

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

INVIRASE 500 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena apvalkotā tablete satur 500 mg sahinavīra (*Saquinavir*) sahinavīra mesilāta veidā

Palīgviela ar zināmu iedarbību: satur bezūdens laktozi: 38,5 mg.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Gaiši oranža līdz pelēcīgi vai brūni oranža ovāla, cilindriska, abpusēji izliektas formas apvalkotā tablete ar apzīmējumu "SQV 500" vienā pusē un "ROCHE" – otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Invirase ir indicēta ar HIV-1 inficētu pieaugušu pacientu ārstēšanai. Invirase jālieto tikai kombinācijā ar ritonavīru un citiem pretretrovīrusu līdzekļiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ārstēšanu ar Invirase drīkst sākt ārsts ar pieredzi HIV infekcijas ārstēšanā.

Kombinācijā ar ritonavīru

Invirase ieteicamā deva ir 1000 mg (2 x 500 mg apvalkotās tabletes) divas reizes dienā vienlaikus ar 100 mg ritonavīra divas reizes dienā kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem. Sākot ārstēt pacientus, kuri Invirase/ritonavīru agrāk nav saņēmuši, ieteicamā Invirase sākumdeva ir 500 mg (pa vienai 500 mg apvalkotajai tabletei) divas reizes dienā kopā ar 100 mg ritonavīra divas reizes dienā, pirmās septiņas dienas lietojot kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem. Pēc septiņām dienām ieteicamā Invirase deva ir pa 1000 mg divas reizes dienā kopā ar 100 mg ritonavīra divas reizes dienā, lietojot kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem. Pacientiem, kuri bez organisma attīrīšanas perioda nekavējoties pāriet no ārstēšanas ar citu proteāzes inhibitoru, kas jālieto kopā ar ritonavīru, vai no shēmas uz ne-nukleozīdu tipa reversās transkriptāzes inhibitora bāzes, izņemot ripivirīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu), Invirase lietošana tomēr jāsāk un jāturpina ar ieteicamo standarta devu (pa 1000 mg divas reizes dienā) kopā ar 100 mg ritonavīra divas reizes dienā.

Nieru funkciju traucējumi:

Devas koriģēšana pacientiem, kuriem ir viegli vai vidēji smagi nieru funkciju traucējumi, nav nepieciešama. Piesardzība vajadzīga pacientiem ar smagiem nieru funkciju traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Aknu funkciju traucējumi:

Ar HIV inficētiem pacientiem ar viegliem aknu funkciju traucējumiem devas korekcija nav nepieciešama. Pamatojoties uz ierobežotiem datiem, šķiet, ka pacientiem ar vidēji smagiem aknu funkciju traucējumiem devas korekcija nav nepieciešama. Tā kā šajā populācijā ir lielākas individuālās iedarbības atšķirības, ieteicams rūpīgi kontrolēt lietošanas drošību (tostarp arī sirds aritmijas pazīmes)

un viroloģisko atbildreakciju. Invirase/ritonavīrs ir kontrindicēti pacientiem ar nekompensētiem aknu funkciju traucējumiem (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Sahinavīra, kas pastiprināts ar ritonavīru, lietošanas drošums un iedarbība ar HIV inficētiem pacientiem, kuri jaunāki par 2 gadiem, nav noskaidrota. Ieteikumus par devām ≥ 2 gadus veciem bērniem, kas būtu gan iedarbīgas, gan mazākas par tām, kas varētu būt saistītas ar QT un PR intervāla pagarināšanos, nevar sniegt.

Pieaugušie, vecāki par 60 gadiem

Pieredzes par Invirase lietošanu pieaugušajiem, kuri vecāki par 60 gadiem ir maz.

Lietošanas veids

Invirase kapsulas jānorij nesakošļātas un vienlaikus ar ritonavīru, ēšanas laikā vai pēc tam (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Invirase kontrindicēts pacientiem:

- ar paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu vai kādu no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām,
- ar nekompensētu aknu slimību (skatīt 4.4. apakšpunktu),
- **ar iedzimtu vai dokumentētu iegūtu QT pagarinājumu,**
- **ar elektrolītu līdzsvara traucējumiem, īpaši neārstētu hipokaliēmiju,**
- **ar klīniski nozīmīgu bradikardiju,**
- **ar klīniski nozīmīgu sirds mazspēju ar samazinātu kreisā kambara izsviedes frakciju,**
- **ar simptomātisku aritmiju anamnēzē,**
- kas vienlaicīgi lieto kādas citas turpmāk minētās zāles, kas var mijiedarboties un potenciāli radīt dzīvību apdraudošas blaknes (skatīt 4.4., 4.5. un 4.8. apakšpunktu):
 - **zāles, kas pagarina QT un/vai PR intervālu (skatīt 4.4., un 4.5. apakšpunktu),**
 - iekšķīgi lietots midazolāms (par piesardzību, midazolāmu lietojot parenterāli, skatīt 4.5. apakšpunktu), triazolāms (iespējama ilgstoša vai pastiprināta sedācija, elpošanas nomākums),
 - simvastatīns, lovastatīns (palielināts miopātijas, tostarp rhabdomiolīzes, risks),
 - melnā rudzu grauda alkaloīdi (piemēram, ergotamīns, dihidroergotamīns, ergonovīns un metilergonovīns) (iespējama akūta saindēšanās ar melnā rudzu grauda alkaloīdiem)
 - rifampicīns (smagas hepatocelulāras toksicitātes risks) (skatīt 4.4., 4.5. un 4.8. apakšpunktu).
 - kvetiapīns (komas risks, skatīt 4.5. apakšpunktu),
 - lurazidons (iespējamās nopietnas un/vai dzīvību apdraudošas reakcijas, skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Norādījumi, sākot ārstēšanu ar Invirase: Invirase nedrīkst lietot kā vienīgo proteāzes inhibitoru. Invirase drīkst lietot tikai kombinācijā ar ritonavīru (skatīt 4.2. apakšpunktu). Invirase lietošana kombinācijā ar kobicistatu nav ieteicama sakarā ar to, ka šādai kombinācijai nav noteikti dozēšanas ieteikumi.

Pacientiem jābūt informētiem, ka sahinavīrs nevar izārstēt HIV infekciju un ka viņiem HIV infekcijas progresēšanas dēļ var turpināt attīstīties slimības, tostarp oportunistiskas infekcijas. Lai gan ir pierādīts, ka efektīva vīrusu supresija, lietojot pretretrovīrusu terapiju, būtiski mazina seksuālas transmisijas risku, nevar izslēgt noteiktu atlikušo risku. Jāveic piesardzības pasākumi transmisijas novēršanai saskaņā ar nacionālajām vadlīnijām.

Pacienti jāinformē, ka vienlaikus lietojot vairākas zāles, var rasties blakusparādības.

Sirds vadīšanas sistēmas un repolarizācijas traucējumi

Veseliem brīvprātīgajiem, kuri saņēma Invirase kombinācijā ar ritonavīru, ir novērota no devas lieluma atkarīga QT un PR intervālu pagarināšanās (skatīt 5.1. apakšpunktu). **Tādēļ vienlaicīga Invirase un ritonavīra kombinācijas un citu zāļu, kas pagarina QT un/vai PR intervālu, lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).**

Tā kā sahinavīra koncentrācijas paaugstināšanās vēl vairāk pagarina QT un PR intervālu, pārsniegt ieteikto Invirase un ritonavīra kombinācijas devu nav atļauts. 2000 mg/100 mg lielu kombinētu Invirase/ritonavīra devu lietošana vienu reizi dienā attiecībā uz QT intervāla pagarināšanās risku nav pētīta, tādēļ tā nav ieteicama. Citas zāles, par kurām zināms, ka tās paaugstina Invirase/ritonavīra kombinācijas koncentrāciju plazmā, jālieto piesardzīgi.

Sievietes un gados vecāki pacienti var būt jutīgāki pret ar zāļu lietošanu saistīto ietekmi uz QT un/vai PR intervālu.

• Klīniskā uzraudzība

Jāapsver iespēja veikt elektrokardiogrammu uzreiz pēc ārstēšanas uzsākšanas un vēlāk novērošanas nolūkā, piemēram, pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto zāles, par kurām ir zināms, ka tās pastiprina sahinavīra iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja ir pazīmes vai simptomi, kas liecina par sirds aritmiju, nepieciešams pastāvīgs EKG monitorings. Invirase lietošana kombinācijā ar ritonavīru jāpārtrauc, ja konstatē aritmiju vai QT vai PR intervāla pagarināšanos.

Pacienti, kuriem tiek uzsākta terapija ar Invirase kombinācijā ar ritonavīru

- Visiem pacientiem pirms ārstēšanas uzsākšanas jāveic EKG: Invirase kombinācijā ar ritonavīru nedrīkst lietot pacientiem, kuriem QT intervāls ir >450 msec. Pacientiem, kuriem QT intervāls ir <450 msec, ieteicams veikt EKG ārstēšanas laikā.
- Iepriekš neārstētiem pacientiem, kuriem tiek sākota ārstēšana ar Invirase/ritonavīru devā 500/100 mg divas reizes dienā pirmajās 7 ārstēšanas dienās, pēc 7 dienām turpinot ārstēšanu ar Invirase 1000 mg divas reizes dienā un ritonavīru 100 mg divas reizes dienā, un kuriem sākotnējais QT intervāls ir <450 msec, ieteicams veikt EKG pēc aptuveni 10 dienas ilgas ārstēšanas.
- Pacientiem, kuriem tad vērojams QT intervāla pieaugums līdz >480 msec vai kuriem pirms ārstēšanas uzsākšanas konstatētā vērtība pieaugusi par >20 msec, Invirase lietošana kombinācijā ar ritonavīru jāpārtrauc.

Pacienti ar stabilu veselības stāvokli, kuri lieto Invirase kombinācijā ar ritonavīru un kuriem nepieciešams vienlaicīgi lietot zāles, kuras varētu pastiprināt sahinavīra iedarbību, vai pacienti, kuri saņem zāles, kuras varētu pastiprināt sahinavīra iedarbību un kuriem nepieciešama vienlaicīga Invirase lietošana kombinācijā ar ritonavīru, kad alternatīva terapija nav pieejama un ieguvums atsvēr risku

- Jāveic EKG pirms vienlaikus ārstēšanas uzsākšanas: pacientiem, kuriem QT intervāls ir >450 msec vienlaicīgu terapiju uzsākt nedrīkst (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Pacientiem, kuriem sākotnēji QT intervāls ir <450 msec, jāveic EKG ārstēšanas gaitā. Pacientiem, kuriem tad vērojams QT intervāla pieaugums līdz >480 msec vai kuriem konstatētā vērtība pēc vienlaicīgas terapijas uzsākšanas pieaugusi par >20 msec, ārstam jāpieņem no klīniskā aspekta labākais spriedums — vai nu pārtraukt Invirase lietošanu kombinācijā ar ritonavīru, vai vienlaicīgi lietoto terapiju, vai abas.

• Svarīga informācija pacientiem

Personām, kuras paraksta zāles, jāraugās, lai pacienti būtu pilnībā informēti par tālāk sniegto informāciju par sirds vadīšanas sistēmas un repolarizācijas traucējumiem:

- Pacienti, kuriem tiek uzsākta terapija ar Invirase kombinācijā ar ritonavīru, jābrīdina par aritmijas rašanās risku, kas saistīts ar QT un PR intervāla pagarināšanos, un par nepieciešamību ziņot ārstam par jebkādam aizdomīgām pazīmēm vai simptomiem, kas varētu liecināt par aritmiju (piemēram, sirdsklauves, samaņas zudums, stāvoklis pirms samaņas zuduma).

