas 6 valandas), zidovudino AUC sumažėjo 25 %. Ritonaviro farmakokinetika nepakito.</li> </ul>	- Dozės keisti nereikia.
Didanozinas, 400 mg vienkartinė dozė (sakvinaviras/ritonaviras po 1600/100 mg 1k/p)	Sakvinaviro AUC ↓ 30 % Sakvinaviro C <sub>max</sub> ↓ 25 % Sakvinaviro C <sub>min</sub> ↔	Dozės keisti nereikia.
Tenofoviro dizoproksil-fumaratas po 300 mg 1k/p (sakvinaviras/ritonaviras po 1000/100 mg 2k/p)	Sakvinaviro AUC ↓ 1 % Sakvinaviro C <sub>max</sub> ↓ 7 % Sakvinaviro C <sub>min</sub> ↔	Dozės keisti nereikia.
<b><i>Ne nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NNATI)</i></b>		
- Delavirdinas (sakvinaviras/ritonaviras)	- Sąveika su Invirase/ritonaviru netirta.	
- Delavirdinas (sakvinaviras, kai jo veikimas nesustiprinamas)	- Sakvinaviro AUC ↑ 348 %. Apie šio derinio saugumą duomenų turima mažai ir visai nėra duomenų apie jo veiksmingumą. Nedidelės apimties preliminariu tyrimu nustatyta, kad 13 % vartojusiųjų delavirdino ir sakvinaviro derinį per pirmąsias kelias savaites padidėjo kepenų fermentų aktyvumas (6 % - 3 ar 4 laipsnio).	- Jei skiriama šio derinio, turi būti dažnai tiriami kepenų ląstelių funkcijos pokyčiai.



Vaistinis preparatas pagal gydymo sritį (Invirase dozė, kuri vartota tyrimo metu)	Sąveika	Vartojimo kartu rekomendacijos
Efavirenasas po 600 mg 1k/p (sakvinaviras/ritonaviras po 1600/200 mg 1k/p, <i>arba</i> sakvinaviras/ritonaviras po 1000/100 mg 2k/p, <i>arba</i> sakvinaviras/ritonaviras po 1200/100 mg 1k/p)	Sakvinaviras ↔ Efavirenasas ↔	Dozės keisti nereikia. Reikia stebėti kepenų veiklą (žr. 4.4 skyrių).
Rilpivirinas		Dėl galimos gyvybei pavojingos širdies aritmijos gydymą rilpivirino turinčiu deriniu tiesiog pakeisti gydymu Invirase / ritonaviro deriniu draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).
- Nevirapinas (sakvinaviras/ritonaviras)	- Sąveika su Invirase/ritonaviru netirta.	
- Nevirapinas (sakvinaviras, kai jo veikimas nesustiprinamas)	- Sakvinaviro AUC ↓ 24 % Nevirapino AUC ↔	- Dozės keisti nereikia.
<b>ŽIV proteazės inhibitoriai (PI)</b>		
Atazanaviras po 300 mg 1k/p (sakvinaviras/ritonaviras po 1600/100 mg 1k/p)	Sakvinaviro AUC ↑ 60 % Sakvinaviro C <sub>max</sub> ↑ 42 % Ritonaviro AUC ↑ 41 % Ritonaviro C <sub>max</sub> ↑ 34 % Atazanaviras ↔ Apie sakvinaviro/ritonaviro po 1000/100 mg 2k/p ir atazanaviro derinio vartojimą klinikinių duomenų nėra.	Dėl galimos gyvybei pavojingos širdies aritmijos kartu su Invirase/ritonaviru skirti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).
Fosamprenaviras po 700 mg 2k/p (sakvinaviras/ritonaviras po 1000/100 mg 2k/p)	Sakvinaviro AUC ↓ 15 % Sakvinaviro C <sub>max</sub> ↓ 9 % Sakvinaviro C <sub>min</sub> ↓ 24 % (išlieka virš siektino veiksmingos terapijos slenksčio.)	Invirase/ritonaviro dozės keisti nereikia.
- Indinaviras (sakvinaviras/ritonaviras)	- Maža ritonaviro dozė padidina indinaviro koncentraciją.	Padidėjusi indinaviro koncentracija gali sukelti inkstų akmenligę.
- Indinaviras po 800 mg 3k/p (sakvinaviro po 600-1200 mg vienkartinė dozė)	- Sakvinaviro AUC ↑ 4,6-7,2 kartus Indinaviras ↔ Šio derinio saugumo ir veiksmingumo duomenų nėra. Tinkamos šio derinio dozės nenustatytos.	
Lopinaviras/ritonaviras po 400/100 mg 2k/p (sakvinaviras po 1000 mg 2k/p kartu su 2 arba 3 NATI)	Sakvinaviras ↔ Ritonaviras ↓ (kaip poveikį stiprinančio preparato veiksmingumas nepakitė). Lopinaviras ↔ (remiantis istorišku palyginimu su nesustiprinto poveikio lopinaviro duomenimis).	Dėl galimos gyvybei pavojingos širdies aritmijos kartu su Invirase/ritonaviru skirti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

<b>Vaistinis preparatas pagal gydymo sritį (Invirase dozė, kuri vartota tyrimo metu)</b>	<b>Sąveika</b>	<b>Vartojimo kartu rekomendacijos</b>
- Nelfinaviras po 1250 mg 2k/p (sakvinaviras/ritonaviras po 1000/100 mg 2k/p)	- Sakvinaviro AUC ↑ 13 % (90 % PI: 27↓ - 74↑) Sakvinaviro C <sub>max</sub> ↑ 9 % (90 % PI: 27↓ - 61↑) Nelfinaviro AUC ↓ 6 % (90 % PI: 28↓ - 22↑) Nelfinaviro C <sub>max</sub> ↓ 5 % (90 % PI: 23↓ - 16↑)	- Derinys nerekomenduojamas.
Ritonaviras po 100 mg 2k/p (sakvinaviras po 1000 mg 2k/p)	Sakvinaviras ↑ Ritonaviras ↔ ŽIV infekuotiems pacientams, kurie vartojo Invirase arba sakvinaviro minkštomis kapsulėmis kartu su ritonaviru po 1000/100 mg du kartus per parą, sakvinaviro sisteminė ekspozicija per 24 valandas buvo panaši arba didesnė kaip ta, kuri susidaro vartojant sakvinaviro minkštomis kapsulėmis po 1200 mg tris kartus per parą (žr. 5.2 skyrių).	Tai yra patvirtintas derinio vartojimo režimas. Dozių keisti nerekomenduojama.
Tipranaviras/ritonaviras (sakvinaviras/ritonaviras)	Sakvinaviro C <sub>min</sub> ↓ 78 % Dvejopai sustiprinto proteazės inhibitoriaus derinys vartotas daugiariopai gydytiems ŽIV teigiamą rodmenį turintiems suaugusiesiems.	Tipranaviro, vartojamo kartu su maža ritonaviro doze, su sakvinaviro/ritonaviru vartoti nerekomenduojama. Jei manoma, kad šio derinio skirti būtina, griežtai reikalaujama atlikti sakvinaviro koncentracijos plazmoje monitoringą (žr. 4.4 skyrių).
<b>ŽIV fuzijos inhibitoriai</b>		
Enfuvirtidas (sakvinaviras/ritonaviras po 1000/100 mg 2k/p)	Sakvinaviras ↔ Enfuvirtidas ↔ Kliniškai svarbios sąveikos nepastebėta.	Dozės keisti nereikia.
<b>ŽIV CCR5 antagonistai</b>		
Maravirokas 100 mg 2k/p (sakvinaviras/ritonaviras po 1000/100 mg 2k/p)	Maraviroko AUC <sub>12</sub> ↑ 8,77 Maraviroko C <sub>max</sub> : ↑ 3,78 Sakvinaviro/ritonaviro koncentracijos netirtos, poveikis nėra tikėtinas.	Sakvinaviro/ritonaviro dozės keisti nereikia. Maraviroko dozę reikia sumažinti iki 150 mg 2k/p monitoruojant.
Kobicistato turintys vaistiniai preparatai Kobicistatas	Sąveika su Invirase/ritonaviru neištirta. Kobicistato nerekomenduojama skirti drauge kartu su ritonaviro turinčiais vaistiniais preparatais dėl panašaus efekto kobicistato ir ritonaviro į CYP3A.	Nerekomenduojama skirti Invirase/ritonavirą kartu su kobicistatą turinčiais vaistiniais preparatais (žr. 4.4 skyrių).

<b>Vaistinis preparatas pagal gydymo sritį (Invirase dozė, kuri vartota tyrimo metu)</b>	<b>Sąveika</b>	<b>Vartojimo kartu rekomendacijos</b>
<b><i>Kiti vaistiniai preparatai</i></b>		
<b><i>Alfa-1 adrenoreceptorių antagonistai</i></b>		
Alfuzozinas	Alfuzozino vartojimas kartu su sakvinaviru/ritonaviru, tikėtina, kad padidina alfuzozino koncentraciją plazmoje.	Dėl galimo alfuzozino koncentracijos padidėjimo, kuris gali sukelti hipotenziją ir galimai gyvybei pavojingą širdies aritmiją, jį kartu su Invirase/ritonaviru vartoti draudžiama
<b><i>Antiaritminiai vaistai</i></b>		
Bepiridilis Lidokainas (sisteminio poveikio) Kvinidinas Hidrokvindinas (sakvinaviras/ritonaviras)	Kai vartojama kartu su Invirase/ritonaviru, bepiridilio, sisteminio poveikio lidokaino, kvinidino ar hidrokvindino koncentracijos gali būti padidėjusios.	Dėl galimos gyvybei pavojingos širdies aritmijos kartu su Invirase/ritonaviru skirti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).
Amjodaronas Flekainidas Propafenonas (sakvinaviras/ritonaviras)	Kai vartojama kartu su Invirase/ritonaviru, amjodarono, flekainido ar propafenono koncentracijos gali būti padidėjusios.	Dėl galimos gyvybei pavojingos širdies aritmijos kartu su Invirase/ritonaviru skirti draudžiama (žr. 4.3 sk.).
Dofetilidas (sakvinaviras/ritonaviras)	Nors specifiniai tyrimai nėra atlikti, Invirase/ritonavirą skiriant kartu su vaistais, kurie daugiausia metabolizuojami CYP3A4 keliu, gali padidėti šių vaistų koncentracijos kraujo plazmoje.	Dėl galimos gyvybei pavojingos širdies aritmijos kartu su Invirase/ritonaviru skirti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).
Ibutilidas Sotalolis (sakvinaviras/ritonaviras)		Dėl galimos gyvybei pavojingos širdies aritmijos kartu su Invirase/ritonaviru skirti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).
<b><i>Antikoagulantai</i></b>		
Varfarinas (sakvinaviras/ritonaviras)	Kartu su Invirase/ritonaviru vartojamo varfarino koncentracija gali pakisti.	Rekomenduojamas TNS (tarptautinio normalizuoto santykio) monitoringas.
<b><i>Prieštraukuliniai vaistai</i></b>		
- Karbamazepinas Fenobarbitalis Fenitoinas (sakvinaviras/ritonaviras)	- Sąveika su Invirase/ritonaviru netirta. Šie vaistiniai preparatai sužadina CYP3A4 ir dėl to gali sumažinti sakvinaviro koncentraciją.	Skirti reikia atsargiai.  Rekomenduojama sakvinaviro koncentracijos plazmoje stebėseną (žr. 4.4 skyrių).
<b><i>Antidepresantai</i></b>		
Tricikliai antidepresantai (pvz., amitriptilinas, imipraminas, klomipraminas) (sakvinaviras/ritonaviras)	Invirase/ritonaviras gali padidinti triciklių antidepresantų koncentracijas.	Dėl galimos gyvybei pavojingos širdies aritmijos kartu su Invirase/ritonaviru skirti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

<b>Vaistinis preparatas pagal gydymo sritį (Invirase dozė, kuri vartota tyrimo metu)</b>	<b>Sąveika</b>	<b>Vartojimo kartu rekomendacijos</b>
Maprotilinas	Atrodo, kad maprotilino metabolizme dalyvauja citochromo P450 izofermentai CYP2D6 ir CYP 1A2. Susijęs su QTc intervalo pailgėjimu	Dėl galimos gyvybei pavojingos širdies aritmijos kartu su Invirase/ritonaviru skirti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).
- Nefazodonas (sakvinaviras/ritonaviras)	- Sąveika su sakvinaviru/ritonaviru nebuvo vertinta. - Nefazodonas slopina CYP3A4, todėl sakvinaviro koncentracija gali padidėti.	Derinio skirti nerekomenduojama. Dėl galimų širdies ritmo sutrikimų skirti reikia atsargiai. Rekomenduojama sakvinaviro toksinio poveikio stebėseną (žr. 4.4 skyrių).
Trazodonas (sakvinaviras/ritonaviras)	Trazodono koncentracija gali padidėti. Vartojant kartu trazodono ir ritonaviro, pastebėti nepageidaujami reiškiniai – pykinimas, svaigulys, hipotenzija ir apalpinimas.	Dėl galimos gyvybei pavojingos širdies aritmijos kartu su Invirase/ritonaviru skirti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).
<b><i>Vaistai nuo podagros</i></b>		
Kolchicinas	Dėl P-gp ir /arba CYP3A4 inaktyvavimo proteazės inhibitoriumi kolchicino vartojimas kartu su sakvinaviru/ritonaviru, tikėtina, kad padidina kolchicino koncentraciją plazmoje.	Dėl galimo su kolchicino vartojimu susijusio toksiškumo (nervų ir raumenų sistemos sutrikimų, įskaitant rbdomiolizę) padidėjimo, kolchicino kartu su sakvinaviru / ritonaviru skirti nerekomenduojama, ypač pacientams, kurių inkstų ar kepenų veikla yra pažeista (žr. 4.4 skyrių)
<b><i>Antihistamininiai vaistai</i></b>		
Terfenadinas Astemizolas (sakvinaviras/ritonaviras)	Terfenadino AUC ↑, dėl to pailgėja QT intervalas. Galima panaši sąveika su astemizolu.	Dėl galimos gyvybei pavojingos širdies aritmijos kartu su Invirase/ritonaviru skirti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).
Mizolastinas (sakvinaviras/ritonaviras)		Dėl galimos gyvybei pavojingos širdies aritmijos kartu su Invirase/ritonaviru skirti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).
<b><i>Antiinfekciniai vaistai</i></b>		
- Klaritromicinas (sakvinaviras/ritonaviras)	- Sąveika su Invirase/ritonaviru netirta. Klaritromicinas yra CYP3A4 substratas ir yra susijęs su QT intervalu pailgėjimu.	Dėl galimos gyvybei pavojingos širdies aritmijos kartu su Invirase/ritonaviru skirti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).
- Klaritromicinas po 500 mg 2k/p (sakvinaviras po 1200 mg 3k/p, kai jo veikimas nesustiprinamas)	- Sakvinaviro AUC ↑ 177 % Sakvinaviro Cmax ↑ 187 % Klaritromicino AUC ↑ 40 % Klaritromicino Cmax ↑ 40 %	Dėl galimos gyvybei pavojingos širdies aritmijos kartu su Invirase/ritonaviru skirti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