- Ārstiem jāievēc ziņas par visiem gadījumiem ģimenes anamnēzē, kad nāve pēkšņi iestājusies gados jaunam cilvēkam, jo tas var liecināt par iedzimtu QT intervāla pagarinājumu.
- Pacienti jāinformē par to, cik svarīgi ir nepārsniegt ieteikto devu.
- Ikvienam pacientam (vai pacienta kopējam) jāatgādina izlasīt Invirase iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.

Aknu slimība: nav pierādīta sahinavīra/ritonavīra lietošanas drošība un efektivitāte pacientiem ar nozīmīgiem aknu funkciju traucējumiem, tāpēc sahinavīrs/ritonavīrs šiem pacientiem jālieto piesardzīgi. Invirase/ritonavīrs ir kontraindicēti pacientiem ar dekompensētu aknu slimību (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem ir hronisks B vai C hepatīts un kuriem tiek veikta kombinēta pretretrovīrusu terapija, ir palielināts smagu un potenciāli letālu aknu blakusparādību risks. Gadījumos, kad nepieciešams vienlaikus veikt B vai C hepatīta pretvīrusu terapiju, lūdzu, skatīt arī šo preparātu zāļu aprakstus.

Pacientiem, kuriem anamnēzē ir aknu funkciju traucējumi, tostarp hronisks aktīvs hepatīts, kombinētās pretretrovīrusu terapijas laikā biežāk rodas aknu funkciju patoloģiskas pārmaiņas, un tādēļ šie pacienti jākontrolē atbilstoši standarta praksei. Ja šiem pacientiem tiek pierādīta aknu slimības pastiprināšanās, jānovērtē ārstēšanas pārtraukšanas iespējas.

Pamatojoties uz ierobežotiem datiem, šķiet, ka pacientiem ar vidēji smagiem aknu funkciju traucējumiem devas korekcija nav nepieciešama. Tā kā šajā populācijā ir lielākas individuālās iedarbības atšķirības, ieteicams rūpīgi kontrolēt lietošanas drošību (tostarp arī sirds aritmijas pazīmes) un viroloģisko atbildreakciju (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Saņemti ziņojumi par hronisku aknu darbības traucējumu, tostarp portālās hipertensijas, pastiprināšanos pacientiem ar B vai C hepatītu, aknu cirozi vai citu aknu pamatslimību.

Pavājināta nieru darbība: Nieru klīrenss raksturo tikai nelielu daļu no izvadīšanas ceļa, sahinavīra metabolisms un izvadīšana galvenokārt notiek caur aknām. Tādēļ pacientiem ar pavājinātu nieru darbību sākotnējā deva nav jāpielāgo. Taču pētījumi ar pacientiem, kuriem ir smaga nieru mazspēja, nav veikti, un sahinavīrs/ritonavīrs šai pacientu grupai jāordinē uzmanīgi.

Pacienti, kuriem ir hroniska caureja vai malabsorbcija: Nav informācijas par sahinavīra kombinētas terapijas drošību un efektivitāti pacientiem, kuriem ir hroniska caureja vai malabsorbcija, un informācija par sahinavīra monoterapijas drošību un efektivitāti šiem pacientiem ir nepietiekama. Nav zināms, vai pacientiem ar šādām slimībām varētu būt subterapeitisks sahinavīra līmenis.

Pediātriskā populācija: sahinavīra, kas pastiprināts ar ritonavīru, lietošanas drošums un iedarbība ar HIV inficētiem pacientiem, kuri jaunāki par 2 gadiem, nav noskaidrota. Ieteikumus par devām ≥ 2 gadus veciem pediātriskiem pacientiem, kas būtu gan iedarbīgas, gan mazākas par tām, kas varētu būt saistītas ar QT un PR intervāla pagarināšanos, nevar sniegt. Tāpēc Invirase lietošana šajā populācijā nav ieteicama.

Pieaugušie, vecāki par 60 gadiem: pieredzes par Invirase lietošanu pieaugušajiem, kuri vecāki par 60 gadiem, ir maz. Gados vecākiem pacientiem vairāk iespējama zāļu ietekme uz QT un/vai PR intervālu.

Laktozes intolerānce: Invirase 500 mg apvalkotās tabletes satur laktozi. Pacienti, kuriem ir reta iedzimta galaktozes nepanesība, Lapp laktāzes deficīts vai glikozes/galaktozes malabsorbcijas sindroms, nedrīkst lietot šo medikamentu.

Pacienti ar hemofiliju: Saņemti ziņojumi par pastiprinātu asiņošanu, tostarp spontānām ādas hematomām un hemartrozēm, ar proteāzes inhibitoriem ārstētiem A un B tipa hemofilijas slimniekiem. Dažiem pacientiem papildus deva VIII faktoru. Vairāk nekā pusē ziņoto gadījumu ārstēšanu ar proteāzes inhibitoriem turpināja vai atsāka, ja ārstēšana bija pārtraukta. Konstatēta cēloniska sakarība, bet darbības mehānisms nav noteikts. Tādēļ hemofilijas slimnieki jābrīdina par pastiprinātās asiņošanas iespējamību.

Ķermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Pretrretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Osteonekroze: Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV-slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši kombinēto pretrretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy - CART*), lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms: HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretrretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy - CART*), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūniskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var izraisīt smagu klīnisko stāvokli vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobaktēriju izraisītas infekcijas un *Pneumocystis carinii* pneimonija. Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana.

Ir saņemti ziņojumi par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība un autoimūns hepatīts), kas notiek imūnsistēmas reaktivācijas apstākļos; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.

Ar CYP3A4 saistīta mijiedarbība: Sahinavīrs var ietekmēt farmakokinētiku un mijiedarboties ar citām zālēm, kas ir CYP3A4 un/vai P-gp substrāti, tādēļ tie jālieto piesardzīgi. Citas zāles, kas inducē CYP3A4, var arī samazināt sahinavīra koncentrāciju plazmā. Tāpēc var būt nepieciešams kontrolēt sahinavīra koncentrāciju plazmā. Informāciju par zālēm, par kurām zināms, ka tās mijiedarbojas ar sahinavīru un/vai tām piemīt šāds potenciāls, kā arī īpašus norādījumus, skatīt 1. tabulā, 4.5. apakšpunktā.

Mijiedarbība ar ritonavīru: Ieteicamā Invirase un ritonavīra deva ir 1000 mg Invirase un 100 mg ritonavīra divreiz dienā. Pierādīts, ka lietojot lielākas ritonavīra devas, ir palielināts blakusparādību biežums. Sahinavīra un ritonavīra vienlaikus lietošana izraisīja smagas blakusparādības-galvenokārt diabētisko ketoacidozi un aknu darbības traucējumus, īpaši pacientiem ar esošu aknu slimību.

Mijiedarbība ar tipranavīru: Vienlaicīga sahinavīra un tipranavīra kombinācijas lietošana, papildus lietojot mazu ritonavīra devu dubultā kombinācijas režīmā, izraisa ievērojamu sahinavīra plazmas koncentrācijas samazināšanos (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tāpēc vienlaicīga sahinavīra un tipranavīra kombinācijas lietošana, papildus lietojot mazu ritonavīra devu, nav ieteicama.

Mijiedarbība ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem: Invirase/ritonavīrs uzmanīgi jālieto vienlaikus ar atorvastatīnu, kuru CYP3A4 metabolizē mazākā mērā. Šajā situācijā jāapsver atorvastatīna devas samazināšana. Ja indicēta ārstēšana ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, ieteicams lietot pravastatīnu vai fluvastatīnu, veicot stingru kontroli (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Perorālie kontraceptīvie līdzekļi: Lietojot vienlaikus ar Invirase/ritonavīru, var samazināties etinilestradiola koncentrācija, un tādēļ, ja vienlaikus tiek lietoti estrogēnus saturoši perorālie kontraceptīvie līdzekļi, ir jālieto alternatīvas vai papildu kontracepcijas metodes (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Glikortikoīdi: Nav ieteicams vienlaikus lietot sahinavīru un flutikazonu vai citus glikokortikoīdus, kas tiek metabolizēti ar CYP3A4, izņemot gadījumus, kad varbūtējais terapeitiskais guvums ir lielāks par kortikosteroīdu sistēmiskās iedarbības izraisīto risku, ieskaitot Kušinga sindromu un virsnieru nomākumu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar efavirenu: pierādīts, ka sahinavīra un ritonavīra kombinācija ar efavirenu ir saistīta ar palielinātu aknu toksicitātes risku; lietojot sahinavīru un ritonavīru vienlaicīgi ar efavirenu, jānovēro aknu funkcijas. Pētījumos ar veselīgiem brīvprātīgiem vai ar HIV inficētiem pacientiem netika novērotas klīniski nozīmīgas sahinavīra vai efavirena koncentrācijas pārmaiņas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vairums sahinavīra zāļu mijiedarbības pētījumu ir veikti, lietojot Invirase vai sahinavīra mīksto kapsulu monoterapiju. Ir pabeigti nedaudz pētījumu par Invirase un ritonavīra vai sahinavīra mīksto kapsulu un ritonavīra kombinēto terapiju.

Sahinavīra monoterapijas pētījumos gūtie novērojumi var neatspoguļot iedarbību, kas novērota, lietojot sahinavīra/ritonavīra terapiju. Turklāt ar sahinavīra mīkstām kapsulām veikto zāļu mijiedarbības pētījumu rezultāti nevar atainot Invirase/ritonavīra mijiedarbības apjomu.

Sahinavīra metabolismu nodrošina citohroms P450 ar specifisku izoenzīmu CYP3A4, kas veic 90 % aknu metabolisma. Turklāt *in vitro* pētījumos pierādīts, ka sahinavīrs ir P glikoproteīna (P-gp) substrāts un inhibitors. Tādēļ zāles, kas pakļautas šim pašam metabolisma ceļam vai kas ietekmē CYP3A4 un/vai P-gp aktivitāti (skatīt "*Citas iespējamās mijiedarbības*"), var ietekmēt sahinavīra farmakokinētiku. Arī sahinavīrs var ietekmēt citu zāļu, CYP3A4 vai P-gp substrātu, farmakokinētiku.

Ritonavīrs var ietekmēt citu zāļu farmakokinētiku, jo tas ir spēcīgs CYP3A un P-gp inhibitors. Tādēļ, lietojot sahinavīru vienlaikus ar ritonavīru, jāapsver iespējamā ritonavīra un citu zāļu mijiedarbība (sk. Norvir zāļu aprakstu).

Pamatojoties uz faktu, ka veselīgiem Invirase/ritonavīru saņēmējiem brīvprātīgiem ir konstatēta no devas lieluma atkarīga QT un PR intervāla pagarināšanās (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu), ir iespējama papildinoša ietekme uz QT un PR intervāla pagarināšanos. Tādēļ vienlaicīga Invirase un ritonavīra kombinācijas un citu zāļu, kas pagarina QT un/vai PR intervālu, lietošana ir kontrindicēta. Invirase/ritonavīra un zāļu, par kurām zināms, ka tās pastiprina sahinavīra iedarbību, kombinācijas nav ieteicamas un gadījumos, kad ir pieejama alternatīvas terapijas izvēle iespēja, no to lietošanas jāizvairās. Ja vienlaicīgu lietošanu uzskata par nepieciešamu, jo pacienta potenciālais ieguvums atsver risku, jāievēro īpaša piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu; informāciju par atsevišķām zālēm skatīt 1. tabulā).

1. tabula. Mijiedarbība ar citām zālēm un ieteikumi par devām

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
<i>Antiretrovīrusu līdzekļi</i> <i>Nukleozīdu reversās transkripcijas inhibitori (NRTI)</i>		
- Zalcitabīns un/vai zidovudīns	Pētījumi par farmakokinētisku mijiedarbību nav veikti.- Nekombinēta sahinavīra lietošana kopā ar zalcitabīnu un/vai zidovudīnu pētīta pieaugušajiem. Lietojot kopā, nevienu zāļu uzsūkšanās, izkliede un eliminācija nemainās. Mijiedarbība ar zalcitabīnu ir maz ticama, ņemot vērā atšķirīgos metabolisma un izdalīšanās procesus. Attiecībā uz zidovudīnu (200 mg ik pēc 8 stundām) ir ziņots par zemlīknes laukuma (AUC) samazinājumu par 25 %, ja to lieto kombinācijā ar ritonavīru (300 mg ik pēc 6 stundām). Ritonavīra farmakokinētika nemainījās.	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Didanozīns, vienreizēja 400 mg deva (sahinavīrs/ritonavīrs 1600/100 mg dienā)	Sahinavīra AUC ↓ 30 % Sahinavīra C _{max} ↓ 25 % Sahinavīra C _{min} ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Tenofovīra disoproksila fumarāts, 300 mg dienā (sahinavīrs/ritonavīrs 1000/100 mg divas reizes dienā)	Sahinavīra AUC ↓ 1 % Sahinavīra C _{max} ↓ 7 % Sahinavīra C _{min} ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
<i>Nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI)</i>		
- Delavirdīns (sahinavīrs/ritonavīrs)	Mijiedarbība ar Invirase/ritonavīru nav pētīta.	
- Delavirdīns (nekombinēts sahinavīrs)	Sahinavīra AUC ↑ 348 %. Dati par šādas kombinācijas nekaitīgumu ir ierobežoti, un dati par iedarbīgumu nav pieejami. Nelielā provizoriskā pētījumā hepatocelulāro enzīmu līmenis paaugstinājās 13 % pacientu pirmajās nedēļās, kad tika lietota delavirdīna un sahinavīra kombinācija (6 %, 3. vai 4. pakāpe).	Ja paraksta šādu kombināciju, bieži jānosaka hepatocelulārās pārmaiņas.
Efavirens, 600 mg dienā (sahinavīrs/ritonavīrs 1600/200 mg dienā, <i>vai</i> sahinavīrs/ritonavīrs, 1000/100 mg divas reizes dienā, <i>vai</i> sahinavīrs/ritonavīrs 1200/100 mg dienā)	Sahinavīrs ↔ Efavirens ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama. Jākontrolē aknu darbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
Rilpivirīns		Pāreja tieši no rilpivirīnu saturošas shēmas uz Invirase/ritonavīru ir kontrindicēta, tāpat kā vienlaicīga lietošana, iespējamas dzīvību apdraudošas sirds aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
- Nevirapīns (sahinavīrs/ritonavīrs)	Mijiedarbība ar Invirase/ritonavīru nav pētīta.	
- Nevirapīns (nekombinēts sahinavīrs)	Sahinavīra AUC ↓ 24 % Nevirapīna AUC ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
HIV proteāzes inhibitori (PI)		
Atazanavīrs 300 mg dienā (sahinavīrs/ritonavīrs, 1600/100 mg dienā)	Sahinavīra AUC ↑ 60 % Sahinavīra C _{max} ↑ 42 % Ritonavīra AUC ↑ 41 % Ritonavīra C _{max} ↑ 34 % Atazanavīrs ↔ Klīniskie dati par sahinavīra/ritonavīra 1000/100 mg divas reizes dienā un atazanavīra kombināciju nav pieejami.	Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamas dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
Fosamprenavīrs, 700 mg divas reizes dienā (sahinavīrs/ritonavīrs, 1000/100 mg divas reizes dienā)	Sahinavīra AUC ↓ 15 % Sahinavīra C _{max} ↓ 9 % Sahinavīra C _{min} ↓ 24 % (atlikusī koncentrācija pārsniedz efektīvas terapijas mērķa robežvērtību.)	Invirase/ritonavīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
- Indinavīrs (sahinavīrs/ritonavīrs)	Ritonavīrs nelielā devā paaugstina indinavīra koncentrāciju.	Paaugstināta indinavīra koncentrācija var izraisīt nefrolitiāzi.
- Indinavīrs, 800 mg trīs reizes dienā (sahinavīrs vienreizējas 600–1200 mg devas veidā)	Sahinavīrs, AUC ↑ 4,6–7,2 reizes Indinavīrs ↔ Dati par šādas kombinācijas nekaitīgumu un iedarbīgumu nav pieejami. Atbilstīgas devas šai kombinācijai nav noteiktas.	
Lopinavīrs/ritonavīrs, 400/100 mg divas reizes dienā (sahinavīrs, 1000 mg divas reizes dienā kombinācijā ar 2 vai 3 NRTI)	Sahinavīrs ↔ Ritonavīrs ↓ (efektivitāte, lietojot kā līdzekli kombinēšanai, nemainās). Lopinavīrs ↔ (pamatojoties uz iepriekš veiktu salīdzinājumu ar nekombinētu lopinavīru)	Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamas dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
- Nelfinavīrs 1250 mg divas reizes dienā (sahinavīrs/ritonavīrs 1000/100 mg divas reizes dienā)	Sahinavīra AUC ↑ 13% (90% TI: 27↓ - 74↑) Sahinavīra C _{max} ↑ 9% (90% TI: 27↓ - 91↑) Nelfinavīra AUC ↓ 6% (90% TI: 28↓ - 22↑) Nelfinavīra C _{max} ↓ 5% (90% TI: 23↓ - 16↑)	Kombinācija nav ieteicama.

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
Ritonavīrs, 100 mg divas reizes dienā (sahinavīrs, 1000 mg divas reizes dienā)	Sahinavīrs ↑ Ritonavīrs ↔ Ar HIV inficētiem pacientiem Invirase vai sahinavīra mīkstās kapsulas kombinācijā ar ritonavīru 1000/100 mg devā divas reizes dienā nodrošina sahinavīra sistēmisku iedarbību vairāk nekā 24 stundu garumā, kas ir tikpat vai ilgāk, kā lietojot sahinavīra mīkstās kapsulas 1200 mg devā trīs reizes dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu).	Šī ir apstiprinātā kombināciju shēma. Devas pielāgošana netiek ieteikta.
Tipranavīrs/ritonavīrs (sahinavīrs/ritonavīrs)	Sahinavīra C_{min} ↓ 78 % Dubulti kombinēta proteāzes inhibitoru kombinētā terapija HIV-pozitīviem pieaugušajiem, kuriem izmēģināta dažāda veida terapija.	Tipranavīru un ritonavīru nelielās devās kombinācijā ar sahinavīru/ritonavīru lietot neiesaka. Ja šādu kombināciju uzskata par nepieciešamu, ļoti ieteicams kontrolēt sahinavīra koncentrāciju plazmā (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<i>HIV saplūšanas inhibitori</i>		
Enfuvirtīds (sahinavīrs/ritonavīrs, 1000/100 mg divas reizes dienā)	Sahinavīrs ↔ Enfuvirtīds ↔ Klīniski nozīmīga mijiedarbība netika konstatēta.	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
<i>HIV CCR5 antagonists</i>		
Maraviroks 100 mg divas reizes dienā (sahinavīrs/ritonavīrs, 1000/100 mg divas reizes dienā)	Maraviroka AUC_{12} ↑ 8,77 Maraviroka C_{max} ↑ 3,78 Sahinavīra/ritonavīra koncentrācija nav noteikta, ietekme nav paredzama.	Sahinavīra/ritonavīra deva nav jāpielāgo. Maraviroka deva jāsamazina līdz 150 mg divas reizes dienā, vienlaikus nodrošinot uzraudzību.
<i>Kobicistata saturošas zāles</i>		
Kobicistats	Mijiedarbība ar Invirase/ritonavīru nav pētīta. Kobicistata lietošana kombinācijā ar ritonavīra saturošām shēmām nav ieteicama, sakarā ar to, ka kobicistats un ritonavīrs līdzīgi ietekmē CYP3A.	Vienlaicīga Invirase/ritonavīra un kobicistata saturošo zāļu lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<i>Citas zāles</i>		
<i>Alfa1-adrenoceptoru antagonists</i>		
Alfuzosīns	Paredzams, ka vienlaicīga alfuzosīna un sahinavīra/ritonavīra lietošana var paaugstināt alfuzosīna koncentrāciju plazmā	Kombinācijā ar Invirase/ritonavīru kontrindicēts, jo var palielināties alfuzosīna koncentrācija, kas savukārt var izraisīt hipotensiju un iespējami dzīvību apdraudošu sirds aritmiju.