<b>Vaistinis preparatas pagal gydymo sritį (Invirase dozė, kuri vartota tyrimo metu)</b>	<b>Sąveika</b>	<b>Vartojimo kartu rekomendacijos</b>
- Eritromicinas (sakvinaviras/ritonaviras)	- Sąveika su Invirase/ritonaviru netirta. Eritromicinas yra CYP3A4 substratas ir yra susijęs su QT intervalu pailgėjimu.	Dėl galimos gyvybei pavojingos širdies aritmijos kartu su Invirase/ritonaviru skirti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).
- Eritromicinas po 250 mg 4k/p (sakvinaviras po 1200 mg 3k/p, kai jo veikimas nesustiprinamas)	- Sakvinauro AUC ↑ 99 % Sakvinauro C <sub>max</sub> ↑ 106 %	- Dėl galimos gyvybei pavojingos širdies aritmijos kartu su Invirase/ritonaviru skirti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).
Fuzido rūgštis (sakvinaviras/ritonaviras)	- Sąveika netirta. Vartojant fuzido rūgštis kartu su Invirase/ritonaviru gali padidėti tiek fuzido rūgštis, tiek sakvinauro/ritonaviro koncentracijos plazmoje.	
- Streptogramino grupės antibiotikai (sakvinaviras/ritonaviras)	- Sąveika su Invirase/ritonaviru netirta. - Streptogramino grupės antibiotikai, pvz., kvinupristinas/dalfopristinas, slopina CYP3A4. Sakvinauro koncentracija gali padidėti.	- Dėl galimų širdies ritmo sutrikimų skirti reikia atsargiai. Rekomenduojama sakvinauro toksinio poveikio stebėseną (žr. 4.4 skyrių).
- Halofantrinas Pentamidinas Sparfloksacinas (sakvinaviras/ritonaviras)		Dėl galimos gyvybei pavojingos širdies aritmijos kartu su Invirase/ritonaviru skirti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).
<b><i>Priešgrybeliniai vaistai</i></b>		
Ketokonazolas po 200 mg 1k/p (sakvinaviras/ritonaviras po 1000/100 mg 2k/p)	Sakvinauro AUC ↔ Sakvinauro C <sub>max</sub> ↔ Ritonauro AUC ↔ Ritonauro C <sub>max</sub> ↔ Ketokonazolo AUC ↑ 168 % (90 % PI; 146 % - 193 %) Ketokonazolo C <sub>max</sub> ↑ 45 % (90 % PI; 32 % - 59 %)	Kai sakvinauro/ritonaviro vartojama kartu su ketokonazolu ≤ 200 mg/per parą, dozės keisti nereikia. Didelės ketokonazolo dozės (> 200 mg/per parą) vartoti nerekomenduojama.
- Itrakonazolas (sakvinaviras/ritonaviras)	- Sąveika su Invirase/ritonaviru netirta. - Itrakonazolas yra vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorius. Galima sąveika.	Dėl galimų širdies ritmo sutrikimų skirti reikia atsargiai. Rekomenduojama sakvinauro toksinio poveikio stebėseną (žr. 4.4 skyrių).
Flukonazolas/mikonazolas (sakvinaviras/ritonaviras)	Sąveika su Invirase/ritonaviru netirta. Abu šie vaistiniai preparatai yra CYP3A4 inhibitoriai ir gali padidinti sakvinauro koncentraciją.	Dėl galimų širdies ritmo sutrikimų skirti reikia atsargiai. Rekomenduojama sakvinauro toksinio poveikio stebėseną (žr. 4.4 skyrių).

Vaistinis preparatas pagal gydymo sritį (Invirase dozė, kuri vartota tyrimo metu)	Sąveika	Vartojimo kartu rekomendacijos
<b>Antimikobakteriniai vaistai</b>		
Rifampicinas po 600 mg 1k/p (sakvinaviras/ritonaviras po 1000/100 mg 2k/p)	Klinikinio tyrimo metu 11 iš 17 (65 %) sveikų savanorių atsirado sunkus toksinis poveikis kepenų ląstelėms – po 1-5 dienų šio derinio vartojimo transaminazių aktyvumas tapo > 20 kartų didesnis negu viršutinė normos riba.	Rifampicinas kartu su Invirase/ritonaviru kontraindikuojamas (žr. 4.3 skyrių).
Rifabutinas po 150 mg kas 3d (sakvinaviras/ritonaviras po 1000/100 mg 2k/p) sveikiems savanoriams	<p>Sakvinaviro AUC<sub>0-12</sub> ↓ 13 % (90 % PI: 31↓ - 9↑) Sakvinaviro C<sub>max</sub> ↓ 15 % (90 % PI: 32↓ - 7↑) Ritonaviro AUC<sub>0-12</sub> ↔ (90 % PI: 10↓ - 9↑) Ritonaviro C<sub>max</sub> ↔ (90 % PI: 8↓ - 7↑)</p> <p>Rifabutino aktyviosios dalies* AUC<sub>0-72</sub> ↑ 134 % (90 % PI 109 % - 162 %) Rifabutino aktyviosios dalies* C<sub>max</sub> ↑ 130 % (90 % PI; 98 % - 167 %) Rifabutino AUC<sub>0-72</sub> ↑ 53 % (90 % PI; 36 % - 73 %) Rifabutino C<sub>max</sub> ↑ 86 % (90 % PI; 57 % - 119 %)</p> <p>* Rifabutino iš viso + 25-O-deacetil rifabutino metabolitas.</p>	<p>Siekiant išvengti galimo atsparumo rifabutiniui išsivystymo TB ir ŽIV infekuotiems pacientams, rekomenduojama rifabutino dozė - po 150 mg kas antrą parą arba tris kartus per savaitę, vartojant kartu su nepakeista sakvinaviro /ritonaviro doze (po 1000/100 mg 2k/p).</p> <p>Dėl tikėtino ekspozicijos rifabutiniui padidėjimo rekomenduojama sekti neutropenijos lygį ir kepenų fermentų aktyvumą.</p>
<b>Antipsichotikai</b>		
Lurazidonas	Tikėtina, kad dėl CYP3A slopinimo sakvinaviru ir ritonaviru padidės lurazidono koncentracija	Invirase kartu su lurazidonu skirti draudžiama, nes tai gali padidinti su lurazidonu susijusį toksinį poveikį (žr. 4.3 skyrių).
Kvetiapinas	Tikėtina, kad dėl CYP3A slopinimo sakvinaviru ir ritonaviru padidės kvetiapino koncentracija	Invirase kartu su kvetiapinu skirti draudžiama, nes tai gali padidinti su kvetiapinu susijusį toksinį poveikį. Padidėjusi kvetiapino koncentracija kraujo plazmoje gali sukelti komą (žr. 4.3 skyrių).

<b>Vaistinis preparatas pagal gydymo sritį (Invirase dozė, kuri vartota tyrimo metu)</b>	<b>Sąveika</b>	<b>Vartojimo kartu rekomendacijos</b>
Pimozidas (sakvinaviras / ritonaviras)	Vartojant kartu su Invirase / ritonaviru pimozido koncentracija gali padidėti. Pimozidas yra CYP3A4 substratas ir yra susijęs su QT intervalo pailgėjimu.	Dėl galimų gyvybei pavojingų širdies ritmo sutrikimų kartu su Invirase / ritonaviru skirti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).
Klozapinas Haloperidolis Chlorpromazinas Mesoridazinas Fenotiazinai Sertindolas Sultopridas Tioridazinas Ziprazidonas (sakvinaviras / ritonaviras)		Dėl galimų gyvybei pavojingų širdies ritmo sutrikimų kartu su Invirase / ritonaviru skirti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).
<b><i>Benzodiazepinai</i></b>		
Midazolamas 7,5 mg vienkartinė dozė (gerti) (sakvinaviras/ritonaviras po 1000/100 mg 2k/p)	Midazolamo AUC ↑ 12,4 karto Midazolamo C <sub>max</sub> ↑ 4,3 karto Midazolamo t <sub>1/2</sub> ↑ nuo 4,7 val. iki 14,9 val. Apie ritonaviro sustiprinto sakvinaviro vartojimą kartu su midazolamu į veną duomenų nėra. Kitų CYP3A moduliatorių ir į veną vartojamo midazolamo tyrimai leidžia manyti, kad midazolamo koncentracija plazmoje gali padidėti 3-4 kartus.	Invirase/ritonaviro vartoti kartu su geriamuoju midazolamu negalima (žr. 4.3 skyrių). Invirase ir parenteraliai vartojamo midazolamo turi būti vartojama atsargiai. Jeigu Invirase derinama su parenteraliai vartojamu midazolamu, tai turi būti atliekama intensyvios pagalbos skyriuje (IPS) arba panašioje aplinkoje, kurioje būtų garantuotas nuodugnus klinikinis monitoringas ir tinkama medicininė pagalba kvėpavimo slopinimo ir (arba) užsitęsusios sedacijos atveju. Turi būti svarstoma, ar nereikia pakeisti dozavimo, ypač jeigu suvartota daugiau negu viena midazolamo dozė.
Alprazolamas Klorazepatas Diazepamas Flurazepamas (sakvinaviras/ritonaviras)	Kai vartojama kartu su Invirase/ritonaviru, šių vaistinių preparatų koncentracijos gali padidėti.	Būtina nuolat atidžiai stebėti raminamąjį poveikį pacientams. Gali prireikti mažinti benzodiazepino dozę.
Triazolamas (sakvinaviras/ritonaviras)	Kai kartu vartojama Invirase/ritonaviro, triazolamo koncentracija gali padidėti.	Dėl galimos pailgėjusios ir sustiprėjusios sedacijos bei kvėpavimo slopinimo rizikos triazolamo vartoti kartu su sakvinaviru/ritonaviru yra kontraindikuotina (žr. 4.3 skyrių).

<b>Vaistinis preparatas pagal gydymo sritį (Invirase dozė, kuri vartota tyrimo metu)</b>	<b>Sąveika</b>	<b>Vartojimo kartu rekomendacijos</b>
<b><i>Kalcio kanalų blokatoriai</i></b>		
Felodipinas, nifedipinas, nikardipinas, diltiazemas, nimodipinas, verapamilis, amlodipinas, nizoldipinas, isradipinas (sakvinaviras/ritonaviras)	Kai vartojama kartu su Invirase/ritonaviru, šių vaistinių preparatų koncentracijos gali padidėti.	Rekomenduojama vartoti atsargiai ir nuolat stebėti klinikinę pacientų būklę.
<b><i>Kortikosteroidai</i></b>		
- Deksametazonas (sakvinaviras/ritonaviras)	- Sąveika su Invirase/ritonaviru netirta.	Skirti reikia atsargiai. Rekomenduojama stebėti sakvinaviro koncentraciją plazmoje (žr. 4.4 skyrių).
	- Deksametazonas indukuoja CYP3A4 ir gali sumažinti sakvinaviro koncentraciją.	
Flutikazono propionatas po 50 µg 4k/p į nosį (ritonaviras po 100 mg 2k/p)	Flutikazono propionato ↑ Endogeninio kortizolio ↓ 86 % (90 % PI; 82 % - 89 %) Kai flutikazono propionato inhaliuojama, lauktinas didesnis poveikis. Gauta pranešimų, kad pacientams, kurie vartojo ritonaviro ir inhaliavo ar vartojo į nosį flutikazono propionato, išryškėjo sisteminis kortikosteroidų poveikis, įskaitant Kušingo sindromą ir antinksčių funkcijos slopinimą; šių reiškinių taip pat gali atsirasti vartojant kitų kortikosteroidų, kuriuos metabolizuojant dalyvauja P450 3A, pvz., budezonido. Didelės flutikazono sisteminės ekspozicijos poveikis ritonaviro koncentracijai plazmoje dar nežinomas.	Sustiprinto veikimo sakvinaviro kartu su flutikazono propionatu, taip pat su kitais kortikosteroidais, kuriuos metabolizuojant dalyvauja P450 3A (pvz., budezonidu) kartu vartoti nerekomenduojama, nebent gydymo nauda yra didesnė nei sisteminio kortikosteroidų poveikio rizika (žr. 4.4 skyrių). Turi būti svarstoma – ar mažinti gliukokortikoido dozę, atidžiai kontroliuojant jo vietinį ir sisteminį poveikį, ar skirti kito gliukokortikoido, kuris nėra CYP3A4 substratas (pvz., beklometazono). Gydymo gliukokortikoidais nutraukimo atveju dozė gali būti laipsniškai mažinama per ilgesnį laikotarpį.