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
<i>Antiartimiskie līdzekļi</i>		
Bepriidils Lidokaīns (sistēmiski lietojot) Hinidīns Hidrohinidīns (sahinavīrs/ritonavīrs)	Lietojoj vienlaikus ar Invirase/ritonavīru, var būt paaugstināta bepridila, sistēmiski lietota lidokaīna, hinidīna vai hidrohinidīna koncentrācija.	Kontrindicēti kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošās aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
Amiodarons, flekainīds, propafenons (sahinavīrs/ritonavīrs)	Lietojoj vienlaikus ar Invirase/ritonavīru, var būt paaugstināta amiodarona, flekainīda vai propafenona koncentrācija.	Kombinācija ar sahinavīru/ritonavīru kontrindicēta iespējami dzīvībai bīstamas kardiālas aritmijas dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Dofetilīds (sahinavīrs/ritonavīrs)	Lai gan nav veikti specifiski pētījumi, Invirase/ritonavīra vienlaicīga lietošana ar zālēm, ko galvenokārt metabolizē CYP3A4, var palielināt šo zāļu koncentrāciju plazmā.	Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošās aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
Ibutilīds Sotalols (sahinavīrs/ritonavīrs)		Kontrindicēti kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošās aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
<i>Antikoagulanti</i>		
Varfarīns (sahinavīrs/ritonavīrs)	Var mainīties varfarīna koncentrācija, vienlaikus lietojot Invirase/ritonavīru.	Ieteicams kontrolēt INR (starpautisko normalizēto attiecību).
<i>Prekrampju līdzekļi</i>		
- Karbamazepīns Fenobarbitāls Fenitoīns (sahinavīrs/ritonavīrs)	Mijiedarbība ar Invirase/ritonavīru nav pētīta. Šīs zāles inducē CYP3A4 un tādējādi var pazemināt sahinavīra koncentrāciju.	Lietot uzmanīgi. Ieteicams kontrolēt sahinavīra koncentrāciju plazmā (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<i>Antidepresanti</i>		
Tricikliskie antidepresanti (piem., amitriptilīns, imipramīns, klomipramīns) (sahinavīrs/ritonavīrs)	Invirase/ritonavīrs var paaugstināt triciklisko antidepresantu koncentrāciju.	Kontrindicēti kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošās aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
Maprotilīns	Novērots, ka maprotilīna metabolismu veicina citohroma P450 izoenzīmi CYP2D6 un CYP1A2. Saistīts ar QTc intervāla pagarinājumu.	Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošās aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
- Nefazodons (sahinavīrs/ritonavīrs)	Mijiedarbība ar sahinavīru/ritonavīru nav novērtēta. -Nefazodons inhibē CYP3A4. Var būt paaugstināta sahinavīra koncentrācija.	Kombinācija nav ieteicama. Lietot piesardzīgi iespējamās aritmijas dēļ. Ieteicams kontrolēt sahinavīra toksicitāti (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Trazodons (sahinavīrs/ritonavīrs)	Trazodona koncentrācija plazmā var palielināties. Pēc trazodona un ritonavīra vienlaikus lietošanas novērotas šādas blakusparādības – slikta dūša, reibonis, hipotensija un sinkope.	Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošās aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
Līdzekļi pret podagru		
Kolhicīns	Sakarā ar to, ka proteāzes inhibitori kavē P-gp un/vai CYP3A4, paredzams, ka vienlaicīga kolhicīna un sahinavīra/ritonavīra lietošana var paaugstināt kolhicīna koncentrāciju plazmā.	Tā kā iespējama ar kolhicīna lietošanu saistīta toksicitāte (neiromuskulārs bojājumi, ieskaitot rabdomiolīzi) vienlaicīga tā lietošana ar sahinavīru/ritonavīru nav ieteicama, it īpaši pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Antihistamīni		
Terfenadīns Astemizols (sahinavīrs/ritonavīrs)	Terfenadīna AUC ↑, kam ir saistība ar QTc intervāla pagarinājumu. Iespējama līdzīga mijiedarbība ar astemizolu.	Kontrindicēti kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošās aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
Mizolastīns (sahinavīrs/ritonavīrs)		Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošās aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
Pretinfekcijas līdzekļi		
Klaritromicīns (sahinavīrs/ritonavīrs)	Mijiedarbība ar Invirase/ritonavīru nav pētīta. Klaritromicīns ir CYP3A4 substrāts, kam ir saistība ar QTc intervāla pagarinājumu.	Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošās aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
-Klaritromicīns, 500 mg divas reizes dienā (nekombinēts sahinavīrs, 1200 mg trīs reizes dienā)	Sahinavīra AUC ↑ 177 % Sahinavīra Cmax ↑ 187 % Klaritromicīna AUC ↑ 40 % Klaritromicīna Cmax ↑ 40 %	Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošās aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
Eritromicīns (sahinavīrs/ritonavīrs)	Mijiedarbība ar Invirase/ritonavīru nav pētīta. Eritromicīns ir CYP3A4 substrāts, kam ir saistība ar QTc intervāla pagarinājumu.	Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
-Eritromicīns, 250 mg četras reizes dienā (nekombinēts sahinavīrs, 1200 mg trīs reizes dienā)	Sahinavīra AUC ↑ 99 % Sahinavīra C _{max} ↑ 106 %	Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
Fuzidīnskābe (sahinavīrs/ritonavīrs)	Nav pētīta. Fuzidīnskābes un Invirase/ritonavīra vienlaikus lietošana var palielināt plazmā gan fuzidīnskābes, gan sahinavīra/ritonavīra koncentrāciju.	
Streptogramīna antibiotikas (sahinavīrs/ritonavīrs)	Mijiedarbība ar Invirase/ritonavīru nav pētīta. Streptogramīna antibiotikas, piemēram, kvinupristīns/dalfopristīns, inhibē CYP3A4. Var būt paaugstināta sahinavīra koncentrācija.	Lietot uzmanīgi, jo iespējama aritmija. Ieteicams kontrolēt sahinavīra toksicitāti (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Halofantrīns Pentamidīns Sparflokscīns (sahinavīrs/ritonavīrs)		Kontrindicēti kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
<i>Pretsēnīšu līdzekļi</i>		
Ketokonazols, 200 mg dienā (sahinavīrs/ritonavīrs, 1000/100 mg divas reizes dienā)	Sahinavīra AUC ↔ Sahinavīra C _{max} ↔ Ritonavīra AUC ↔ Ritonavīra C _{max} ↔ Ketokonazola AUC ↑ 168 % (90 % TI 146–193 %) Ketokonazola C _{max} ↑ 45 % (90 % TI 32–59 %)	Ja sahinavīru/ritonavīru kombinē ar ≤ 200 mg ketokonazola dienā, devas pielāgošana nav nepieciešama. Lielās devās ketokonazolu (> 200 mg dienā) neiesaka.
Itrakonazols (sahinavīrs/ritonavīrs)	Mijiedarbība ar Invirase/ritonavīru nav pētīta. Itrakonazols ir mēreni stiprs CYP3A4 inhibitors. Iespējama mijiedarbība.	Lietot uzmanīgi, jo iespējama aritmija. Ieteicams kontrolēt sahinavīra toksicitāti (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Flukonazols/mikonazols (sahinavīrs/ritonavīrs)	Mijiedarbība ar Invirase/ritonavīru nav pētīta. Abas zāles ir CYP3A4 inhibitori un var palielināt sahinavīra koncentrāciju plazmā.	Lietot uzmanīgi, jo iespējama aritmija. Ieteicams kontrolēt sahinavīra toksicitāti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
Antimikobakteriāli līdzekļi		
Rifampicīns, 600 mg dienā (sahinavīrs/ritonavīrs, 1000/100 mg divas reizes dienā)	Klīniskajā pētījumā pēc 1–5 šādas kombinācijas lietošanas dienām 11 no 17 (65 %) veseliem brīvprātīgajiem radās smaga hepatocelulāra toksicitāte ar transamināžu līmeņa pieaugumu, pat > 20 reizu pārsniedzot normas robežu.	Rifampicīns kombinācijā ar Invirase/ritonavīru ir kontrindicēts (skatīt 4.3 apakšpunktu).
Rifabutinā, 150 mg vienu reizi 3 dienās (sahinavīrs/ritonavīrs, 1000/100 mg divas reizes dienā) veseliem brīvprātīgiem	Sahinavīra AUC ₀₋₁₂ ↓ 13% (90% TI: 31↓ - 9↑) Sahinavīra C _{max} ↓ 15% (90% TI: 32↓ - 7↑) Ritonavīra AUC ₀₋₁₂ ↔ (90% TI: 10↓ - 9↑) Ritonavīra C _{max} ↔ (90% TI: 8↓ - 7↑) Rifabutinā aktīvās frakcijas* AUC ₀₋₇₂ ↑ 134% (90% TI 109%-162%) Rifabutinā aktīvās frakcijas* C _{max} ↑ 130% (90% TI 98%-167%) Rifabutinā AUC ₀₋₇₂ ↑ 53% (90% TI 36%-73%) Rifabutinā C _{max} ↑ 86% (90% TI 57%-119%) * Rifabutinā + 25-O-dezacetilrifabutinā metabolīta summa	Lai novērstu iespējamu rifabutinā rezistences attīstību pacientiem ar vienlaikus TB un HIV infekciju, ieteicamā rifabutinā deva ir 150 mg katru otro dienu vai trīs reizes nedēļā, nemainot sahinavīra/ritonavīra devu (1000/100 mg divas reizes dienā) Sakarā ar paredzamu rifabutinā iedarbības pastiprināšanos, ieteicams kontrolēt neitropēniju un aknu enzīmu līmeni.
Antipsihotiskie līdzekļi		
Lurazidons	Tā kā sahinavīrs/ritonavīrs inhibē CYP3A, lurazidona koncentrācija var paaugstināties.	Invirase un lurazidona vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta, jo tās rezultātā var pastiprināties ar lurazidonu saistītā toksicitāte (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Kvetiapīns	Tā kā sahinavīrs/ritonavīrs inhibē CYP3A, kvetiapīna koncentrācija var paaugstināties.	Invirase un kvetiapīna vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta, jo tās rezultātā var pastiprināties ar kvetiapīnu saistītā toksicitāte. Paaugstināta kvetiapīna koncentrācija plazmā var izraisīt komu (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Pimozīds (sahinavīrs/ritonavīrs)	Lietojot vienlaicīgi ar Invirase/ritonavīru, var būt paaugstināta pimozīda koncentrācija. Pimozīds ir CYP3A4 substrāts, un tas ir saistīts ar QT pagarināšanos.	Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas sirds aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
Klozapīns Haloperidols Hlorpromazīns Mezoridazīns Fenotiazīni Sertindols Sultoprīds Tioridazīns Ziprazidons (sahinavīrs/ritonavīrs)		Kontrindicēti kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas sirds aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
Benzodiazepīni		
Midazolāms vienreizējas 7,5 mg devas veidā (iekšķīgi) (sahinavīrs/ritonavīrs, 1000/100 mg divas reizes dienā)	Midazolāma AUC ↑ 12,4 reizes Midazolāma C _{max} ↑ 4,3 reizes Midazolāma t _{1/2} ↑ no 4,7 h līdz 14,9 h Nav pieejami dati par ar ritonavīru kombinēta sahinavīra lietošanu vienlaikus ar intravenozi ievadītu midazolāmu. Citu CYP3A modulatoru un i.v. ievadīta midazolāma pētījumi ļauj domāt par iespējamu midazolāma koncentrācijas palielināšanos plazmā 3–4 reizes.	Invirase/ritonavīra un iekšķīgi lietojama midazolāma vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu). Vienlaikus lietojot Invirase un parenterāli ievadītu midazolāmu, jāievēro piesardzība. Ja Invirase lieto vienlaikus ar parenterāli ievadītu midazolāmu, ārstēšanai jānotiek intensīvās terapijas nodaļā (ITN) vai līdzvērtīgos apstākļos, kur tiek nodrošināta nepārtraukta klīniska uzraudzība un atbilstīga medicīniskā aprūpe elpošanas nomākuma un/vai paildzinātas sedācijas gadījumā. Jāapsver iespēja pielāgot devu, jo īpaši, ja midazolāmu lieto vairāk nekā vienu reizi.
Alprazolāms Klorazepāts Diazepāms Flurazepāms (sahinavīrs/ritonavīrs)	Lietojot vienlaikus ar Invirase/ritonavīru, var būt paaugstināta šo zāļu koncentrācija.	Pacienti rūpīgi jānovēro attiecībā uz sedācijas efekta rašanos. Var būt nepieciešama benzodiazepīna devas samazināšana.
Triazolāms (sahinavīrs/ritonavīrs)	Lietojot vienlaikus ar Invirase/ritonavīru, var būt paaugstināta triazolāma koncentrācija.	Iespējami paildzinātas vai pastiprinātas sedācijas un elpošanas nomākuma riska dēļ kombinācijā ar sahinavīru/ritonavīru šis līdzeklis ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
<i>Kalcija kanālu blokatori</i>		
Felodipīns, nifedipīns, nikardipīns, diltiazems, nimodipīns, verapamils, amlodipīns, nizoldipīns, isradipīns (sahinavīrs/ritonavīrs)	Lietojot vienlaikus ar Invirase/ritonavīru, var būt paaugstināta šo zāļu koncentrācija.	Jāievēro piesardzība un ieteicams pacientu klīniskais monitorings.
<i>Kortikosteroīdi</i>		
- Deksametazons (sahinavīrs/ritonavīrs)	Mijiedarbība ar Invirase/ritonavīru nav pētīta. Deksametazons inducē CYP3A4 un var pazemināt sahinavīra koncentrāciju.	Jālieto piesardzīgi. Ieteicams kontrolēt sahinavīra koncentrāciju plazmā (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Flutikazona propionāts 50 mkg četras reizes dienā, intranazāla ievadīšana (ritonavīrs, 100 mg divas reizes dienā)	Flutikazona propionāts ↑ Iekšējais kortizols ↓ 86 % (90 % TI 82–89 %) Ja flutikazona propionātu inhalē, paredzama izteiktāka ietekme. Ir ziņots, ka pacientiem, kuri saņēmuši ritonavīru un inhalējamu vai intranazāli ievadāmu flutikazona propionātu, ir radušies sistēmiski kortikosteroīdu efekti, tostarp Kušinga sindroms un virsnieru nomākums; šādi efekti iespējami arī ar citiem kortikosteroīdiem, kuru metabolisms notiek ar P450 3A starpniecību, piemēram, ar budezonīdu. Līdz šim nav zināms, kā lielu flutikazona devu sistēmiska iedarbības ietekmē ritonavīra koncentrāciju plazmā.	Kombinēta sahinavīra un flutikazona propionāta, un citu kortikosteroīdu, kuru metabolisms norit ar P450 3A starpniecību (piem., budezonīds), vienlaicīga lietošana nav ieteicama, ja vien iespējama ieguvums no terapijas neatsver sistēmisko kortikosteroīdu efektu risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Jāapsver iespēja samazināt glikokortikosteroīdu devu, nodrošinot vietējo un sistēmisko kortikosteroīdu efektu monitoringu, vai pāreja uz tāda glikokortikosteroīda lietošanu, kas nav CYP3A4 substrāts (piem., beklometazons). Ja glikokortikosteroīdu lietošanu pārtrauc, var būt jāveic pakāpeniska devas samazināšana ilgākā laika periodā.
<i>Endotelīna receptoru antagonisti</i>		
Bosentāns	Nav pētīts. Vienlaicīga bosentāna un sahinavīra/ritonavīra lietošana var palielināt bosentāna koncentrāciju plazmā un samazināt sahinavīra/ritonavīra koncentrāciju plazmā.	Var būt nepieciešama bosentāna devas pielāgošana Kad bosentāns ordinēts vienlaikus ar sahinavīru/ritonavīru, jākontrolē, kā pacients panes bosentānu. Ieteicams kontrolēt arī pacienta HIV ārstēšanas efektivitāti.

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
<i>Zāles, kas ir P-glikoproteīna substrāti</i>		
<i>Uzpirkstītes glikozīdi</i>		
Digoksīns, viena 0,5 mg deva (sahinavīrs/ritonavīrs, 1000/100 mg divas reizes dienā)	Digoksīna AUC ₀₋₇₂ ↑ 49 % Digoksīna C _{max} ↑ 27 % Laika gaitā digoksīna koncentrācija var mainīties. Ja pacientiem, kuri jau tiek ārstēti ar digoksīnu, uzsāk lietot sahinavīru/ritonavīru, paredzama digoksīna koncentrācijas izteikta palielināšanās.	Vienlaicīgi lietojot Invirase/ritonavīru un digoksīnu, jāievēro piesardzība. Jākontrolē digoksīna koncentrācija serumā un, ja nepieciešams, jāapsver iespēja samazināt digoksīna devu.
<i>Histamīna H₂receptoru antagonisti</i>		
- Ranitidīns (sahinavīrs/ritonavīrs) - Ranitidīns (nekombinēts sahinavīrs)	Mijiedarbība ar Invirase/ritonavīru nav pētīta. Sahinavīra AUC ↑ 67 %	Uzskata, ka šāds pieaugums nav klīniski nozīmīgs. Sahinavīra devas pielāgošana netiek ieteikta.
<i>HMG CoA reduktāzes inhibitori</i>		
Pravastatīns Fluvastatīns (sahinavīrs/ritonavīrs)	Mijiedarbība nav pētīta. Pravastatīna un fluvastatīna metabolisms nav atkarīgs no CYP3A4. Nevar izslēgt mijiedarbību, kas saistīta ar transporta olbaltumvielu ietekmi.	Mijiedarbība nav zināma. Ja alternatīva terapija nav pieejama, lietojiet, nodrošinot rūpīgu monitoringu (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Simvastatīns Lovastatīns (sahinavīrs/ritonavīrs)	Simvastatīns ↑↑ Lovastatīns ↑↑ Koncentrācija plazmā lielā mērā ir atkarīga no CYP3A4 metabolisma.	Paaugstināta simvastatīna un lovastatīna koncentrācija ir bijusi saistīta ar rabdomiolīzi. Šo zāļu lietošana kopā ar Invirase/ritonavīru ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Atorvastatīns (sahinavīrs/ritonavīrs)	Atorvastatīna metabolisms ir mazāk atkarīgs no CYP3A4.	Lietojot kopā ar Invirase/ritonavīru, jālieto mazākā iespējamā atorvastatīna deva un pacients rūpīgi jānovēro attiecībā uz miopātijas pazīmēm/simptomiem (muskuļu vājums, sāpes muskuļos, paaugstināts kreatīnkināzes līmenis plazmā, skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
<i>Imūnsupresanti</i>		
Takrolīms	Takrolīms ir CYP3A4 un P glikoproteīna substrāts. Paredzams, ka vienlaicīga takrolīma un sahinavīra/ritonavīra lietošana paaugstinās takrolīma līmeni plazmā. Takrolīms var izraisīt <i>torsades de pointes</i> .	Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
CiklosporīnsRapamicīns (sahinavīrs/ritonavīrs)	Lietojot vienlaikus ar Invirase/ritonavīru, var būt vairākkārt paaugstināta šo zāļu koncentrācija.	Ja šos imūnsupresantus lieto vienlaikus ar Invirase/ritonavīru, nepieciešams rūpīgs zāļu terapeitiskais monitorings.
<i>Ilgstošas darbības beta2-adrenoreceptoru agonisti</i>		
Salmeterols	Paredzams, ka vienlaicīga salmeterola un sahinavīra/ritonavīra lietošana var paaugstināt salmeterola koncentrāciju plazmā.	Kombinēta lietošana nav ieteicama, jo var palielināt ar salmeterola lietošanu saistīto kardiovaskulāro blakusparādību risku, tostarp QT intervāla pagarināšanos, paātrinātu sirdsdarbību un sinus tahikardiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<i>Narkotiski pretsāpju līdzekļi</i>		
Metadons, 60–120 mg dienā (sahinavīrs/ritonavīrs, 1000/100 mg divas reizes dienā)	Metadona AUC ↓19 % (90 % TI 9–29 %) Nevienam no 12 pacientiem neradās abstinences simptomi.	Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
<i>Perorālie kontraceptīvie līdzekļi</i>		
Etinilestradiols (sahinavīrs/ritonavīrs)	Lietojot vienlaikus ar Invirase/ritonavīru, var būt pazemināta etinilestradiola koncentrācija.	Ja vienlaikus lieto perorālos kontraceptīvos līdzekļus uz estrogēnu bāzes, jāizmanto alternatīvi vai papildu kontracepcijas līdzekļi (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<i>5. tipa fosfodiesterāzes (PDE5) inhibitori</i>		
-Sildenafilis (sahinavīrs/ritonavīrs) -Sildenafilis, 100 mg (vienas devas veidā) (nekombinēts sahinavīrs, 1200 mg trīs reizes dienā)	Mijiedarbība ar Invirase/ritonavīru nav pētīta. Sahinavīrs ↔ Sildenafilila C _{max} ↑ 140 % Sildenafilila AUC ↑ 210 % Sildenafilis ir CYP3A4 substrāts.	Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
Vardenafilis (sahinavīrs/ritonavīrs)	Lietojot vienlaikus ar Invirase/ritonavīru, var būt paaugstināta vardenafilila koncentrācija.	Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
Tadalafils (sahinavīrs/ritonavīrs)	Lietojot vienlaikus ar Invirase/ritonavīru, var būt paaugstināta tadalafila koncentrācija.	Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
Protonu sūkņa inhibitori		
Omeprazols, 40 mg dienā (sahinavīrs/ritonavīrs, 1000/100 mg divas reizes dienā)	Sahinavīra AUC ↑ 82 % (90 % TI 44–131 %) Sahinavīra C _{max} ↑ 75 % (90 % TI 38–123 %) Ritonavīrs ↔	Kombinācija nav ieteicama.
Citi protonu sūkņa inhibitori (sahinavīrs/ritonavīrs, 1000/100 mg divas reizes dienā)	Dati par Invirase/ritonavīra un citu protonu sūkņa inhibitoru vienlaicīgu lietošanu nav pieejami.	Kombinācija nav ieteicama.
Tirozīnkināzes inhibitori		
Visi tirozīnkināzes inhibitori ar QT intervāla pagarināšanās risku, piemēram, dasatinibis sunitinibis	Mijiedarbība ar Invirase/ritonavīru nav pētīta.	Kontrindicēti kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas sirds aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
Citi līdzekļi		
Melnā rudzu grauda alkaloīdi (piem., ergotamīns, dihidroergotamīns, ergonovīns un metilergonovīns) (sahinavīrs/ritonavīrs)	Invirase/ritonavīrs var pastiprināt melnā rudzu grauda alkaloīdu iedarbību un līdz ar to palielina akūtas melnā rudzu grauda toksicitātes iespējamību.	Invirase/ritonavīra un melnā rudzu grauda alkaloīdu vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
- Greipfrūtu sula (sahinavīrs/ritonavīrs)	Mijiedarbība ar Invirase/ritonavīru nav pētīta.	
- Greipfrūtu sula (vienas devas veidā) (nekombinēts sahinavīrs)	Sahinavīrs ↑ 50 % (normāla stipruma greipfrūtu sula) Sahinavīrs ↑ 100% (dubulta stipruma greipfrūtu sula)	Uzskata, ka šāds pieaugums nav klīniski nozīmīgs. Devas pielāgošana nav nepieciešama.
- Ķiploku kapsulas (sahinavīrs/ritonavīrs)	Mijiedarbība ar Invirase/ritonavīru nav pētīta.	
- Ķiploku kapsulas (deva aptuveni pielīdzināma divām 4 g ķiploku galviņām dienā) (nekombinēts sahinavīrs, 1200 mg trīs reizes dienā)	Sahinavīra AUC ↓ 51 % Sahinavīra C _{trough} ↓ 49 % (8 stundas pēc zāļu lietošanas) Sahinavīra C _{max} ↓ 54 %	Pacienti, kuri tiek ārstēti ar sahinavīru, nedrīkst lietot ķiploku kapsulas, jo pastāv risks, ka pazeminās viena vai vairāku antiretrovīrusu terapijas komponentu koncentrācija plazmā vai zūd viroloģiskā atbildes reakcija un var rasties rezistence.