<b>Vaistinis preparatas pagal gydymo sritį (Invirase dozė, kuri vartota tyrimo metu)</b>	<b>Sąveika</b>	<b>Vartojimo kartu rekomendacijos</b>
<b><i>Endotelino receptorių antagonistai</i></b>		
Bozentanas	Sąveika netirta. Bozentano vartojimas kartu su sakvinaviru / ritonaviru gali padidinti bozentano koncentraciją plazmoje ir sumažinti sakvinaviro/ritonaviro koncentraciją plazmoje.	Bozentano dozę gali prireikti koreguoti. Reikia stebėti pacientų gebėjimą toleruoti bozentaną, kuomet bosentanas skiriamas kartu su sakvinaviru/ritonaviru. Taip pat rekomenduojamas pacientų ŽIV gydymo monitoringas.
<b><i>Vaistiniai preparatai, kurie yra P-glikoproteino substratai</i></b>		
<b><i>Rusmenės glikozidai</i></b>		
Digoksinas, 0,5 mg vienkartinė dozė (sakvinaviras/ritonaviras po 1000/100 mg 2k/p)	Digoksino AUC <sub>0-72</sub> ↑ 49 % Digoksino C <sub>max</sub> ↑ 27 % Laikui bėgant digoksino koncentracija gali keistis. Kai sakvinaviro/ritonaviro pradedama skirti pacientams, kurie jau gydomi digoksinu, galima laukti ryškių digoksino koncentracijos padidėjimų.	Kai Invirase/ritonaviro vartojama kartu su digoksinu, reikalingas atsargumas. Digoksino koncentracija serume turi būti nuolat tikrinama ir, jei reikia, svarstoma, ar nereikia mažinti digoksino dozės.
<b><i>Histamino H<sub>2</sub> receptorių antagonistai</i></b>		
- Ranitidinas (sakvinaviras/ritonaviras) - Ranitidinas (sakvinaviras, kai jo veikimas nesustiprinamas)	- Sąveika su Invirase/ritonaviru netirta. - Sakvinaviro AUC ↑ 67 %	- Manoma, kad šis padidėjimas nėra kliniškai svarbus. Sakvinaviro dozės keisti nerekomenduojama.
<b><i>HMG-KoA reduktazės inhibitoriai</i></b>		
Pravastatinas Fluvastatinas (sakvinaviras/ritonaviras)	Sąveika netirta. Pravastatino ir fluvastatino metabolizmas nepriklauso nuo CYP3A4. Negalima paneigti sąveikos, susijusios su poveikiu į vaistą nešančius baltymus	Sąveika nežinoma. Jei nėra alternatyvaus gydymo, vartotina atliekant atidų monitoringą (žr. 4.4 skyrių).
Simvastatinas Lovastatinas (sakvinaviras/ritonaviras)	Simvastatinas ↑↑ Lovastatinas ↑↑ Koncentracijos plazmoje labai priklauso nuo CYP3A4.	Padidėjusios simvastatino ir lovastatino koncentracijos buvo susijusios su rbdomiolize. Šių vaistinių preparatų kartu su Invirase/ritonaviru vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).
Atorvastatinas (sakvinaviras/ritonaviras)	Atorvastatino metabolizmas mažiau priklauso nuo CYP3A4.	Kai atorvastatino vartojama kartu su Invirase/ritonaviru, reikia skirti mažiausią galimą jo dozę ir pacientas turi būti nuolat atidžiai stebimas, ar neatsirado miopatijos požymių/simptomų (raumenų silpnumo, raumenų skausmo, padidėjusio plazmos kreatininkinazės aktyvumo) (žr. 4.4 skyrių).

<b>Vaistinis preparatas pagal gydymo sritį (Invirase dozė, kuri vartota tyrimo metu)</b>	<b>Sąveika</b>	<b>Vartojimo kartu rekomendacijos</b>
<b><i>Imunosupresantai</i></b>		
Takrolimuzas	Takrolimuzas yra CYP3A4 ir P-glikoproteino substratas. Tikėtina, kad takrolimužą vartojant kartu su sakvinaviru/ritonaviru takrolimuzo koncentracija plazmoje padidės. Takrolimuzas gali būti susijęs su <i>torsades de pointes</i> .	Dėl galimos gyvybei pavojingos širdies aritmijos kartu su Invirase/ritonaviru skirti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).
Ciklosporinas Rapamicinas (sakvinaviras/ritonaviras)	Kai šių vaistinių preparatų vartojama kartu su Invirase/ritonaviru, jų koncentracijos kelis kartus padidėja.	Skiriant kartu su Invirase/ritonaviru būtina atidi šių imunosupresantų terapinė stebėsena.
<b><i>Ilgai veikiantys beta-2 adrenoreceptorių agonistai</i></b>		
Salmeterolis	Salmeterolio vartojimas kartu su sakvinaviru / ritonaviru, tikėtina, kad padidina salmeterolio koncentraciją plazmoje.	Derinio skirti nerekomenduojama, nes gali padidėti su salmeteroliu susijusių širdies ir kraujagyslių sistemos nepageidaujamų reiškinių, tokių kaip QT pailgėjimas, širdies plakimai ar sinusinė tachikardija, pavojus (žr. 4.4 skyrių).
<b><i>Narkotiniai analgetikai</i></b>		
Metadonas po 60-120 mg 1k/p (sakvinaviras/ritonaviras po 1000/100 mg 2k/p)	Metadono AUC ↓ 19 % (90 % PI; 9 % - 29 %) Nė vienas pacientas iš 12 nepatyrė abstinencijos simptomų.	Dėl galimos gyvybei pavojingos širdies aritmijos kartu su Invirase/ritonaviru skirti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).
<b><i>Geriamieji kontraceptikai</i></b>		
Etinilestradiolis (sakvinaviras/ritonaviras)	Kai vartojama kartu su Invirase/ritonaviru, etinilestradiolio koncentracija gali sumažėti.	Kai vartojama kartu su estrogenų pagrindu veikiančiais geriamaisiais kontraceptikais, turi būti naudojamos alternatyvios ar papildomos kontraceptinės priemonės (žr. 4.4 skyrių).
<b><i>5 tipo fosfodiesterazės (PDE5) inhibitoriai</i></b>		
- Sildenafilis (sakvinaviras/ritonaviras)	- Sąveika su Invirase/ritonaviru netirta.	
- Sildenafilis 100 mg (vienkartinė dozė) (sakvinaviras po 1200 mg 3k/p, kai jo veikimas nesustiprinamas)	- Sakvinaviras ↔ Sildenafilio C <sub>max</sub> ↑ 140 % Sildenafilio AUC ↑ 210 % - Sildenafilis yra CYP3A4 substratas.	Dėl galimos gyvybei pavojingos širdies aritmijos kartu su Invirase/ritonaviru skirti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).
Vardenafilis (sakvinaviras/ritonaviras)	Kai kartu vartojama Invirase/ritonaviru, vardenafilio koncentracija gali padidėti.	Dėl galimos gyvybei pavojingos širdies aritmijos kartu su Invirase/ritonaviru skirti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).
Tadalafilis (sakvinaviras/ritonaviras)	Kai kartu vartojama Invirase/ritonaviru, tadalafilio koncentracija gali padidėti.	Dėl galimos gyvybei pavojingos širdies aritmijos kartu su Invirase/ritonaviru skirti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

<b>Vaistinis preparatas pagal gydymo sritį (Invirase dozė, kuri vartota tyrimo metu)</b>	<b>Sąveika</b>	<b>Vartojimo kartu rekomendacijos</b>
<b><i>Protonų siurblio inhibitoriai</i></b>		
Omeprazolas po 40 mg 1k/p (sakvinavirus/ritonaviras po 1000/100 mg 2k/p)	Sakvinaviro AUC ↑ 82 % (90 % PI; 44 % - 131 %) Sakvinaviro C <sub>max</sub> ↑ 75 % (90 % PI; 38 % - 123 %) Ritonaviras ↔	Derinys nerekomenduojamas.
Kiti protonų siurblio inhibitoriai (sakvinavirus/ritonaviras po 1000/100 mg 2k/p)	Apie Invirase/ritonaviro vartojimą kartu su kitais protonų siurblio inhibitoriais duomenų nėra.	Derinys nerekomenduojamas.
<b><i>Tirozino kinazės inhibitoriai</i></b>		
Visi QT intervalo pailgėjimo pavojų keliantys tirozino kinazės inhibitoriai, pvz., dasatinibas, sutinibas	Sąveika su Invirase/ritonaviru netirta.	Dėl galimų gyvybei pavojingų širdies ritmo sutrikimų kartu su Invirase / ritonaviru skirti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).
<b><i>Kita sąveika</i></b>		
Skalsių alkaloidai (pvz., ergotaminas, dihidroergotaminas, ergonovinas ir metilergonovinas) (sakvinavirus/ritonaviras)	Invirase/ritonaviras gali padidinti skalsių alkaloidų ekspoziciją ir tuo pačiu ūminį skalsių alkaloidų toksiškumą.	Invirase/ritonaviro ir skalsių alkaloidų kartu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).
- Greipfrutų sultys (sakvinavirus/ritonaviras)	- Sąveika su Invirase/ritonaviru netirta.	
- Greipfrutų sultys (vienkartinė dozė) (sakvinavirus, kai jo veikimas nesustiprinamas)	- Sakvinavirus ↑ 50 % (normalios koncentracijos greipfrutų sultys). - Sakvinavirus ↑ 100 % (dvigubai koncentruotesnės greipfrutų sultys).	- Manoma, kad šis padidėjimas kliniškai nesvarbus. Dozės keisti nereikia.
- Česnako kapsulės (sakvinavirus/ritonaviras)	- Sąveika su Invirase/ritonaviru netirta.	
- Česnako kapsulės (dozė maždaug tolygi dviems 4 g česnako skiltelėms per parą) (sakvinavirus po 1200 mg 3k/p, kai jo veikimas nesustiprinamas)	- Sakvinaviro AUC ↓ 51 % Sakvinaviro C <sub>mažiausia</sub> ↓ 49 % (praėjus 8 valandoms po dozės suvartojimo) Sakvinaviro C <sub>max</sub> ↓ 54 %.	- Pacientams, kurie gydomi sakvinaviro, draudžiama vartoti česnako kapsulių, nes yra rizika, kad sumažės vaisto koncentracija plazmoje, išnyks virusologinis atsakas ir gali atsirasti atsparumas vienam ar keliems priešretrovirusinio gydymo režimams.
- Paprastoji jonažolė (sakvinavirus/ritonaviras)	- Sąveika su Invirase/ritonaviru netirta.	

<b>Vaistinis preparatas pagal gydymo sritį (Invirase dozė, kuri vartota tyrimo metu)</b>	<b>Sąveika</b>	<b>Vartojimo kartu rekomendacijos</b>
- Paprastoji jonažolė (sakvinavirus, kai jo veikimas nesustiprinamas)	- Kai kartu vartojamas augalinis paprastosios jonažolės ( <i>Hypericum perforatum</i> ) preparatas, sakvinauro (kai jo veikimas nesustiprinamas) koncentracija plazmoje gali būti sumažėjusi. Paprastoji jonažolė indukuoja vaistą metabolizuojančius fermentus ir (arba) jį nešančius baltymus.	- Kartu su Invirase draudžiama vartoti vaistažolių preparatų, kuriuose yra paprastosios jonažolės. Jeigu pacientas jau vartoja paprastąją jonažolę, reikia liautis ją vartoti, patikrinti virusų koncentraciją ir, jei galima, sakvinauro koncentraciją. Nustojus vartoti paprastąją jonažolę, sakvinauro koncentracija gali didėti, todėl gali prireikti keisti sakvinauro dozę. Nustojus gydyti paprastąją jonažole, jos fermentus indukuojantis poveikis gali išlikti mažiausiai 2 savaites.
<b><i>Kitos galimos sąveikos</i></b>		
<b><i>Vaistiniai preparatai, kurie yra CYP3A4 substratai</i></b>		
Pvz., dapsonas, dizopiramidas, kvininas, fentanilis ir alfentanilis	Nors specialių tyrimų neatlikta, vartojant Invirase/ritonaviro su vaistiniais preparatais, kurie daugiausia metabolizuojami dalyvaujant CYP3A4, šių vaistinių preparatų koncentracijos plazmoje gali padidėti.	Dėl galimos gyvybei pavojingos širdies aritmijos kartu su Invirase/ritonaviru skirti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).
<b><i>Virškinimo traktą veikiančys vaistiniai preparatai</i></b>		
Metoklopramidą	Ar vaistiniai preparatai, greitinantys masės slinkimą virškinimo traktu, galėtų mažinti sakvinauro koncentraciją plazmoje, nežinoma.	
Cizapridas (sakvinavirus/ritonaviras)	Nors specifiniai tyrimai nėra atlikti, Invirase/ritonavirą skiriant kartu su vaistais, kurie daugiausia metabolizuojami CYP3A4 keliu, gali padidėti šių vaistų koncentracijos kraujo plazmoje.	Dėl galimos gyvybei pavojingos širdies aritmijos kartu su Invirase/ritonaviru skirti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).
Difemanilis (sakvinavirus/ritonaviras)		Dėl galimos gyvybei pavojingos širdies aritmijos kartu su Invirase/ritonaviru skirti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).
<b><i>Vazodilatatoriai (periferiniai)</i></b>		
Vinkaminas į veną		Dėl galimos gyvybei pavojingos širdies aritmijos kartu su Invirase/ritonaviru skirti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

**Ženkilai:** ↓ - sumažėjo, ↑ - padidėjo, ↔ - nepakito, ↑↑ - žymiai padidėjo, k/p – kartą (us) per parą

#### 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

**Nėštumas.** Tyrimai su eksperimentiniais gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio žalingo poveikio gemalo ar vaisiaus raidai, nėštumo eigai, taip pat perinatalinei ir postnatalinei raidai neparodė. Nėščių moterų gydymo klinikinė patirtis maža. Apie apsigimimus, gimdymo ir kitus sutrikimus (nesant apsigimimų), kai nėščios moters vartojo sakvinaviro kartu su kitais priešretrovirusiniais vaistais, pranešama retai. Tačiau iki šiol dėl nepakankamai turimų duomenų specifiniai pavojai, gresiantys negimusiam kūdikiui, nenustatyti. Nėščiosioms sakvinaviro galima skirti tik tuomet, jei laukiama nauda didesnė nei galimas pavojus vaisiui (žr. 5.3 skyrių).

**Žindymas.** Duomenų apie sakvinaviro patekimą į laboratorinių gyvūnų ar moters pieną nėra. Sakvinaviro nepageidaujamo poveikio žindomiems kūdikiams pavojaus nustatyti negalima, todėl prieš pradėdant vartoti sakvinaviro, žindyti kūdikį reikia liautis. Siekiant išvengti ŽIV perdavimo kūdikiui, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti savo kūdikių.