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
Asinszāle (sahinavīrs/ritonavīrs)	Mijiedarbība ar Invirase/ritonavīru nav pētīta.	
Asinszāle (nekombinēts sahinavīrs)	Vienlaikus lietojot augu valsts līdzekļus no asinszāles (<i>Hypericum perforatum</i>), iespējama pazemināta nekombinētā sahinavīra koncentrācija plazmā. Cēlonis tam ir zāles metabolizējošo enzīmu un/vai transporta proteīnu indukcija, ko izraisa asinszāle.	Vienlaikus ar Invirase nedrīkst lietot augu valsts līdzekļus, kuru sastāvā ir asinszāle. Ja pacients jau lieto asinszāli, pārtraucot tās lietošanu, pārbaudiet vīrusu daudzumu un, ja iespējams, sahinavīra koncentrāciju. Pārtraucot lietot asinszāli, sahinavīra līmenis var paaugstināties, un var būt nepieciešama sahinavīra devas pielāgošana. Asinszāles inducējošā darbība var turpināties vismaz 2 nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas.
<i>Cita iespējamā mijiedarbība</i>		
<i>Zāles, kas ir CYP3A4 substrāti</i>		
Piem., dapsons, dizopiramīds, hinīns, fentanils un alfentanils	Lai gan specializēti pētījumi nav veikti, Invirase/ritonavīra lietošana vienlaikus ar zālēm, kas galvenokārt tiek metabolizētas ar CYP3A4 starpniecību, var paaugstināt šo zāļu koncentrāciju plazmā.	Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
<i>Zāles kuņģa-zarnu trakta traucējumu novēršanai</i>		
Metoklopramīds	Nav zināms, vai zāles, kas samazina gastrointestinālā tranzīta laiku, var pazemināt sahinavīra koncentrāciju plazmā.	
Cisaprīds (sahinavīrs/ritonavīrs)	Lai gan nav veikti specifiski pētījumi, Invirase/ritonavīra vienlaicīga lietošana ar zālēm, ko galvenokārt metabolizē CYP3A4, var palielināt šo zāļu koncentrāciju plazmā.	Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
Difemanils (sahinavīrs/ritonavīrs)		Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
<i>Vazodilatatori (perifērie)</i>		
Vinkamīns i.v.		Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Atšifrējums: ↓ samazināts, ↑ palielināts, ↔ bez izmaiņām, ↑↑ būtiski palielināts.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība: Eksperimentālos pētījumos ar dzīvniekiem nav konstatēta tieša vai netieša nelabvēlīga ietekme uz embriju vai augļa attīstību, grūtniecības gaitu un peri- un postnatālo attīstību. Klīniskā pieredze grūtniecēm ir nepietiekama. Grūtniecēm, kuras saņēmušas sahinavīru kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem, reti novērotas iedzimtas anomālijas, iedzimti defekti un citi traucējumi (bez iedzimtām anomālijām). Tomēr pieejamie dati ir nepietiekami un neliecina par specifisku risku nedzimušam bērnam. Sahinavīru grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja iespējamais guvums attaisno iespējamo risku auglim (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti: Nav pieejami dati laboratorijas dzīvniekiem vai cilvēkiem par sahinavīra izdalīšanos ar mātes pienu. Sahinavīra iespējamo nelabvēlīgo ietekmi uz zīdaini nevar novērtēt, un tādēļ pirms sahinavīra lietošanas zīdīšana ir jāpārtrauc. Lai izvairītos no HIV pārnesšanas, ar HIV inficētām sievietēm vispār nav ieteicams zīdīt bērnu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Invirase var būt neliela ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ārstēšanas laikā ar Invirase ziņots par reiboni, nogurumu un redzes traucējumiem. Nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

a. Drošuma īpašību kopsavilkums

Pieejams ierobežots daudzums datu no diviem klīniskiem pētījumiem, kuros 311 pacientiem pētīja sahinavīra mīksto kapsulu (1000 mg divreiz dienā) drošumu, lietojot kombinācijā ar mazu ritonavīra devu (100 mg divreiz dienā) vismaz 48 nedēļas.

Visbiežāk ziņotās blakusparādības, kurām ir vismaz iespējama saistība ar ritonavīra un sahinavīra kombinēto terapiju (t.i., nevēlamās blakusparādības) bija: slikta dūša, caureja, nespēks, vemšana, meteorisms un sāpes vēderā.

Smagākās (3. un 4. pakāpes) blakusparādības bija anēmija, cukura diabēts, caureja, slikta dūša, vemšana un nespēks.

Lai uzzinātu vairāk ieteikumu par devas pielāgošanu un informāciju par ar zāļu lietošanu saistītām ritonavīra un citu ar sahinavīru kombinācijā lietoto zāļu blakusparādībām, ārstam jāskatās katra šā līdzekļa zāļu apraksts.

b. Blakusparādību saraksts tabulas veidā

2. tabulā ir apkopotas blakusparādības, kas radās divos pivotālajos pētījumos, vismaz 48 nedēļas lietojot sahinavīra mīkstās kapsulas (1000 mg divreiz dienās) kombinācijā ar mazu ritonavīra devu (100 mg divreiz dienā). Norādītas ir arī būtiskās un nebūtiskās blakusparādības, kas minētas pēcreģistrācijas spontānos ziņojumos, kurām nevar izslēgt cēlonisku saistību ar sahinavīru.

Nevēlamās blakusparādības norādītas saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju. Sastopamības grupas saskaņā ar MedDRA klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

2. tabula: Blakusparādību un nozīmīgu laboratorisko noviržu sastopamība klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas laikā pieaugušiem pacientiem

Orgānu sistēma	Blakusparādības
Reakcijas sastopamības biežums	
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	
Ļoti bieži	Trombocītu skaita samazināšanās
Bieži	Anēmija, hemoglobīna līmeņa pazemināšanās, limfocītu skaita samazināšanās, leikocītu skaita samazināšanās
Retāk	Neitropēnija
<i>Acu bojājumi</i>	
Retāk	Redzes traucējumi
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	
Bieži	Paaugstināta jutība
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	
Ļoti bieži	Paaugstināts holesterīna līmenis asinīs, paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs
Bieži	Cukura diabēts, anoreksija, palielināta ēstgriba
Retāk	Samazināta ēstgriba
<i>Psihiskie traucējumi</i>	
Bieži	Samazināta dzimumtieksme, miega traucējumi
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
Bieži	Parestēzijas, perifēra neiropātija, reibonis, garšas sajūtas traucējumi, galvassāpes
Retāk	Miegainība, krampji
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	
Bieži	Disпноja
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
Ļoti bieži	Caureja, slikta dūša
Bieži	Vemšana, vēdera uzpūšanās, vēdersāpes, sāpes vēdera augšdaļā, aizcietējums, sausa mute, dispepsija, atraugas, meteorisms, sausas lūpas, mīksti izkārnījumi
Retāk	Pankreatīts
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>	
Ļoti bieži	Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis, paaugstināts zema blīvuma lipoproteīnu līmenis
Bieži	Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, paaugstināts amilāzes līmenis asinīs
Retāk	Hepatīts, dzelte
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	
Bieži	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs
Retāk	Nieru darbības traucējumi
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
Bieži	Alopēcija, sausa āda, ekzēma, lipoatrofija, nieze, izsitumi
Retāk	Stīvensa-Džonsona sindroms, bullozs dermatīts
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	
Bieži	Muskuļu spazmas
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	
Bieži	Astēnija, nespēks, palielināts taukaudu daudzums, vājums
Retāk	Ģlotādu čūlas

c. Atsevišķu blakusparādību apraksts

Vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Saņemti ziņojumi par pastiprinātu asiņošanu, tostarp spontānām ādas hematomām un hemartrozēm A un B tipa hemofīlijas slimniekiem, kuri ārstēti ar proteāzes inhibitoriem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietojot proteāzes inhibitorus, īpaši kombinācijā ar nukleozīdu analogiem, ziņots par palielinātu KFK līmeni, mialģiju, miozītu un rabdomiolīzi. Ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV-slimību vai pakļautiem ilgstošai kombinētas pretretrovīrusu terapijas ietekmei (CART). Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu kombinētas pretretrovīrusu terapijas (KPRT) sākšanas brīdī iespējama iekaisuma reakcija uz asimptomātiskām vai atlieku oportūnistiskām infekcijām. Par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā Graves slimība un autoimūns hepatīts) arī ir saņemti ziņojumi; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4 apakšpunktu).

d. Pediatriskā populācija

Pieejams ierobežots daudzums drošuma datu no bērniem veikta pētījuma (NV20911, n=18), kurā bērniem vecumā no 4 mēnešiem līdz 6 gadiem pētīja sahinavīra cieto kapsulu (50 mg/kg divreiz dienā, nepārsniedzot 1000 mg divreiz dienā) drošumu, lietojot kombinācijā ar mazu ritonavīra iekšķīgi lietojamā šķīduma devu (3 mg/kg divreiz dienā, ja ķermeņa masa ir no 5 līdz < 15 kg, 2,5 mg/kg divreiz dienā, ja ķermeņa masa ir no 15 līdz 40 kg, un 100 mg divreiz dienā, ja ķermeņa masa ir > 40 kg).

Četriem pacientiem pētījumā radās piecas blakusparādības, kuras uzskatīja par saistītām ar pētījumā veikto ārstēšanu. Šīs reakcijas bija vemšana (trīs pacientiem), sāpes vēderā (vienam pacientam) un caureja (vienam pacientam). Negaidītas blakusparādības šajā pētījumā nenovēroja.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ir maz pieredzes par sahinavīra pārdozēšanu. Ja viena paša sahinavīra akūta vai hroniska pārdozēšana neradīja lielas komplikācijas, tad kombinācijā ar citiem proteāzes inhibitoriem novēroti šādi pārdozēšanas simptomi un pazīmes: vispārējs vājums, nogurums, caureja, slikta dūša, vemšana, matu izkrišana, sausums mutē, hiponatriēmija, ķermeņa masas samazināšanās un ortostatiska hipotensija. Sahinavīra pārdozēšanai nav specifiska antidota. Sahinavīra pārdozēšanas ārstēšanai jāietver vispārēji atbalstoši pasākumi, arī vitālas funkcijas un EKG kontrole un pacientu klīniskā stāvokļa novērošana. Ja tas indicēts, jāveic turpmākas uzsūkšanās novērošana. Tā kā sahinavīrs stipri saistās ar olbaltumiem, maz ticams, ka ar dialīzes palīdzību varētu izvadīt nozīmīgu aktīvās vielas daudzumu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzeklis, ATĶ kods: J05A E01.

Darbības mehānisms: HIV proteāze ir svarīgs vīrusu enzīms, kas nepieciešams specifiskai vīrusa *gag* un *gag-pol* poliproteīnu šķelšanai. Sahinavīrs selektīvi inhibē HIV proteāzi, tādējādi novēršot infekciozu nobriedušu vīrusu daļiņu veidošanos.

QT un PR intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā: Invirase/ritonavīra terapeitisko (1000/100 mg divas reizes dienā) un supraterapeitisko (1500/100 mg divas reizes dienā) devu ietekme uz QT intervālu tika vērtēta četrvirzienu krustota dubultmaskēta, ar placebo un aktīvo vielu (400 mg moksifloksacīna) kontrolētā pētījumā ar veseliem 18 - 55 gadus veciem vīriešu un sieviešu dzimuma brīvprātīgajiem (n = 59). Devu lietošanas 3. dienā tika veikti 20 stundas ilgi EKG mērījumi. 3. diena kā laika atskaites punkts tika izvēlēta tādēļ, ka iepriekš veiktā 14 dienas ilgā atkārtotu devu farmakokinētikas pētījuma laikā šajā dienā tika novērota visspēcīgākā farmakokinētiskā iedarbība. 3. dienā pēc terapeitisko un supraterapeitisko devu lietošanas vidējā C_{max} vērtība bija attiecīgi aptuveni 3 un 4 reizes lielāka par vidējo C_{max} vērtību, kas līdzsvara koncentrācijas apstākļos novērota pēc terapeitisko devu lietošanas pacientiem ar HIV. 3. dienā augšējais vienusējais 95% ticamības intervāls maksimālajai vidējai pirmsdevas, pēc pētījuma sākuma standartizētai QTcS starpībai (pētījuma specifiskais, pēc sirdsdarbības ātruma standartizētais QT) starp aktīvās vielas un placebo lietotāju grupu abām Invirase un ritonavīra kombinācijas terapijas grupām bija > 10 ms (rezultātus skatīt 3. tabulā). Lai gan Invirase/ritonavīra supraterapeitiskajai devai bija raksturīga lielāka ietekme uz QT intervālu nekā Invirase/ritonavīra terapeitiskajai devai, nav droši, ka abu devu gadījumā tika novērota maksimālā ietekme. Terapeitiskās un supraterapeitiskās devas grupās attiecīgi 11% un 18% pacientu QTcS bija starp 450 un 480 ms. Pētījuma laikā netika novērota ne QT intervāla pagarināšanās > 500 ms, ne *torsades de pointes* (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

3. tabula. Veselu brīvprātīgo maksimālā vidējā QTcSas[†] (ms) pētījuma 3. dienā terapeitiskas Invirase/ritonavīra devas, supraterapeitiskas Invirase/ritonavīra devas un aktīvās kontroles moksifloksacīna grupā pētījumā *Thorough QT* (TQT)

Terapijas grupa	Laiks pēc devas	Vidējais QTcSas	Standartklūda	QTcSas augšējais 95%TI
Invirase/ritonavīrs pa 1000/100 mg divas reizes dienā	12 stundas	18,86	1,91	22,01
Invirase/ritonavīrs pa 1500/100 mg divas reizes dienā	20 stundas	30,22	1,91	33,36
Moksifloksacīns [^]	4 stundas	12,18	1,93	15,36

[†] Pirmsdevas, pēc pētījuma sākuma koriģētā QTcS atvasinātā starpība starp aktīvās terapijas un placebo grupu

[^] 400 mg tika lietoti tikai pētījuma 3. dienā

Piezīme: QTcS šajā pētījumā bija $QT/RR^{0,319}$ vīriešiem un $QT/RR^{0,337}$ sievietēm, kas līdzinās *Fridericia* korekcijai ($QTcF=QT/RR^{0,333}$).

Šajā pētījumā 3. dienā tika novērots arī PR intervāls > 200 ms 40% un 47% pētījuma dalībnieku, kuri Invirase/ritonavīru lietoja attiecīgi pa 1000/100 mg divas reizes dienā un 1500/100 mg divas reizes dienā. PR intervāls > 200 ms tika novērots 3% pētījuma dalībnieku aktīvās kontroles (moksifloksacīna) grupā un 5% placebo lietotāju. Maksimālā vidējā PR intervāla pārmaiņa, salīdzinot ar tā vērtību pirms devas lietošanas pētījuma sākumā, bija 25 ms un 34 ms attiecīgi abās Invirase un ritonavīra kombinācijas grupās – pa 1000/100 mg divas reizes dienā un pa 1500/100 mg divas reizes dienā (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Ģīboņu/stāvokļa pirms ģīboņa sastopamība bija lielāka par paredzēto un biežāk tika novērota sahinavīra terapijas laikā (11 no 13 pacientiem). Šī pētījuma, kurā piedalījās veseli brīvprātīgie, atrades par Invirase/ritonavīra lietošanu ar HIV inficētiem pacientiem klīniskā nozīme nav skaidra, bet jāizvairās no Invirase/ritonavīra devu, kas pārsniedz 1000/100 mg divreiz dienā lietošanas.

Ārstēšanas uzsākšanas ietekmi uz QTc intervālu, FK un vīrusu slodzi, pirmajās 7 ārstēšanas dienās izmantojot shēmu ar Invirase/ritonavīra lietošanu 500/100 mg devās divreiz dienā kombinācijā ar diviem NRTI, bet pēc tam turpmākās 7 dienas lietojot Invirase/ritonavīru 1000/100 mg devās divreiz dienā kombinācijā ar diviem NRTI, vērtēja nemaskētā, 2 nedēļas ilgā novērošanas pētījumā, kurā piedalījās 23 ar HIV-1 inficēti, iepriekš neārstēti pacienti, kuriem tiek uzsākta terapija ar Invirase/ritonavīru. EKG un FK mērījumus veica 3., 4., 7., 10. un 14. Invirase/ritonavīra modificētās terapijas dienā. Primārais mainīgais pētījumā bija maksimālās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vidējo QTcF vērtību pirms zāļu lietošanas ($\Delta QTcF_{dense}$). Modificētā Invirase/ritonavīra shēma samazināja vidējo maksimālo $\Delta QTcF_{dense}$ vērtību pirmajā ārstēšanas nedēļā salīdzinājumā ar to pašu vērtību veseliem brīvprātīgajiem, kuri saņēma standarta Invirase/ritonavīra shēmu pētījumā TQT, 3. dienā (4. tabula), pamatojoties uz krustenisku pētījuma salīdzinājumu atšķirīgā populācijā. Tikai diviem no 21 pacienta (9 %) visās pētījuma dienās maksimālās QTcF izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vidējo pirms zāļu lietošanas pēc modificētās Invirase/ritonavīra shēmas lietošanas iepriekš neārstētu, ar HIV-1 inficētu pacientu populācijā bija ≥ 30 ms, un maksimālās vidējās izmaiņas visās pētījuma dienās salīdzinājumā ar sākotnējo vidējo QTcF vērtību pirms zāļu lietošanas bija < 10 ms. Pamatojoties uz krustenisku pētījuma salīdzinājumu ar citu populāciju, šie rezultāti liecina, ka modificētā Invirase/ritonavīra lietošanas shēma mazina QTc dispozīciju (4. tabula). Tādu pacientu īpatsvars šajā pētījumā, kuriem ziņotais PR intervāla pagarinājums bija > 200 ms, bija no 3/22 (14%) (3. dienā) līdz 8/21 (38%) (14. dienā).

Pēc modificētās Invirase/ritonavīra shēmas sahinavīra ekspozīcija pirmajā nedēļā sasniedza maksimumu 3. dienā un samazinājās līdz minimumam 7. dienā ar ritonavīra indukcijas efektu, bet 14. dienas sahinavīra FK raksturlielumi (pēc pilnu Invirase/ritonavīra devu lietošanas otrajā nedēļā) tuvinājās vēsturiski noteiktajām sahinavīra līdzsvara fāzes vidējām vērtībām ar HIV-1 inficētiem pacientiem (9. tabula). Vidējā Invirase C_{max} vērtība ar HIV-1 inficētiem pacientiem modificētās Invirase/ritonavīra shēmas gadījumā pētījuma dienās bija aptuveni par 53–83 % mazāka nekā veseliem brīvprātīgajiem konstatētā C_{max} pētījumā TQT 3. dienā. Visiem iepriekš neārstētajiem pacientiem, kuri saņēma modificēto Invirase/ritonavīra shēmu divu nedēļu ārstēšanas periodā, novērots pastāvīgs HIV-RNS daudzuma samazinājums, kas liecina par HIV vīrusa nomākumu pētījuma laikā. Modificētās shēmas efektivitāte ilgtermiņā nav vērtēta.

4. tabula. Kopsavilkums par elektrokardiogrammas raksturlielumiem pēc modificētās Invirase/ritonavīra shēmas lietošanas iepriekš neārstētiem pacientiem ar HIV-1 infekciju, kuriem tiek uzsākta ārstēšana ar Invirase/ritonavīru

Raksturlielums	3. diena 500/100 mg (n=22)	4. diena 500/100 mg (n=21)	7. diena 500/100 mg (n=21)	10. diena 1000/100 mg (n=21)	14. diena 1000/100 mg (n=21)	Pētījums TQT 3. diena* (n=57)
Vidējā maksimālā $\Delta QTcF_{dense}$ vērtība, 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
Pacienti, kuriem maksimālā $\Delta QTcF_{dense}$ vērtība bija ≥ 30 ms (%)	0	0	0	2/21 (9%)	0	29/57 (51%)

*Vēsturiskie dati no *Thorough QT* pētījuma ar veseliem brīvprātīgajiem.

Pretvīrusu darbība in vitro: Sahinavīrs demonstrē pretvīrusu darbību pret virkni HIV-1 laboratorijas celmu un klīnisku izolātu ar tipiskiem EC₅₀ un EC₉₀ lielumiem attiecīgi 1 – 10 nM un 5 – 50 nM robežās, bez redzamas atšķirības starp B apakštipu un ne-B veidu. Atbilstošam serumam (50% cilvēka serums) pielāgota EC₅₀ ir 25 – 250 nM robežās. HIV-2 klīniski izolāti demonstrē EC₅₀ vērtības 0,3 – 2,4 nM robežās.

Rezistence

Pretvīrusu aktivitāte atbilstoši sākotnējam genotipam un fenotipam:

Genotipiskas un fenotipiskas klīniskas izlases, kas paredz ar sahinavīru kopā lietota ritonavīra klīnisku efektivitāti, ir iegūtas no RESIST 1 un 2 klīniskiem pētījumu retrospektīvām analīzēm un lielas slimnīcu grupas analīzēm (*Marcelin et al 2007*).

Sākotnējais sahinavīra fenotips (jutības pārmaiņas attiecībā uz atsauci, PhenoSense Assay) bija viroloģiska iznākuma prognostisks faktors. Pirmoreiz tika novērots, ka viroloģiska atbildes reakcija samazinās, kad kopējā nobīde pārsniedza 2,3 reizes; bet viroloģiska uzlabošanās netika novērota, ja kopējā nobīde pārsniedza 12 reizes.

Marcelin et al (2007) identificēja deviņus proteāzes kodonus (L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M), kas bija saistīti ar samazinātu viroloģisku atbildes reakciju pret sahinavīru/ritonavīru (1000/100 mg divreiz dienā) 138 ar sahinavīru neārstētiem pacientiem. 3 vai vairāk mutāciju klātbūtne bija saistīta ar samazinātu atbildes reakciju pret sahinavīru/ritonavīru. **Saistība starp** šo ar rezistenci pret sahinavīru saistīto mutāciju skaitu un viroloģisku atbildes reakciju tika apstiprināta neatkarīgā klīniskā pētījumā (RESIST 1 un 2), kurā bija iekļauta vairāk ārstēta pacientu grupa, no kuriem 54% iepriekš bija saņēmuši sahinavīru (p=0,0133, skatīt 5. tabulu). Mutācija G48V, kas iepriekš bija identificēta *in vitro* kā sahinavīra signatūras mutācija, sākotnēji tika konstatēta vīrusiem no trim pacientiem, un nevienam no viņiem nenovēroja atbildes reakciju uz ārstēšanu.

5. tabula. Viroloģiska atbildes reakcija pret sahinavīru/ritonavīru, kas stratificēta atbilstoši sākotnējam ar rezistenci pret sahinavīru saistīto mutāciju skaitam

Ar sahinavīru saistītu rezistences mutāciju skaits sākumā*	<i>Marcelin et al (2007)</i> ar SQV neārstēti pacienti		RESIST 1 & 2 ar SQV neārstēti/ārstēti pacienti	
	N=138	Sākotnējā HIV-1 RNS līmeņa plazmā pārmaiņas 12. – 20. nedēļā	N=114	Sākotnējā HIV-1 RNS līmeņa plazmā pārmaiņas 4. nedēļā
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

* Sahinavīra mutāciju skalas mutācijas: L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M

Klīniski rezultāti pētījumos, kuros piedalās neārstēti un ārstēti pacienti

MaxCmin1 pētījumā vairāk nekā 300 indivīdiem (gan iepriekš neārstētiem, gan ārstētiem ar proteāzes inhibitoriem pacientiem) tika pētīta drošība un efektivitāte, lietojot 1000 mg sahinavīra mīksto kapsulu un 100 mg ritonavīra divas reizes dienā kombinācijā ar diviem NRTI/nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NNRTI), salīdzinot ar 800 mg indinavīra un 100 mg ritonavīra lietošanu

divas reizes dienā kombinācijā ar diviem NRTI/NNRTI. Sahinavīra un ritonavīra kombinācijai bija lielāka virusoloģiskā aktivitāte, salīdzinot ar indinavīra un ritonavīra grupu, ja izslēgšana no ordinētās terapijas grupas tika uzskatīta par virusoloģisku neveiksmi.