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Invirase gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus gali silpnai veikti. Gauta pranešimų, kad gydant Invirase preparatu atsirado svaigulys, nuovargis ir regos sutrikimai. Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

##### a. Saugumo duomenų santrauka

Nedaug duomenų gauta atlikus du klinikinius tyrimus su 311 pacientų, kurie bent 48 savaites sakvinaviro minkštąsias kapsules (po 1000 mg du kartus per parą) vartojo kartu su maža ritonaviro doze (po 100 mg du kartus per parą).

Dažniausi nepageidaujami reiškiniai (t.y. nepageidaujamos reakcijos), kurie bent galimai galėjo būti susiję su sakvinaviro, kurio veikimą stiprina ritonaviras, buvo šie: pykinimas, viduriavimas, nuovargis, vėmimas, dujų kaupimasis virškinimo trakte ir pilvo skausmas.

Sunkiausi nepageidaujami reiškiniai (3 ir 4 laipsnio) buvo šie: anemija, cukrinis diabetas, viduriavimas, pykinimas, vėmimas, įgyta lipodistrofija ir nuovargis.

Išsamių dozės tikslinimo rekomendacijų ir informacijos apie ritonaviro bei kitų vaistinių preparatų, vartojamų kartu su sakvinaviro, sukeliamas nepageidaujamas reakcijas gydytojais turėtų ieškoti kiekvieno šių vaistinių preparatų charakteristikų santraukose.

##### b. Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Dviejų pagrindinių klinikinių tyrimų metu bent 48 savaites vartojus sakvinaviro minkštąsias kapsules (po 1000 mg du kartus per parą) kartu su maža ritonaviro doze (po 100 mg du kartus per parą) pasireiškios nepageidaujamos reakcijos yra apibendrintos 2 lentelėje. Joje taip pat yra pateiktos poregistracinės stebėsenos metu praneštos sunkios ir nesunkios spontantinės nepageidaujamos reakcijos, kurių priežastinio ryšio su sakvinaviro vartojimu atmesti negalima.

Nepageidaujamos reakcijos yra pateiktos pagal organų sistemų klasifikaciją MedDRA. Dažnio grupės pagal MedDRA yra: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ ), labai retas ( $< 1/10000$ ) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų ir laboratorinių tyrimų rodmenų ryškių nukrypimų nuo normos dažniai suaugusiems pacientams klinikinių tyrimų metu ir poregistracinės stebėsenos metu

<b>Organizmo sistema</b>	<b>Nepageidaujamos reakcijos</b>
<b>Reakcijos dažnis</b>	
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	
Labai dažni	Trombocitų skaičiaus sumažėjimas
Dažni	Anemija, hemoglobino kiekio sumažėjimas, limfocitų skaičiaus sumažėjimas, baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas
Nedažni	Neutropenija
<i>Akių sutrikimai</i>	
Nedažni	Matymo pablogėjimas
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	
Dažni	Padidėjęs jautrumas
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	
Labai dažni	Cholesterolio kiekio kraujyje padidėjimas, trigliceridų kiekio kraujyje padidėjimas
Dažni	Cukrinis diabetas, anoreksija, padidėjęs apetitas
Nedažni	Apetito sumažėjimas
<i>Psichikos sutrikimai</i>	
Dažni	Sumažėjęs lytinis potraukis, sutrikęs miegas
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
Dažni	Parestezija, periferinė neuropatija, svaigulys, sutrikęs skonio pojūtis, galvos skausmas
Nedažni	Mieguistumas, traukuliai
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	
Dažni	Dusulys
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
Labai dažni	Viduriavimas, pykinimas
Dažni	Vėmimas, pilvo pūtimas, pilvo skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas, vidurių užkietėjimas, burnos džiūvimas, dispepsija, raugulys, dujų kaupimasis žarnyne, lūpų džiūvimas, tuštinimasis skystomis išmatomis
Nedažni	Pankreatitas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	
Labai dažni	Alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas, aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas, mažo tankio lipoproteinų koncentracijos padidėjimas
Dažni	Bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas, amilazės aktyvumo kraujyje padidėjimas
Nedažni	Hepatitas, gelta
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	
Dažni	Kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas
Nedažni	Inkstų veiklos pablogėjimas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	
Dažni	Alopecija, odos sausėjimas, egzema, lipoatrofija, niežulys, išbėrimas
Nedažni	Stevens Johnson sindromas, pūslinis dermatitas
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	
Dažni	Raumenų spazmai
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	
Dažni	Astenija, nuovargis, riebalinio audinio padaugėjimas, negalavimas
Nedažni	Gleivinės išopėjimas

### **c. Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas**

#### *Metabolizmo parametrai*

Antiretrovirusinės terapijos metu gali padidėti kūno masė bei lipidų ir gliukozės koncentracija kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

A ir B tipo hemofilija sergantiems pacientams, gydytiems proteazės inhibitoriais, yra pastebėtas padidėjęs kraujavimas, įskaitant savaimines odos hematomas ir hemartrozes (žr. 4.4 skyrių).

Pastebėta, kad vartojant proteazės inhibitorių, ypač kartu su nukleozidų analogais, padidėjo kreatinfosfokinazės aktyvumas, buvo mialgija, miozitas ir retai – rabdomiolizė.

Yra pranešimų apie kaulų nekrozės atvejus, ypač pacientams, kuriems yra gerai žinomų rizikos veiksnių, progresavusi ŽIV liga arba ilgai taikomas kombinuotas antiretrovirusinis gydymas (KARG). Kaulų nekrozės atvejų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali atsirasti uždegiminė reakcija į besimptomės arba likusias oportunistines infekcijas. Imuninės reaktyvacijos sąlygomis taip pat yra pastebėta autoimuninių sutrikimų (tokių kaip *Graves* liga ir autoimuninis hepatitas), tačiau laikas iki jų pasireiškimo yra įvairus, jie gali prasidėti po gydymo pradžios praėjus keliems mėnesiams (žr. 4.4 skyrių).

### **d. Vaikų populiacija**

Pediatriiniame klinikiniame tyrime (NV20911, n = 18), kurio metu buvo tirtas sakvinaviro kietųjų kapsulių (po 50 mg/kg du kartus per parą, bet neviršijant po 1000 mg du kartus per parą dozės) ir mažos ritonaviro geriamojo tirpalo dozės (po 3 mg/kg du kartus per parą, kai kūno svoris nuo 5 iki 15 kg, arba po 2,5 mg/kg du kartus per parą, kai kūno svoris nuo 15 iki 40 kg, arba po 100 mg du kartus per parą, kai pacientas svėrė daugiau kaip 40 kg) derinio saugumas nuo 4 mėnesių iki 6 metų amžiaus vaikams, duomenų apie saugumą gauta nedaug.

Keturiems pacientams tyrimo metu pasireiškė penki nepageidaujami reiškiniai, kurie, kaip manyta, buvo susiję su tiriamuoju gydymu. Šie reiškiniai buvo vėmimas (3 pacientams), pilvo skausmas (1 pacientui) ir viduriavimas (1 pacientui). Šiame tyrime netikėtų nepageidaujamų reiškinų nebuvo stebėta.

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Sakvinaviro perdozavimo patirties turima mažai. Tuo tarpu kai vien sakvinaviro ūminis arba lėtinis perdozavimas nesukelia didesnių komplikacijų, vartojant jo kartu su kitais proteazės inhibitoriais pastebėti tokie perdozavimo simptomai ir požymiai, kaip bendras silpnumas, nuovargis, viduriavimas, pykinimas, vėmimas, plaukų slinkimas, burnos džiūvimas, hiponatremija, sumažėjęs svoris ir ortostatinė hipotenzija. Sakvinaviro perdozavimo atveju specifinio priešnuodžio nėra. Perdozavus sakvinaviro taikomos bendros palaikomosios priemonės, įskaitant gyvybinių funkcijų ir EKG monitoringą ir paciento klinikinės būklės stebėjimą. Jeigu indikuotina, gali būti svarstoma tolimesnės rezorbcijos prevencija. Kadangi daug sakvinaviro susijungia su baltymais, mažai tikėtina, kad dializė būtų naudinga šalinant didesnius veikliosios medžiagos kiekius.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešvirusinis vaistas, ATC kodas – J05A E01.

**Veikimo mechanizmas.** ŽIV proteazė yra esminis virusų fermentas, kuris būtinas virusų gag ir gag-poliproteinų specifiniam skaidymui. Saknavirus selektyviai inaktyvina šią ŽIV proteazę, tokiu būdu neleidžia susiformuoti subrendusioms infekcinėms virusų dalelėms.

**QT ir PR intervalų pailgėjimas elektrokardiogramoje.** 1000/100 mg du kartus per parą vartojamos (terapinės) ir 1500/100 mg du kartus per parą vartojamos (didesnės nei terapinė) Invirase/ritonaviro dozės poveikis QT intervalui buvo vertintas 4 krypčių kryžminiame, dvigubai aklame, placebo ir veikliu vaistiniu preparatu (400 mg moksifloksacino doze) kontroliuotame klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo sveiki savanoriai vyrai ir moterys nuo 18 iki 55 metų amžiaus (N = 59). EKG buvo užrašoma 3-ąją vartojimo dieną ilgiau kaip 20 valandų. 3-ioji diena laiko atskaitos momentu buvo pasirinkta todėl, kad anksčiau atliktame 14 dienų trukmės kartotinių dozių farmakokinetikos tyrime farmakokinetinė ekspozicija 3-ąją tyrimo dieną buvo didžiausia. Terapinė ir didesnė nei terapinė Invirase/ritonaviro dozės pastarojo tyrimo 3-ąją dieną sąlygojo, kad vidutinė  $C_{max}$  buvo atitinkamai maždaug 3 kartus ir 4 kartus didesnė už vidutinę  $C_{max}$ , kuri buvo stebėta pusiausvyros metu ŽIV užsikrėtusiems pacientams, vartojusiems terapinę dozę. Prieš pradėdant tyrimą ir paskiriant vaisto dozę koreguoto QTcS (tai tyrimui specifinis QT, koreguotas pagal širdies susitraukimų dažnį; angl. *study specific heart rate corrected QT*) didžiausio vidurkių skirtumo tarp veiklaus vaisto ir placebo grupių dviejose ritonaviru sustiprinto Invirase gydymo grupėse viršutinė vienpusio 95 % pasikliautinojo intervalo riba 3-ąją dieną buvo > 10 msek (rezultatai pateikti 3 lentelėje). Nors ir pasirodė, kad didesnė nei terapinė Invirase/ritonaviro dozė turėjo didesnę poveikį QT intervalui nei terapinė Invirase/ritonaviro dozė, tačiau neįsitikinta, kad buvo stebėtas didžiausias galimas abiejų dozių poveikis. 11 % vartojusiųjų terapinę dozę pogrupyje ir 18 % vartojusiųjų didesnę nei terapinę dozę tiriamųjų pogrupyje QTcS buvo tarp 450 ir 480 msek. *Torsade de pointes* ir didesnio kaip 500 msek QT pailgėjimo tyrimo metu nebuvo (taip pat žr. 4.4 skyrių).

3 lentelė: Didžiausias ddQTcS<sup>†</sup> vidurkis (msek) 3-ąją dieną, sveikiems savanoriams klinikinio tyrimo *Thorough QT (TQT)* metu vartojus terapinę Invirase/ritonaviro dozę, didesnę nei terapinę Invirase/ritonaviro dozę ir veiklųjį kontrolinį vaistinį preparatą moksifloksaciną

Gydymas	Laiko atskaitos momentas po dozės pavartojimo	Didžiausias ddQTcS vidurkis	Standartinė klaida	ddQTcS viršutinė 95 % PI riba
Invirase/ritonaviras 1000/100 mg du kartus per parą	12 valandų	18,86	1,91	22,01
Invirase/ritonaviras 1500/100 mg du kartus per parą	20 valandų	30,22	1,91	33,36
Moksifloksacinas <sup>^</sup>	4 valandos	12,18	1,93	15,36

<sup>†</sup> Gautas prieš pradėdant tyrimą ir paskiriant vaisto dozę koreguoto QTcS skirtumas tarp gydymo veikliu vaistu ir placebo grupių

<sup>^</sup> 400 mg dozė buvo pavartota tik 3-ąją dieną.

Pastaba. Šiame tyrime QTcS buvo QT/RR<sup>0,319</sup> vyrams ir QT/RR<sup>0,337</sup> moterims, kurie buvo panašūs į *Fridericia's* korekciją (QTcF = QT/RR<sup>0,333</sup>).

Šiame tyrime PR intervalas > 200 msek 3-ąją dieną taip pat buvo stebėtas 40 % tiriamųjų, vartojusių 1000/100 mg Invirase/ritonaviro dozę du kartus per parą, ir 47 % tiriamųjų, vartojusių 1500/100 mg dozę du kartus per parą. 3 % tiriamųjų kontrolės veikliu preparatu moksifloksacinu grupėje ir 5 % tiriamųjų placebo grupėje PR intervalas buvo > 200 msek. Didžiausi PR intervalo vidurkių pokyčiai, atitinkantys prieš pradėdant tyrimą buvusį dydį, buvo atitinkamai 25 msek ir 34 msek dviejose



ritonaviru sustiprinto Invirase gydymo grupėse, kuriose buvo gydyta 1000/100 mg du kartus per parą doze ir 1500/100 mg du kartus per parą doze (taip pat žr. 4.4 skyrių).

Alpimo ar presinkopės reiškiniai pasitaikė dažniau, nei tikėtasi, ir buvo pastebėti dažniau sakvinaviru gydytiems tiriamiesiems (11 iš 13). Šių tyrimo su sveikais savanoriais radinių klinikinė reikšmė ŽIV infekuotų pacientų gydymui Invirase/ritonaviru yra neaiški, tačiau reikia vengti gydyti didesnėmis nei po 1000/100 mg du kartus per parą Invirase/ritonaviro dozėmis.

Pradėto gydymo pagal schemą, kai pirmąsias 7 dienas skiriama Invirase po 500 mg du kartus per parą ir ritonaviro po 100 mg du kartus per parą kartu su 2 NATI, po kurių dar 7 dienas skiriama Invirase po 1000 mg du kartus per parą ir ritonaviro po 100 mg du kartus per parą kartu su 2 NATI, įtaka QTc intervalui, farmakokinetikai (FK) ir viremijai buvo vertinta atviro, 2 savaitių trukmės stebimojo tyrimo metu su 23 ŽIV-1 užsikrėtusiais ir anksčiau negydytais pacientais, kuriems buvo pradėtas gydymas Invirase ir ritonaviro deriniu. EKG ir FK tyrimų duomenys buvo surinkti 3-iają, 4-ąją, 7-ąją, 10-ąją ir 14-ąją modifikuoto gydymo Invirase ir ritonaviru dienomis. Pagrindinis tirtas kintamasis buvo didžiausias QTcF pokytis ( $\Delta QTcF_{dense}$ ) nuo buvusio tankio prieš ankstesnę dozę ar prieš pradėdant tyrimą. Gydymas pagal tokią modifikuotą Invirase/ritonaviro dozavimo schemą sumažino vidutinį didžiausią  $\Delta QTcF_{dense}$  jau pirmąją gydymo savaitę, remiantis kryžminiu palyginimu su kita populiacija ir lyginant su tų pačių paramentų vertėmis, gautomis klinikinio tyrimo TQT 3-iają dieną sveikiems savanoriams, Invirase ir ritonaviro vartojusiems pagal standartinę dozavimo schemą (4 lentelė). Pradėjus taikyti gydymą Invirase ir ritonaviro deriniu pagal modifikuotą dozavimo schemą dar negydytų ŽIV - 1 užsikrėtusių pacientų populiacijoje, tik 2 iš 21 (9 %) paciento visomis tyrimo dienomis didžiausias QTcF pokytis nuo buvusio tankio prieš ankstesnę dozę ar prieš pradėdant tyrimą buvo 30 msek ar didesnis, o didžiausias vidutinis QTcF pokytis nuo buvusio tankio prieš ankstesnę dozę ar prieš pradėdant tyrimą visomis šio tyrimo dienomis buvo mažesnis nei 10 msek. Šie rezultatai rodo, kad, remiantis kryžminiu palyginimu su kita populiacija, modifikuota Invirase ir ritonaviro dozavimo schema sumažina QTc nestabilumą (4 lentelė). Pacientų, kuriems šio tyrimo metu buvo pastebėtas PR intervalo pailgėjimas daugiau kaip 200 ms, dalis svyravo nuo 3 iš 22 (14 %) (3-iają dieną) iki 8 iš 21 (38 %) (14-ąją dieną).

Dėl indukcijos ritonaviru, po taikyto gydymo Invirase ir ritonaviro deriniu pagal modifikuotą dozavimo schemą, sakvinaviro ekspozicija per pirmąją savaitę aukščiausią lygį pasiekė 3-iają dieną ir 7-ąją dieną sumažėjo iki mažiausios ekspozicijos, tuo tarpu 14-ąją dieną sakvinaviro FK parametrai (po visos Invirase ir ritonaviro dozės vartojimo antrąją savaitę) priartėjo prie istoriškai nustatytų vidurkių diapazono, nusistovėjus sakvinaviro pusiausvyrinei koncentracijai ŽIV-1 užsikrėtusių pacientų organizme (9 lentelė). Vidutinė Invirase  $C_{max}$  ŽIV-1 infekuotų pacientų organizme, taikant gydymą Invirase ir ritonaviro deriniu pagal modifikuotą dozavimo schemą, visomis tyrimo dienomis buvo maždaug 53-83 % mažesnė, nei vidutinė  $C_{max}$  sveikų savanorių organizme tyrimo TQT 3-iają dieną. Visiems anksčiau negydytiems pacientams, kuriems gydymas Invirase ir ritonaviro deriniu buvo taikytas pagal modifikuotą dozavimo schemą, abi gydymo savaitės buvo stebėtas nuolatinis ŽIV RNR kiekio mažėjimas, o tai rodo ŽIV viruso slopinimą per visą šio tyrimo laikotarpį. Šios modifikuotos dozavimo schemas ilgalaikis veiksmingumas nebuvo vertintas.

4 lentelė. ŽIV-1 infekuotų ir dar negydytų pacientų, kuriuos pradeda gydyti Invirase ir ritonaviro deriniu pagal modifikuotą Invirase / ritonaviro dozavimo schemą, elektrokardiogramos parametrų santrauka

Parametras	3-ioji diena 500/100 mg (n = 22)	4-oji diena 500/100 mg (n = 21)	7-oji diena 500/100 mg (n = 21)	10-oji diena 1000/100 mg (n = 21)	14-oji diena 1000/100 mg (n = 21)	TQT tyrimas 3-ioji diena* (n = 57)
Vidutinis maksimalus $\Delta QTcF_{dense}$ ms (SN)	3,26 ± 7,01	0,52 ± 9,25	7,13 ± 7,36	11,97 ± 11,55	7,48 ± 8,46	32,2 ± 13,4
Pacientai, kurių maksimalus $\Delta QTcF_{dense} \geq 30$ msec (%)	0	0	0	2 iš 21 (9 %)	0	29 iš 57 (51 %)

\* klinikinio tyrimo *thorough QT*, kuriame dalyvavo sveiki savanoriai istoriniai duomenys

**Priešvirusinis aktyvumas in vitro.** Sakvinaviras pasižymi priešvirusiniu aktyvumu prieš eilę laboratorinių ir klinikoje išskirtų ŽIV-1 padermių, paprastai esant  $EC_{50}$  ir  $EC_{90}$  reikšmėms atitinkamai 1-10 nM ir 5-50 nM; aiškus skirtumas tarp poveikio potipio B virusams ir ne B virusų apvalkalams nėra. Naudojant atitinkamą serumą (50 % žmogaus serumo),  $EC_{50}$  svyravo nuo 25 nM iki 250 nM. Klinikoje išskirtiems ŽIV-2 virusams  $EC_{50}$  reikšmės buvo nuo 0,3 nM iki 2,4 nM.

### Atsparumas

*Priešvirusinis aktyvumas, atsižvelgiant į pradinį genotipą ir fenotipą*

Genotipinės ir fenotipinės klinikinio poveikio pabaigos ribos, prognozuojant klinikinį ritonaviro sustiprinto sakvinaviro veiksmingumą, nustatytos atlikus retrospektyvinę RESIST 1 ir 2 klinikinių tyrimų duomenų analizę ir didelės ligoninės tyrėjų grupės duomenų analizę (Marcelin ir kt., 2007).

Buvo įrodyta, kad pradinis fenotipinis jautrumas sakvinavirui (jautrumo pakitimas remiantis nuoroda, fenotipinio jautrumo tyrimas) yra prognozuojantis virusologinio atsako veiksnys. Pirmasis virusologinio atsako sumažėjimas pastebėtas, kai jautrumas pakito daugiau nei 2-3 kartus, o kai pakito daugiau nei 12 kartų, virusologinio atsako nebepastebėta.

Marcelin ir kt. (2007) identifikavo devynis proteazės kodonus (L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M), kurie buvo susiję su susilpnėjusiu virusologiniu atsaku, kai sakvinaviro/ritonaviro (po 1000/100 mg du kartus per parą) vartojo anksčiau sakvinaviro negavę 138 pacientai. Su susilpnėjusiu virusologiniu atsaku, vartojant sakvinaviro/ritonaviro, buvo susijęs 3 ar daugiau mutacijų buvimas. Sąryšys tarp šių su sakvinaviru susijusių atsparumą lemiančių mutacijų ir virusologinio atsako buvo patvirtintas nepriklausomo klinikinio tyrimo metu (RESIST 1 ir 2), apimančio daug sunkiau gydytų pacientų populiaciją, įskaitant 54 % pacientų, kurie anksčiau vartojo sakvinaviro ( $p = 0,0133$ , žr. 5 lentelę). G48V mutacija, anksčiau identifikuota in vitro kaip sakvinaviro poveikį žyminti mutacija, buvo rasta prieš gydymą virusuose, išskirtuose iš trijų pacientų, iš kurių nė vienas nereagavo į gydymą.

5 lentelė. Virusologinis atsakas, vartojant sakvinaviro/ritonaviro, suskirstytas pagal pradinių su sakvinaviru susijusių atsparumą lemiančių mutacijų skaičių

Su sakvinaviru susijusių pradinių atsparumą lemiančių mutacijų skaičius*	Marcelin ir kt. (2007) SKV nevartoję pacientai		RESIST 1 ir 2 SKV nevartoję/vartoję pacientai	
	N=138	Pradinės ŽIV-1 RNR plazmoje pokytis <u>12-20 savaitę</u>	N=114	Pradinės ŽIV-1 RNR plazmoje pokytis <u>4 savaitę</u>
0	35	-2,24	2	-2,04
1	29	-1,88	3	-1,69
2	24	-1,43	14	-1,57
3	30	-0,52	28	-1,41
4	9	-0,18	40	-0,75
5	6	-0,11	17	-0,44
6	5	-0,30	9	0,08
7	0	-	1	0,24

\* Su sakvinaviro vartojimu susijusios mutacijos: L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M

#### ***Klinikinių tyrimų rezultatai gydant anksčiau negydytus ir jau gydytus pacientus***

MaxCmin1 tyrimo metu daugiau nei 300 žmonių (ir anksčiau negydytiems, ir jau gydytiems proteazių inhibitoriais) lygintas sakvinaviro minkštomis kapsulėmis/ritonaviro po 1000/100 mg du kartus per parą + 2 NATI/ne nukleozidų grupės atvirkštinės transkriptazės inhibitorių (NNATI) saugumas ir efektyvumas su indinaviro/ritonaviro po 800/100 mg du kartus per parą + 2 NATI/NNATI saugumu ir efektyvumu. Sakvinaviro ir ritonaviro derinys, palyginti su indinaviro ir ritonaviro deriniu, pasižymėjo stipresniu poveikiu virusams, kai anksčiau skirto gydymo pakeitimas buvo laikomas nesėkmingu gydymu.

MaxCmin2 tyrimo metu 324 žmonėms (ir anksčiau negydytiems, ir jau gydytiems proteazių inhibitoriais) lygintas sakvinaviro minkštomis kapsulėmis/ritonaviro po 1000/100 mg du kartus per parą + 2 NATI/NNATI saugumas ir efektyvumas su lopinaviro/ritonaviro po 400/100 mg 2 kartus per parą + NATI/NNATI saugumu ir efektyvumu. Nė vienas pacientų, kuriems skirta lopinaviro/ritonaviro turinčio derinio, prieš randomizaciją negavo lopinaviro, tuo tarpu 16 pacientų, numatytų gydyti sakvinaviro/ritonaviro turinčiu deriniu, anksčiau gavo sakvinaviro.

6 lentelė. MaxCmin1 ir MaxCmin2 tyrimų demografiniai duomenys<sup>†</sup>

	MaxCmin1		MaxCmin2	
	SKV/r N=148	IDV/r N=158	SKV/r N=161	LPV/r N=163
Lytis Vyru	82 %	74 %	81 %	76 %
Rasė (baltaodžių, juodaodžių, azijiečių) %	86/9/1	82/12/4	75/19/1	74/19/2
Amžius, mediana metais	39	40	40	40
CDC kategorija C (%)	32 %	28 %	32 %	31 %
Antiretrovirusiniais vaistais negydytų (%)	28 %	22 %	31 %	34 %
Proteazės inhibitoriais negydytų (%)	41 %	38 %	48 %	48 %
Pradinė ŽIV-1 RNR mediana, log <sub>10</sub> kopijų/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)
Pradinė CD4 <sup>+</sup> ląstelių skaičiaus mediana, ląstelės/mm <sup>3</sup> (IQR)	272 (135-420)	280 (139-453)	241 (86-400)	239 (95-420)

<sup>†</sup> klinikinio tyrimo ataskaitos duomenys

7 lentelė. MaxCmin1 and MaxCmin2 tyrimų rezultatai 48 savaitę<sup>†</sup>

Rezultatai	MaxCmin1		MaxCmin2	
	SKV/r	IDV/r	SKV/r	LPV/r
Pradėtas numatytas gydymas, n (%)	148 (94 %)	158 (99 %)	161 (94 %)	163 (98 %)
Paskirtas gydymas nutrauktas, n (%)	40 (27 %)	64 (41 %)	48 (30 %)	23 (14 %)
	P = 0,01		P=0,001	
Nepakankamas virusologinis atsakas (Virusologinė nesėkmė) NG/LG <sup>#*</sup>	36/148 (24 %)	41/158 (26 %)	53/161 (33 %)	29/163 (18 %)
	P = 0,76		P = 0,002	
Dalis pacientų, kurių viremija 48 savaitę < 50 kopijų/ml, NG/LG <sup>#</sup>	97/144 (67 %)	106/154 (69 %)	90/158 (57 %)	106/162 (65 %)
	P > 0,05 <sup>‡</sup>		P = 0,12	
Dalis toliau gydomų pacientų, kurių viremija 48 savaitę < 50 kopijų/ml	82/104 (79 %)	73/93 (78 %)	84/113 (74 %)	97/138 (70 %)
	P > 0,05 <sup>‡</sup>		P = 0,48	
CD4 ląstelių skaičiaus padidėjimo mediana (ląstelės/mm <sup>3</sup> ) 48 savaitę	85	73	110	106

\* Abiejų tyrimų atveju: įtrauktiems į tyrimą pacientams, kurių viremija < 200 kopijų/ml, nesėkmingas virusologinis gydymas apibūdinamas kaip ≥ 200 kopijų/ml. MaxCmin1: tiems, kurių įtraukimo į tyrimą metu viremija ≥ 200 kopijų/ml, nesėkmingas virusologinis gydymas apibūdinamas kaip bet koks padidėjimas ≥ 0,5 log ir/arba viremija ≥ 50000 kopijų/ml 4 savaitę, ≥ 5000 kopijų/ml 12 savaitę, arba ≥ 200 kopijų/ml 24 savaitę arba po to. MaxCmin2: bet koks padidėjimas ≥ 0,5 log specifinio vizito metu; ≤ 0,5 log sumažėjimas, jeigu viremija ≥ 200 kopijų/ml 4 savaitę; ≤ 1,0 log sumažėjimas, palyginti su pradiniu, jeigu viremija ≥ 200 kopijų/ml 12 savaitę; ir viremija ≥ 200 kopijų/ml 24 savaitę.

# NG/LG = numatyta gydyti/leista gydyti

<sup>†</sup> Klinikinio tyrimo ataskaitos duomenys

<sup>‡</sup> MaxCmin1 tyrimo publikuoti duomenys

## Klinikinių tyrimų su vaikais rezultatai

Sakvinauro farmakokinetika, saugumas ir veiklumas buvo vertintas atvirame, daugiacentriame klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavusiems 18 vaikų nuo 4 mėnesių iki 6 metų amžiaus buvo skiriamas sakvinauro (po 50 mg/kg du kartus per parą dozė, neviršijant suaugusiųjų dozės - po 1000 mg du kartus per parą) ir ritonaviro geriamojo tirpalo (po 3 mg/kg du kartus per parą, kai kūno svoris nuo 5 iki 15 kg, arba po 2,5 mg/kg du kartus per parą, kai kūno svoris nuo 15 iki 40 kg, arba po 100 mg du kartus per parą, kai pacientas svėrė daugiau kaip 40 kg) plius 2 ar daugiau bazinių antiretrovirusinių vaistų (ARVs) derinys. Kūdikiams ir mažiems vaikams buvo stratifikuoti į 2 grupes: A grupė - „Mažųjų grupė“ nuo 4 mėnesių iki mažiau kaip 2 metų amžiaus (n=5) ir B grupė - „Vyresniųjų grupė“, vaikai nuo 2 metų iki mažiau kaip 6 metų amžiaus (n = 13).

„Vyresniųjų grupėje“, pacientų, kuriems virusinis krūvis buvo < 400 kopijų/ml, skaičius 48-ąją savaitę buvo 11 iš 13. Tuo pačiu laikotarpiu pacientų, kuriems virusinis krūvis buvo < 50 kopijų/ml, skaičius buvo 9 iš 13. Minėtu 48 savaičių laikotarpiu CD4 limfocitų skaičius (išreikštas vidutiniu procentiniu CD4 dydžiu) padidėjo vidutiniškai 2,97 %. Šio tyrimo apimtis buvo per maža, kad būtų galima padaryti išvadas apie klinikinę naudą.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Sakvinaurą iš esmės visiškai metabolizuoja CYP3A4. Ritonaviras slopina sakvinauro metabolizmą, todėl padidina („sustiprina“) sakvinauro koncentraciją plazmoje.

**Absorbcija.** ŽIV infekuotų pacientų, vartojusių Invirase kartu su ritonaviru po 1000/100 mg du kartus per parą, ekspozicija sisteminiams sakvinauro poveikiui per 24 valandas buvo panaši arba didesnė nei ta, kuri esti vartojant sakvinauro minkštomis kapsulėmis po 1200 mg 3 k/p (žr. 8 lentelę). Sakvinauro farmakokinetika ilgai trunkančio gydymo metu yra pastovi.

8 lentelė. Pacientų, gydytų daugkartinėmis Invirase, sakvinauro minkštomis kapsulėmis, Invirase/ritonaviro ir sakvinauro minkštomis kapsulėmis /ritonaviro dozėmis, vidutinis (% CV) sakvinauro AUC,  $C_{max}$  ir  $C_{min}$

Gydyta	N	AUC $\tau$ (ng·h/ml)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/ml) †	$C_{max}$ (ng/ml)	$C_{min}$ (ng/ml)
Invirase (kietosios kapsulės) po 600 mg 3k/p	10	866 (62)	2 598	197 (75)	75 (82)
Sakvinauras minkštomis kapsulėmis po 1200 mg 3 k/p	31	7 249 (85)	21 747	2 181 (74)	216 (84)
Invirase (tabletės) po 1000 mg 2 k/p + ritonaviras po 100 mg 2 k/p* (nevalgus)	22	10 320 (2 530 – 30 327)	20 640	1509 (355 - 4 101)	313 (70 - 1 725) ††
Invirase (tabletės) po 1000 mg 2 k/p + ritonaviras po 100 mg 2 k/p* (valgant labai riebią maistą)	22	34 926 (11 826- 105 992)	69 852	5208 (1 536-14 369)	1 179 (334-5 176) ††

$\tau$  – pertraukos tarp dozių, t. y. 8 valandos, kai geriama 3 k/p, ir 12 valandų, kai geriama 2 k/p

$C_{min}$  – vaisto koncentracija, nustatyta dozės veikimo pabaigoje

2k/p = du kartus per parą

3k/p = tris kartus per parą

\* rezultatai yra geometriniai vidurkiai (min-max)

† nustatyta vartojant dozę 3 k/p arba 2 k/p

††  $C_{mažiausia}$  reikšmės

8 sveikiems savanoriams po sočių pusryčių suvartojus vienkartinę 600 mg ( $3 \times 200$  mg kietomis kapsulėmis) Invirase dozę, absoliutus biologinis prieinamumas buvo vidutiniškai 4 % (CV 73 %, svyravo nuo 1 % iki 9 %). Manoma, kad mažas biologinis prieinamumas priklauso nuo nepakankamos rezorbcijos ir ekstensyvaus ikisisteminio metabolizmo. Nustatyta, kad labai ryškiai padidėjusiam biologiniam vaisto prieinamumui, kai jis vartojamas su maistu, skrandžio pH turi tik neryškų poveikį. Absoliutus sakvinaviro biologinis prieinamumas, vartojant jį kartu su ritonaviru, žmonių organizme nenustatytas.

Invirase kietų kapsulių ir plėvele dengtų tablečių derinio su ritonaviru bioekvivalentiškumas nustatytas vartojant juos po valgymo.

Anksčiau negydytų pacientų efektyvus gydymas siejasi su  $C_{\min}$  – apie 50 ng/ml ir  $AUC_{0-24}$  – apie 20 000 ng·h/ml. Jau gydytų pacientų efektyvus gydymas siejasi su  $C_{\min}$  – apie 100 ng/ml ir  $AUC_{0-24}$  – apie 20 000 ng·h/ml.

Pradedant anksčiau negydytų ŽIV-1 užsikrėtusių pacientų gydymą Invirase ir ritonaviro deriniu pagal modifikuotą Invirase ir ritonaviro dozavimo schemą, kuomet pirmąsias 7 gydymo dienas skiriama Invirase po 500 mg du kartus per parą ir ritonaviro po 100 mg du kartus per parą, o vėlesnes 7 dienas Invirase dozė padidinama iki po 1000 mg du kartus per parą, o ritonaviro skiriama po 100 mg du kartus per parą, sakvinaviro sisteminė ekspozicija įprastai siekė arba viršijo istoriškai nustatytas pusiausvyrinės koncentracijos ribas taikant standartinę dozavimo schemą, pagal kurią visomis tyrimo dienomis skiriama Invirase po 1000 mg ir ritonaviro po 100 mg du kartus per parą (žr. 9 ir 8 lenteles).

9 lentelė. Farmakokinetikos rodmenų vidurkiai (CV %) anksčiau negydytų ŽIV-1 užsikrėtusių pacientų organizme po gydymo Invirase ir ritonaviro deriniu pagal modifikuotą Invirase ir ritonaviro dozavimo schemą

Parametras	3-ioji diena 500/100 mg (n = 22)	4-oji diena 500/100 mg (n = 21)	7-oji diena 500/100 mg (n = 21)	10-oji diena 1000/100 mg (n = 21)	14-oji diena 1000/100 mg (n = 21)
$AUC_{0-12}$ (ng*val/ml)	27100 (35,7)	20300 (39,9)	12600 (54,5)	34200 (48,4)	31100 (49,6)
$C_{\max}$ (ng/ml)	4030 (29,1)	2960 (40,2)	1960 (53,3)	5300 (36,0)	4860 (46,8)
$C_{12}$ (ng/ml)	899 (64,9)	782 (62,4)	416 (98,5)	1220 (91,6)	1120 (80,9)

*In vitro* tyrimai parodė, kad sakvinavirus yra P-glikoproteino (P-gp) substratas.

**Maisto poveikis.** Kai persikryžiuojančio tyrimo metu 22 ŽIV infekuoti pacientai, gydomi Invirase/ritonaviru po 1000 mg/100 mg du kartus per parą, gavo po tris iš eilės dozes nevalgę arba po labai riebaus, labai kaloringo valgio (46 g riebalų, 1091 kcal), sakvinaviro  $AUC_{0-12}$ ,  $C_{\max}$  ir  $C_{\text{mažiausia}}$  reikšmės nevalgius buvo apie 70 procentų mažesnės negu pavartojus jo kartu su labai riebiu valgiu. Vartojant vaistų nevalgius, visiems pacientams, išskyrus vieną,  $C_{\text{mažiausia}}$  buvo didesnė negu slenkstinė gydomoji koncentracija (100 ng/ml). Vartojant ritonaviro nevalgius ir po valgio, jo farmakokinetinis profilis kliniškai reikšmingai nesiskyrė, bet ritonaviro  $C_{\text{mažiausia}}$ , kai jis vartotas nevalgius, buvo mažesnė, negu pavartojus jo su maistu (geometriniai vidurkiai 245, palyginti su 348 ng/ml). Invirase/ritonaviro turi būti vartojama valgant arba po valgio.

**Pasiskirstymas suaugusiųjų organizme.** Sakvinavirus ekstensyviai pasiskirsto audiniuose. Vidutinis nusistovėjęs pasiskirstymo tūris, sušvirkštus į veną 12 mg sakvinaviro dozė, buvo 700 l (CV 39 %). Nustatyta, kad iki susidarant 30 µg/ml koncentracijai, apie 97 % sakvinaviro jungiasi su plazmos baltymais. Dviejų pacientų, vartojusių Invirase po 600 mg tris kartus per parą, sakvinaviro koncentracijos smegenų skystyje, palyginti su atitinkamomis plazmos bandinių koncentracijomis, buvo nedidelės.

**Biotransformacija ir eliminacija iš suaugusiųjų organizmo.** Tyrimai *in vitro*, naudojant žmogaus kepenų mikrosomas, parodė, kad sakvinavirus metabolizuojamas veikiant citochromui P450; jo specifinis izofermentas CYP3A4 kepenyse metabolizuoja daugiau nei 90 % vaisto. Remiantis *in vitro* tyrimais, sakvinavirus greitai metabolizuojamas iki monohidroksilintų ir dihidroksilintų neaktyvių junginių. Masės balanso tyrimų metu išgėrus 600 mg radioaktyvaus <sup>14</sup>C-sakvinavairo (n = 8), per 4 dienas 88 % vaisto išsiskyrė su išmatomis, o 1 % – su šlapimu. Papildomai keturiems žmonėms suleidus 10,5 mg <sup>14</sup>C-sakvinavairo į veną, per 4 dienas 81 % ir 3 % radioaktyvumo aptikta atitinkamai išmatose ir šlapime. 13 % išgerto sakvinavairo plazmoje cirkuliavo nepakitusiu pavidalu, likusi dalis virto metabolitais. Suleidus vaisto į veną, 66 % cirkuliuojančio sakvinavairo buvo nepakitęs, o likęs vaistas virtęs metabolitais; tai rodo, kad vyksta ekstensyvus sakvinavairo ikisisteminis metabolizmas. *In vitro* eksperimentais nustatyta, kad kepenyse vykstantis sakvinavairo metabolizavimas įsotinamas, kai vaisto koncentracija didesnė nei 2 mkg/ml.

Sisteminis sakvinavairo klirensas buvo greitas – 1,14 l/val/kg (CV 12 %), šiek tiek didesnis nei kepenų plazmos tūkmė, ir pastovus po 6, 36 ir 72 mg dozių suleidimo į veną. Vidutinis sakvinavairo buvimo laikas – 7 valandos (n = 8).

### Specialios pacientų grupės

**Lyties įtaka gydant Invirase/ritonaviru.** Atliekant bioekvivalentiškumo tyrimą, kurio metu lygintas Invirase 500 mg plėvele dengtų tablečių ir Invirase 200 mg kietų kapsulių poveikis, abiem atvejais vartojant jų kartu su ritonaviru, pastebėta, kad yra nuo lyties priklausomas skirtumas – moterų ekspozicija sakvinavirui buvo didesnė (AUC – vidutiniškai 56 %, C<sub>max</sub> – vidutiniškai 26 %). Šio tyrimo duomenys nerodė, kad dėl lyties esantis skirtumas priklausytų nuo amžiaus ir kūno svorio. Negausūs kontroliuojamų klinikinių tyrimų, taikant aprobeuotą dozavimo režimą, duomenys rodo, kad vaistų efektyvumo ir saugumo vyrams bei moterims profilis ryškiau nesiskiria.

**Pacientai, kurių kepenų veikla pablogėjusi.** Pablogėjusios kepenų veiklos įtaka sakvinavairo/ritonaviro (14 dienų vartojant 1000 mg/100 mg dozę du kartus per parą) pusiausvyros farmakokinetikai buvo tirta su 7 ŽIV infekuotais pacientais, kurių kepenų veikla buvo vidutiniškai pablogėjusi (B laipsnis, nuo 7 iki 9 balų pagal *Child Pugh*). Tyrimo kontrolės grupė, kurioje buvo 7 ŽIV infekuotieji su normalia kepenų veikla, ir tiriamųjų, kurių kepenų veikla buvo sutrikusi, pacientų grupė buvo suvienodintos pagal amžių, lytį, svorį ir tabako vartojimą. ŽIV infekuotų pacientų, kurių kepenų veikla buvo vidutiniškai pablogėjusi, organizme sakvinavairo AUC<sub>0-12</sub> ir C<sub>max</sub> vidurkiai (skliausteliuose pateiktas pokyčio koeficientas procentais) buvo atitinkamai 24,3 (102 %) mkg·val/ml ir 3,6 (83 %) mkg/ml. Minėti rodmenys kontrolinėje grupėje buvo 28,5 (71 %) mkg·val/ml ir 4,3 (68 %) mkg/ml. Ir AUC<sub>0-12</sub>, ir C<sub>max</sub> geometrinis santykio vidurkis (farmakokinetikos parametrų santykis tarp pacientų, kurių kepenų veikla sutrikusi, ir pacientų su normalia kepenų veikla) (90 % pasikliautinas intervalas) buvo 0,7 (nuo 0,3 iki 1,6), o tai rodo, kad pacientų, kurių kepenų veikla vidutiniškai sutrikusi, organizme farmakokinetinė ekspozicija sumažėja maždaug 30 %. Šie rezultatai yra pagrįsti bendrąja koncentracija (ir susijungusio su baltymais, ir nesusijungusio), Nesusijungusio su baltymais sakvinavairo pusiausvyrinė koncentracija nebuvo vertinta. Yra nedaug duomenų, kurie rodytų, kad pacientams, kurių kepenų funkcija vidutiniškai pablogėjusi, dozės keisti nereikia. Dėl padidėjusio ekspozicijos kintamumo šioje populiacijoje rekomenduojama atidžiai stebėti vaisto saugumą (įskaitant širdies aritmijos požymius) ir virusologinį atsaką (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

**Vaikai.** Informacija apie farmakokinetiką ŽIV infekuotų vaikų organizme nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai yra gauta tyrimo NV20911 metu. Šio tyrimo jaunesnių nei 2 metų pacientų amžiaus buvo 5 tiriamieji, nuo 2 iki mažiau kaip 6 metų amžiaus - 13 tiriamųjų, kurie visi vartojo po 50 mg/kg sakvinavairo du kartus per parą dozę (neviršijant po 1000 mg du kartus per parą dozės), sustiprintą ritonaviru po 3 mg/kg doze pacientams, sveriantiems nuo 5 iki < 15 kg, ar 2,5 mg/kg doze pacientams, sveriantiems nuo 15 iki 40 kg (neviršijant po 100 mg du kartus per parą dozės). Šešioliką iš 18 vaikų negalėjo praryti Invirase kietųjų kapsulių ir vaistą vartojo atidarę kapsules ir sumaišę jų turinį su įvairiais produktais. „Vyresniųjų grupės“ farmakokinetikos parametrai išdėstyti žemiau esančioje 10 lentelėje.

„Mažųjų grupės“ rezultatai nėra pateikti, kadangi dėl mažo grupės dydžio duomenys yra riboti.

10 lentelė. Sakvinaiviro farmakokinetikos ŽIV infekuotų vaikų organizme parametrai nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai

			Sakvinaiviro farmakokinetikos parametru vidurkis $\pm$ SD (%CV)*		
Tyrimo pavadinimas	Amžiaus grupė (metai)	N	AUC <sub>0-12 val</sub> (ng•val/ml)	C <sub>įdubos</sub> (ng/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)
NV20911	Nuo 2 iki < 6 metų	13	38000 $\pm$ 18100 (48 %)	1860 $\pm$ 1060 (57 %)	5570 $\pm$ 2780 (50 %)

\* visi parametrai normalizuoti pagal 50 mg/kg dozę.

Pediatriinių klinikinių tyrimų metu stebėta pusiausvyrinė ekspozicija sakvinaiviru buvo reikšmingai didesnė už anksčiau nustatytą suaugusiųjų organizme, kai buvo stebėti nuo dozės ir ekspozicijos priklausantys QT ir PR intervalų pailgėjimai (žr. 4.4 skyrių).

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

**Ūminis ir lėtinis toksiškumas.** Atliekant ūminio ir lėtinio toksiškumo tyrimus su pelėmis, žiurkėmis, šunimis ir marmozetėmis (mažomis beždžionėmis), gyvūnams sugirdytas sakvinaiviras buvo gerai toleruojamas.

**Mutagenėzė.** Mutageniškumo ir genotoksiškumo tyrimai, atlikti *in vitro* atitinkamai metaboliškai aktyvinant sakvinaivirą ir jo neaktyvinant, parodė, kad sakvinaiviras mutageniniu poveikiu nei bakterijų (Ames mėginys), nei žinduolių ląstelėms (kininio žiurkėno plaučių V79/HPRT mėginys) nepasižymi. Sakvinaiviras nesukelia chromosomų pažeidimo atliekant *in vivo* pelių mikrobranduolių tyrimą arba atliekant *in vitro* žmogaus periferinio kraujo limfocitų tyrimą, taip pat nesukelia pirminio DNR pažeidimo atliekant *in vitro* neplanuotą DNR sintezės mėginį.

**Kancerogenėzė.** 96-104 savaites davus žiurkėms ir pelėms sakvinaiviro mesilato, jokie kancerogeninio poveikio požymių nebuvo. Plazmos ekspozicijos vaistui (pagal AUC reikšmes) žiurkėms (didžiausia dozė 1000 mg/kg per parą) ir pelėms (didžiausia dozė 2500 mg/kg per parą) buvo mažesnės negu numatomos plazmos ekspozicijos, kurios susidaro žmonėms, vartojantiems rekomenduojamą klinikinę ritonaviru aktyvinamo Invirase dozę.

**Toksinis poveikis reprodukcijai.** Vaistas vaisingumo, perinatalinio ir postnatalinio vystymosi neveikė, bei embriotoksinis / teratogeninis poveikis žiurkėms ir triušiams nepastebėtas, kai plazmos ekspozicijos vaistui buvo mažesnės negu tos, kurios susidaro žmonėms, vartojantiems rekomenduojamą klinikinę ritonaviru aktyvinamo Invirase dozę. Vaisto pasiskirstymo šių rūšių gyvūnų organizmuose tyrimai parodė, kad sakvinaiviras pro placentą prasiskverbia menkai (mažiau nei 5 % motinos plazmos koncentracijos).

**Saugumo farmakologija.** 30 mkM sakvinaiviro nuslopino 75 % transporto per klonuotus žmogaus širdies kalio kanalus (angl. *hERG*) *in vitro*. Sakvinaiviras nuslopino srovę per *hERG* bei per L tipo Ca<sup>++</sup> kanalus, kai IC<sub>50</sub> atitinkamai buvo 4,7 mkM ir 6,3 mkM. Pasiskirstymo miokarde tyrimų su žiurkėmis metu paskyrus sakvinaiviro ir ritonaviro derinį širdyje buvo stebėtas maždaug 2 kartus didesnis sakvinaiviro kaupimasis, negu plazmoje. Šių ikiklinikinių tyrimų rezultatų klinikinė svarba nėra žinoma, tačiau sakvinaiviro ir ritonaviro deriniu gydytiems žmonėms buvo stebėti širdies laidumo ir repoliarizacijos sutrikimai (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).



## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

*Tabletės branduolio:*

mikrokristalinė celiuliozė  
kroskarmeliozės natrio  
povidonas  
laktozė (monohidratas)  
magnio stearatas

*Tabletės plėvelės:*

hipromeliozė  
titano dioksidas (E171)  
talkas  
glicerolio triacetatas  
geltonasis ir raudonasis geležies oksidas (E172)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Plastiko buteliukai (DTPE), kuriuose yra po 120 tablečių.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/96/026/002

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 1996 m. spalio 4 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2006 m. spalio 4 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiniai atnaujinti saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos orientacinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų interneto portale.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖS DĖŽUTĖS TEKSTAS**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Invirase 500 mg plėvele dengtos tabletės  
Sakvinaviras

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 500 mg sakvinaviro, sakvinaviro mesilato pavidalu.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Taip pat yra 38,5 mg laktozės (monohidratas), dažiklių (titano dioksido E 171, geležies oksido E 172) ir kitų pagalbinių medžiagų. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

120 plėvele dengtų tablečių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Vartoti per burną  
Plėvele dengtos tabletės turi būti nuryjamos nekramytos  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

#### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/96/026/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

invirase 500 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:



**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS****BUTELIUKO ETIKETĖS TEKSTAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Invirase 500 mg plėvele dengtos tabletės  
Sakvinaviras

**2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 500 mg sakvinaviro, sakvinaviro mesilato pavidalu.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Taip pat yra 38,5 mg laktozės (monohidratas), dažiklių (titano dioksido E 171, geležies oksido E 172) ir kitų pagalbinių medžiagų. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

120 plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Vartoti per burną  
Plėvele dengtos tabletės turi būti nuryjamos nekramtytos  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

**7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/96/026/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

Duomenys nebūtini

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

Duomenys nebūtini

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis:informacija vartotojui**

### **Invirase 500 mg plėvele dengtos tabletės** Sakvinaviras

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Invirase ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Invirase
3. Kaip vartoti Invirase
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Invirase
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Invirase ir kam jis vartojamas**

Invirase sudėtyje esanti veiklioji medžiaga sakvinaviras yra priešvirusinis vaistas. Jis priklauso vaistų, vadinamųjų proteazės inhibitorių grupei. Jo vartojama pacientams, užsikrėtusiems žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV), gydyti.

Invirase vartojamas ŽIV-1 užsikrėtusiems suaugusiesiems gydyti. Invirase skiriama vartoti kartu su ritonaviru (Norvir) ir kitais priešretrovirusiniais vaistais.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant Invirase**

##### **Invirase vartoti negalima, jeigu Jums yra**

- alergija sakvinavirui, ritonavirui arba bet kuriai pagalbinei Invirase medžiagai (žr. žemiau šio skyriaus skirsnį „Invirase sudėtyje yra laktozės“ bei 6 skyriaus skirsnį „Invirase sudėtis“),
- bet kokia širdies liga, pasižyminti tam tikrais pokyčiais elektrokardiogramoje (EKG, širdies elektrinės veiklos užrašymas), kuri gali būti ir įgimta,
- labai retas širdies plakimas (bradikardija),
- silpna širdis (širdies nepakankamumas),
- anksčiau buvęs nenormalus širdies ritmas (aritmijos),
- druskų pusiausvyros kraujyje sutrikimas, o ypač maža kalio koncentracija kraujyje (hipokalemija), kuri šiuo metu vaistais negydoma,
- sunkios kepenų ligos, pvz., gelta, hepatitas ar kepenų nepakankamumas, kuomet pilve kaupiasi skysčiai, painiojasi mintys arba kraujuoja iš stemplės (burną ir skrandį jungiančio vamzdelio),
- neseniai vartojote vaistą nuo ŽIV rilpiviriną.

Jeigu bet kuri iš paminėtų sąlygų Jums tinka, Invirase nevartokite. Jeigu kuo nors abejojate, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Invirase.

**Invirase nevirtokite, jeigu Jūs vartojate bet kurį iš šių vaistų:**

**Bet kurį vaistą, kuris gali pakeisti Jūsų širdies ritmą:**

- tam tikrus vaistus ŽIV infekcijai gydyti, pvz., atazanavirą, lopinavirą, rilpiviriną,
- tam tikrus širdį veikiančius vaistus - amjodaroną, bepridilį, dizopiramidą, dofetilidą, flekainidą, hidrokvindiną, ibutilidą, lidokainą, propafenoną, kvinidiną, sotalolį,
- kai kuriuos vaistus depresijai gydyti - amitriptiliną, imipraminą, trazodoną, maprotiliną
- vaistus kitokiems sunkiems psichikos sutrikimams gydyti, pvz., klozapiną, haloperidolį, mesoridaziną, fenotiazinus, sertindolą, sultopridą, tioridaziną, ziprazidoną,
- tam tikrus vaistus nuo infekcijų, pvz., klaritromiciną, dapsoną, eritromiciną, halofantriną, pentamidiną, sparfloksaciną,
- tam tikrus stipriai skausmą malšinančius vaistus (narkotinius analgetikus) - alfentanilį, fentanilį, metadoną,
- vaistus erekcijos sutrikimams gydyti - sildenafilį, vardenafilį, tadalafilį,
- kai kuriuos kitus vaistus įvairioms ligoms gydyti: cizapridą, difemanilį, mizolastiną, chininą, vinkaminą,
- kai kuriuos vaistus, pavyzdžiui, takrolimužą, kurie vartojami norint išvengti naujų organų atmetimo po organo persodinimo operacijos,
- vaistus, kuriais gydomi gerybinės prostatos hiperplazijos (padidėjusios prostatos) simptomai – alfuzozinas,
- vaistus alergijos simptomams gydyti, pvz, terfenadiną ir astemizolį,
- vaistus sunkiems psichikos sutrikimams gydyti, pvz., pimozidą,
- vaistus (vadinamus tirozino kinazės inhibitoriais) tam tikroms vėžio ligoms gydyti, pvz., dasatinibas ir sunitinibas.

Bet kurį iš šių vaistų:

- skalsių alkaloidų - migrenos priepuoliams gydyti,
- triazolamo ir geriamojo midazolamo - padeda užmigti ir (arba) sumažina nerimą,
- rifampicino - vartojamo tuberkuliozės profilaktikai ir jai gydyti,
- simvastatino ir lovastatino - cholesterolio koncentracijai kraujyje mažinti,
- kvetiapino - šizofrenijai, bipoliniam sutrikimui ir didžiajai depresijai gydyti,
- lurazidono - šizofrenijai gydyti,

Nevirtokite Invirase su jokia kitu vaistu, nebent apie tai esate pasitarę su savo gydytoju. Ankščiau išvardyti vaistai gali sukelti sunkų šalutinį poveikį, jeigu juos vartosite kartu su Invirase.

Jeigu bet kuri iš paminėtų sąlygų Jums tinka, Invirase nevirtokite. Jeigu kuo nors abejojate, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Invirase.

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Jums reikėtų žinoti, kad Invirase/ritonaviras neišgydo nuo ŽIV; Jums ir toliau gali pasireikšti infekcinės ar kitos su ŽIV susijusios ligos. Dėl to vartojant Invirase/ritonaviro Jūs ir toliau turi prižiūrėti Jūsų gydytojas.

Šiuo metu turima mažai informacijos apie Invirase/ritonaviro vartojimą vaikams ir vyresniems kaip 60 metų suaugusiesiems.

### **Nenormalus širdies plakimas (aritmijos)**

Invirase gali pakeisti Jūsų širdies plakimą, o tai gali turėti sunkių pasekmių. Tai gali nutikti ypač jeigu Jūs esate moteris ar senyvas žmogus.

- Jeigu Jūs vartojate bet kokį vaistą, kuris mažina kalio kiekį kraujyje, prieš pradėdami vartoti Invirase pasitarkite su gydytoju.
- **Jeigu Jūs gydymo metu pajutote širdies plakimus ar neritmišką širdies plakimą, nedelsdami pasakykite savo gydytojui.** Jūsų gydytojas gali norėti užrašyti EKG, kad įvertintų Jūsų širdies plakimą.

### **Kitos būklės**

Yra keletas ligų, kuriomis Jūs galbūt sergate arba sirgote, ir dėl kurių prieš pradėdant vartoti Invirase su ritonaviru ir jų vartojimo metu reikalingas ypatingas atsargumas. Dėl to, jei sergate cukriniu diabetu, viduriuojate ar esate alergiški (žr.4 skyrių) arba jeigu netoleruojate kai kurių cukrų (žr.skirsnį „Invirase sudėtyje yra laktozės“), prieš vartodami šį vaistą apie tai turite pasakyti savo gydytojui.

**Inkstų liga.** Jei sirgote inkstų liga, pasitarkite su gydytoju.

**Kepenų liga.** Taip pat prašom pasitarti su savo gydytoju, jeigu sirgote kepenų liga. Pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu B arba hepatitu C ir gydomiems priešretrovirusiniais vaistais, gresia didesnis sunkaus ir galbūt mirtino nepageidaujamo poveikio kepenims pavojus, todėl jiems būtina kontroliuoti kepenų veiklą ir dėl to tirti kraują.

**Infekcija.** Kai kuriems pacientams, sergantiems progresuojančia ŽIV infekcija (AIDS) ir anksčiau sirgusiems oportunistine infekcija, pradėjus gydyti nuo ŽIV, greitai gali atsirasti ankstesnių infekcijų uždegimo požymių ir simptomų. Manoma, kad šie simptomai atsiranda dėl pagerėjusio organizmo imuninio atsako, leidžiančio organizmui kovoti su infekcijomis, kurios galėjo būti jame išlikusios, nesukeldamos akivaizdžių simptomų. Jeigu jūs pastebėjote bet kokius infekcijos simptomus, nedelsdami pasakykite gydytojui (žr. 4 skyrių).

Pradėjus vartoti vaistus nuo ŽIV infekcijos, greta oportunistinių infekcijų taip pat gali atsirasti ir autoimuninių sutrikimų (būklė, kai imuninė sistema atakuoja sveiką kūno audinį). Autoimuninių sutrikimų gali atsirasti nuo gydymo pradžios praėjus keliems mėnesiams. Pastebėję bet kokių infekcijos simptomų ar kitokių simptomų, tokių kaip raumenų silpnumas, rankose ar kojose prasidedantis ir link kūno kylantis silpnumas, širdies plakimai, drebulys ar padidėjęs aktyvumas, nedelsdami pasakykite savo gydytojui, kad Jums būtų skirtas reikalingas gydymas.

**Poveikis kaulams.** Taikant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą, kai kuriems pacientams gali atsirasti kaulų liga, vadinama kaulų nekroze (kaulų audinio žuvimas, atsiradęs sutrikus kraujo patekimui į kaulą). Tarp daugelio šios ligos rizikos veiksnių gali būti kombinuoto antiretrovirusinio gydymo trukmė, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, stiprus imuniteto slopinimas, padidėjęs kūno masės indeksas (antsvoris). Kaulų nekrozės požymiai yra sąnarių sustingimas, skausmai (ypač klubų, kelių ir pečių sąnarių) ir pasunkėję judesiai. Jeigu pastebite kuriuos nors iš šių simptomų, pasakykite apie tai savo gydytojui.

### **Kiti vaistai ir Invirase**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui ar vaistininkui.

Invirase ir ritonaviro *galima vartoti* su daugeliu kitų vaistų, dažniausiai vartojamų ŽIV infekcijai gydyti.

Yra keletas kitų vaistų, kurių negalima vartoti kartu su Invirase/ritonaviru (žr. ankstesnį skirsnį „Invirase nevertokite, jeigu Jūs vartojate bet kurį iš šių vaistų“). Be to, yra dar tam tikri vaistai, kuriuos vartojant *būtina mažinti* jų, Invirase arba ritonaviro *dozes* (žr. skirsnį „Vaistai, tarp kurių ir sakvinaviro ir (arba) ritonaviro gali būti sąveika, yra“ toliau). Norėdami daugiau sužinoti apie Invirase/ritonaviro vartojimą kartu su kitais vaistais, klauskite savo gydytojo arba vaistininko.

Vaistai, tarp kurių ir sakvinaviro ir (arba) ritonaviro gali būti sąveika, yra:

- kiti prieš ŽIV veikiantys vaistai - nelfinaviras, indinaviras, nevirapinas, delavirdinas, efavirezas, maravirokas, kobicistatas,
- kai kurie imuninę sistemą veikiantys vaistai - ciklosporinas, sirolimuzas (rapamicinas), takrolimuzas,
- įvairūs steroidai - deksametazonas, etinilestradiolis, flutikazonas,
- kai kurie širdį veikiantys vaistai - kalcio kanalų blokatoriai, chinidinas, digoksinas,
- vaistai, vartojami cholesterolio koncentracijai kraujyje mažinti - statinai,
- priešgrybeliniai vaistai - ketokonazolas, itrakonazolas, flukonazolas, mikonazolas,

- traukulius slopinantys vaistai (antikonvulsantai) - fenobarbitalis, fenitoinas, karbamazepinas,
- raminamieji vaistai - injekcijomis vartojamas midazolamas,
- kai kurie antibiotikai - kvinupristinas/dalfopristinas, rifabutinas, fuzido rūgštis,
- vaistai, vartojami depresijai gydyti - nefazodonas, tricikliai antidepresantai,
- slopinantys kraujo krešėjimą vaistai (antikoagulantai) - varfarinas,
- augaliniai preparatai, kuriuose yra paprastosios jonažolės, ar česnako kapsulės,
- kai kurie vaistai, kuriais gydomos ligos, susijusios su skrandžio sulčių rūgštingumu - omeprazolas ar kiti protonų siurblio inhibitoriai,
- vaistai, kuriais gydoma astma ar kitos krūtinės ląstos ligos, tokios kaip lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – salmeterolis,
- vaistai podagrai gydyti – kolchicinas,
- vaistai, kuriais gydomas aukštas kraujospūdis plaučių arterijose (liga žinoma kaip plaučių arterinė hipertenzija) - bozentanas.

Dėl to be gydytojo leidimo Jūs neturėtumėte vartoti Invirase/ritonaviro kartu su kitais vaistais.

Jeigu vartojate geriamuosius vaistus nėštumui išvengti, Jums reikia naudoti papildomą arba skirtingo tipo kontracepcinę priemonę, nes ritonaviras gali sumažinti geriamųjų kontracepcinių priemonių efektyvumą.

### **Invirase vartojimas su maistu ir gėrimais**

Invirase būtina gerti kartu su ritonaviru ir valgant arba po valgio.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Prieš vartojant bet kurį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju ar vaistininku. Pasakykite savo gydytojui, jei esate nėščia ar planuojate pastoti. Nėštumo laikotarpiu šį vaistą galėtumėte vartoti tik pasitarusios su savo gydytoju.

Žindyti **nerekomenduojama** ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.

Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, **turite kuo greičiau pasitarti** su gydytoju.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Invirase poveikis Jūsų gebėjimui vairuoti automobilį ar valdyti mechanizmus netirtas. Tačiau yra pranešimų, kad vartojant Invirase svaigo galva, buvo juntamas nuovargis ir sutriko rega. Jeigu Jums atsirado šių simptomų, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

### **Invirase sudėtyje yra laktozės**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 38,5 mg laktozės (monohidrato). Jeigu gydytojas Jums sakė, kad Jūs netoleruojate kai kurių cukrų, prieš vartodami šio vaisto pasitarkite su savo gydytoju.

## **3. Kaip vartoti Invirase**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką. Invirase tiekiamas plėvele dengtomis tabletėmis po 500 mg. Gydytojas Jums paskirs Invirase kartu su ritonaviru (Norvir) ir kitais vaistais nuo ŽIV.

### **Kaip vartoti**

- Invirase reikia išgerti tuo pat metu kaip ir ritonaviro (Norvir) kapsules;
- Invirase plėvele dengtas tabletes išgerkite valgant arba po valgio;
- Jas reikia nuryti nekramtytas, užsigeriant vandeniu.

## Kiek vartoti

### Įprasta dozė

- Gerkite po dvi Invirase 500 mg plėvele dengtas tabletes du kartus per parą;
- Gerkite po vieną 100 mg ritonaviro (Norvir) kapsulę du kartus per parą.

**Jeigu dar nesate vartojęs jokių vaistų nuo ŽIV infekcijos arba pirmą kartą vartojate ritonavirą (Norvir), Jūs turite pirmąją gydymo savaitę vartoti mažesnę Invirase dozę.**

1-ąją savaitę:

- Gerkite po vieną Invirase 500 mg plėvele dengtą tabletę du kartus per parą (žiūrėkite INVIRASE 500 mg plėvele dengtų tablečių pakuotės lapelį);
- Gerkite po vieną ritonaviro (Norvir) 100 mg kapsulę du kartus per parą.

2-ąją savaitę ir toliau:

Vartokite standartinę Invirase dozę.

### Ką daryti pavartojus per didelę Invirase dozę?

Jei išgėrėte didesnę negu paskirta Invirase/ritonaviro dozę, privalote kreiptis į gydytoją ar vaistininką.

### Pamiršus pavartoti Invirase

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Jei pamiršote išgerti vieną dozę, tuoj pat, kai tik prisiminsite, truputį užvalgykite ir ją išgerkite. Toliau vaistą vartokite reguliariai taip, kaip paskirta. Nekeiskite paskirtos dozės savo nuožiūra.

### Nustoti vartoti Invirase

Vartokite šio vaisto tol, kol Jūsų gydytojas paskirs kitaip.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė bei lipidų ir gliukozės kiekis kraujyje. Tai iš dalies yra susiję su pagerėjusia sveikatos būkle bei gyvenimo būdu, o kai kada patys vaistai nuo ŽIV lemia kraujo lipidų pokyčius. Šiuos pokyčius stebės Jūsų gydytojas.

Gydant ŽIV infekciją, ne visuomet galima atskirti, ar nepageidaujama poveikį sukelia Invirase, ar kiti tuo pat metu vartojami vaistai, ar tai yra infekcijos komplikacijos. Dėl šių priežasčių labai svarbu, kad apie bet kokį savijautos pasikeitimą pranešumėte savo gydytojui.

Iš pranešimų žinoma, kad vartojant sakvinavirą kartu su ritonaviru dažniausiai (*dažniau negu dešimčiai iš šimto pacientų*) šalutinis poveikis būna virškinimo traktui - pykina, viduriuojama, apima nuovargis, vemiami, pučia ir skauda pilvą. Taip pat labai dažnai pranešama apie laboratorinių tyrimų (pvz., kraujo ar šlapimo) rodmenų pokyčius.

Kitas pranešimuose minimas šalutinis poveikis (*dažniau negu vienam iš šimto, bet rečiau nei vienam iš dešimties žmonių*), kuris gali pasitaikyti, yra: bėrimas, niežulys, egzema ir odos sausėjimas, plaukų slinkimas, burnos džiūvimas, galvos skausmas, periferinė neuropatija (kojų ir rankų nervų veiklos sutrikimas, kuris gali reikštis tirpimu, dilgčiojimu, staigiu ar deginančiu skausmu), silpnumas, svaigulys, negalėjimas užmigti, lytinio potraukio problemos, pakitęs skonio pojūtis, burnos opos, lūpu sausumas, nemalonus pojūtis pilve, sutrikęs virškinimas, kūno masės sumažėjimas, vidurių užkietėjimas, padidėjęs apetitas, raumenų spazmai ir dusulys.

Kitas šalutinis poveikis, pastebėtas vartojant sakvinavirą (*dažniau negu vienam iš tūkstančio, bet rečiau nei vienam iš šimto žmonių*), yra apetito sumažėjimas, sutrikęs regėjimas, kepenų uždegimas,



traukuliai, alerginės reakcijos, pūslelės, mieguistumas, nenormali inkstų veikla, kasos uždegimas, odos ar akių baltymų pageltimas dėl kepenų veiklos sutrikimų ir *Steven's Johnson* sindromas (sunki liga, pasireiškianti pūslelėmis odoje, akyse, burnoje ar lyties organuose).

Gauta pranešimų, kad šiuo ar kitu proteazės inhibitoriumi gydant A ir B tipo hemofilija sergančius pacientus, jiems sustiprėjo kraujavimas. Jei Jums taip atsitiktų, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją.

Yra pranešimų apie raumenų skausmą, jautrumą ar silpnumą, ypač kai gydoma priešretrovirusinių vaistų deriniu, įskaitant proteazės inhibitorius ir nukleozidų analogus. Retkarčiais šie raumenų pažeidimai esti sunkūs (rabdomiolizė).

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Invirase**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko po Tinka iki nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Specialių Invirase laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Invirase sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra sakvinavirus. Vienoje Invirase plėvele dengtoje tabletėje yra 500 mg sakvinaviro, sakvinaviro mesilato pavidalu.
- Kitos (pagalbinės) medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natris, povidonas, 38,5 mg laktozės (monohidratas), magnio stearatas, hipromeliozė, titano dioksidas (E171), talkas, glicerolio triacetatas, geltonasis geležies oksidas (E172) ir raudonasis geležies oksidas (E172) (žiūrėkite 2 skyriuje „Invirase sudėtyje yra laktozės“).

### **Invirase išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Invirase 500 mg plėvele dengtos tabletės yra nuo šviesiai oranžinės iki pilkšvai arba rusvai oranžinės spalvos ovalios tabletės, kurių vienoje pusėje yra ženklas "SQV 500", o kitoje - „ROCHE“. Viename plastiko (DTPE) buteliuke yra 120 tablečių.

### **Registruotojas ir gamintojas**

#### **Registruotojas**

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

**Gamintojas**

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

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

**Malta**

(See Ireland)

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 – 6 7039831

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas .**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.