MaxCmin2 pētījumā 324 indivīdiem (gan iepriekš neārstētiem, gan ārstētiem ar proteāzes inhibitoriem pacientiem) tika pētīta drošība un efektivitāte, lietojot 1000 mg sahinavīra mīksto kapsulu un 100 mg ritonavīra divas reizes dienā kombinācijā ar diviem NRTI/NNRTI, salīdzinot ar 400 mg lopinavīra un 100 mg ritonavīra lietošanu divas reizes dienā kombinācijā ar diviem NRTI/NNRTI.

Lopinavīra/ritonavīra grupā neviens indivīds nebija lietojis lopinavīru pirms nejausinātās iekļaušanas pētījumā, turpretim sahinavīra/ritonavīra grupā 16 indivīdi iepriekš bija lietojuši sahinavīru.

6. tabula: Pacientu demogrāfiskie raksturlielumi MaxCmin1 un MaxCmin2[†]

	MaxCmin1		MaxCmin2	
	SQV/r N=148	IDV/r N=158	SQV/r N=161	LPV/r N=163
Dzimums Vīrietis	82 %	74 %	81 %	76 %
Rase (Baltā/Melnā/Āzijas) %	86/9/1	82/12/4	75/19/1	74/19/2
Vidējais vecums gados	39	40	40	40
CDC C kategorija (%)	32 %	28 %	32 %	31 %
Iepriekš pretretrovīrusu terapiju nesaņēmuši (%)	28 %	22 %	31 %	34 %
PI nesaņēmuši (%)	41 %	38 %	48 %	48 %
Vidēji sākuma HIV-1 RNS, log ₁₀ kopijas/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)
Vidējais sākuma CD4 ⁺ šūnu skaits, šūnas/mm ³ (IQR)	272 (135-420)	280 (139-453)	241 (86-400)	239 (95-420)

[†] dati no klīniskā pētījuma ziņojuma

7. tabula: Iznākums 48. nedēļā MaxCmin1 un MaxCmin2[†]

Iznākumi	MaxCmin1		MaxCmin2	
	SQV/r	IDV/r	SQV/r	LPV/r
Sākta nozīmētā ārstēšana, n (%)	148 (94 %)	158 (99 %)	161 (94 %)	163 (98 %)
Pārtraukta nozīmētā ārstēšana, n (%)	40 (27 %)	64 (41 %)	48 (30 %)	23 (14 %)
Viroloģiska neveiksme ITT*#	36/148 (24 %)	41/158 (26 %)	53/161 (33 %)	29/163 (18 %)
	P=0,76		P=0,002	
Proporcija ar VS < 50 kopijas/ml 48. nedēļā, ITT/e [#]	97/144 (67 %)	106/154 (69 %)	90/158 (57 %)	106/162 (65 %)
	P > 0,05 [‡]		P=0,12	
Proporcija ar VS < 50 kopijas /ml 48. nedēļā, Saņem ārstēšanu	82/104 (79 %)	73/93 (78 %)	84/113 (74 %)	97/138 (70 %)
	P > 0,05 [‡]		P=0,48	
Vidējā CD4 šūnu skaita palielināšanās 48. nedēļā (šūnas/mm ³)	85	73	110	106

* Abiem pētījumiem: Pacienti, kuri iekļauti pētījumā ar VS < 200 kopijas/ml, VF definēta kā ≥ 200 kopijas/ml. MaxCmin1: Tiem, kuri iekļauti pētījumā ar VS ≥ 200 kopijas/ml, VF definēta kā jebkura palielināšanās $\geq 0,5$ logs un/vai VS ≥ 50 000 kopijas/ml 4. nedēļā, ≥ 5000 kopijas/ml 12. nedēļā vai ≥ 200 kopijas/ml 24. nedēļā, vai vēlāk. MaxCmin2: jebkura palielināšanās $\geq 0,5$ log specifiskā apmeklējumā; $\leq 0,5$ log samazināšanās, ja VS ≥ 200 kopijas/ml 4. nedēļā; $\leq 1,0$ log samazināšanās, salīdzinot ar sākumu, ja VS ≥ 200 kopijas/ml 12. nedēļā; un VS ≥ 200 kopijas/ml 24. nedēļā.

ITT/e = nodoms ārstēt/ārstēts

† dati no klīniskā pētījuma ziņojuma

‡ dati no MaxCmin1 publikācijas

Ar bērniem veikto klīnisko pētījumu rezultāti

Sahinavīra farmakokinētika, lietošanas drošība un aktivitāte tika vērtēta nemaskētā, daudzcentru pētījumā ar 18 bērniem vecumā no četriem mēnešiem līdz sešiem gadiem. Šī pētījuma laikā sahinavīrs (no 50 mg/kg divas reizes dienā līdz pieaugušo devai jeb 1000 mg divas reizes dienā) tika lietots kombinācijā ar ritonavīra perorālo šķīdumu (kopā ar ≥ 2 ARV terapijas pamatlīdzekļiem pa 3 mg/kg divas reizes dienā bērniem ar ķermeņa masu 5 līdz <15 kg, pa 2,5 mg/kg divas reizes dienā bērniem ar ķermeņa masu 15 - 40 kg un pa 100 mg divas reizes dienā bērniem ar ķermeņa masu > 40 kg). Šie zīdaiņi un mazbērni tika sadalīti divās grupās: "A" jeb mazākā vecuma grupā bija bērni vecumā no četriem mēnešiem līdz diviem gadiem (n = 5), bet "B" jeb lielākā vecuma grupā bija bērni vecumā no diviem līdz sešiem gadiem (n = 13).

Lielākā vecuma grupā pacientu skaits, kuriem vīrusu slodze 48. nedēļā bija < 400 kopijas/ml, bija 11 no 13. Pacientu skaits ar vīrusus slodzi < 50 kopijas/ml tajā pašā periodā bija 9 no 13. CD4 limfocītu skaits, kas izteikts kā vidējā procentuālā CD4 limfocītu daudzuma palielināšanās par vidēji 2,97 % šī pašā 48 nedēļas ilgā perioda laikā. Pētījums bija pārāk mazs, lai varētu izdarīt secinājumus par klīnisko ieguvumu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Sahinavīru gandrīz pilnībā metabolizē CYP3A4. Ritonavīrs nomāc sahinavīra metabolismu, tādējādi palielinot ("pabalstot") sahinavīra līmeni plazmā.

Uzsūkšanās: HIV inficētiem pieaugušiem pacientiem Invirase kombinācijā ar ritonavīru pa 1000/100 mg divreiz dienā 24 stundu laikā rada sahinavīra sistēmisku ietekmi, kas ir līdzīga tai, kāda

sasniegta ar sahinavīra mīkstajām kapsulām pa 1200 mg trīsreiz dienā, vai lielāka par to (skat. 8. tabulu). Ilgstošas ārstēšanas laikā sahinavīra farmakokinētika ir stabila.

8. tabula: Sahinavīra vidējais (% svārstību koeficients (SK)) AUC, C_{max} un C_{min} pacientiem pēc vairāku Invirase, sahinavīra mīksto kapsulu, Invirase/ritonavīra un sahinavīra mīksto kapsulu/ritonavīra devu lietošanas

Ārstēšana	N	AUC _τ (ng·h/ml)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/ml) [†]	C _{max} (ng/ml)	C _{min} (ng/ml)
Invirase (cietā kapsula) 600 mg trīsreiz dienā	10	866 (62)	2598	197 (75)	75 (82)
Sahinavīra mīkstās kapsulas 1200 mg trīsreiz dienā	31	7249 (85)	21747	2181 (74)	216 (84)
Invirase (tabletes) 1000 mg divreiz dienā + ritonavīrs 100 mg divreiz dienā* (tukšā dūšā)	22	10320 (2530-30327)	20640	1509 (355- 4101)	313 (70- 1725) ^{††}
Invirase (tabletes) 1000 mg divreiz dienā + ritonavīrs 100 mg divreiz dienā* (ēdienreize ar augstu tauku saturu)	22	34926 (11826-105992)	69852	5208 (1536- 14369)	1179 (334- 5176) ^{††}

τ = devu lietošanas starplaiks, t. i., 8 stundas, lietojot preparātu trīsreiz dienā, un 12 stundas, lietojot preparātu divreiz dienā.

C_{min} = dozēšanas starplaika beigās konstatētā koncentrācija plazmā.

* norādīti ģeometriski vidējie rezultāti (min – max)

[†] iegūts no lietošanas shēmas pa trīs vai divām reizēm dienā

^{††} C_{min} vērtības

8 veseliem brīvprātīgiem, kuri saņēma vienreizēju 600 mg Invirase devu (3 x 200 mg cietās kapsulas) pēc sārtīgām brokastīm, absolūtā biopieejamība bija vidēji 4 % (SK 73 % robežas: 1 – 9 %).

Domājams, ka mazo bioloģisko pieejamību izraisa vienlaikus nepilnīga uzsūkšanās un plašs pirmā loka metabolisms. Kuņģa pH līmenim pierādīta tikai neliela loma stipri palielinātai biopieejamībai, ko konstatē pēc lietošanas kopā ar ēdienu. Sahinavīra absolūta biopieejamība pēc vienlaikus lietošanas ar ritonavīru cilvēkiem nav noskaidrota.

Kombinācijā ar ritonavīru Invirase cieto kapsulu un apvalkoto tablešu bioekvivalence ir pierādīta pēc ēšanas.

Iepriekš neārstētiem pacientiem terapija tiek uzskatīta par efektīvu, ja C_{min} ir apm. 50 ng/ml un AUC₀₋₂₄ ir apm. 20 000 ng·h/ml. Iepriekš ārstētiem pacientiem terapija tiek uzskatīta par efektīvu, ja C_{min} ir apm. 100 ng/ml un AUC₀₋₂₄ ir apm. 20 000 ng·h/ml.

Iepriekš neārstētiem, ar HIV-1 inficētiem pacientiem, kuriem tiek uzsākta ārstēšana ar Invirase/ritonavīru, izmantojot modificēto Invirase/ritonavīra shēmu, kas paredz Invirase 500 mg lietošanu divas reizes dienā kopā ar ritonavīru 100 mg devā divas reizes dienā pirmajās 7 ārstēšanas dienās, pēc tam turpmākajās 7 dienās palielinot devas līdz Invirase 1000 mg divas reizes dienā kopā ar ritonavīru devā 100 mg divas reizes dienā, sahinavīra sistēmiskā ekspozīcija kopumā bija līdzīga vai pārsniedza vēsturiski noteiktās līdzsvara fāzes vērtības ar standarta Invirase/ritonavīra terapiju devās 1000 mg/100 mg divreiz dienā visās pētījuma dienās (skatīt 9. un 8. tabulu).

9. tabula. Kopsavilkums par vidējiem (CV%) FK raksturlielumiem pēc modificētās Invirase/ritonavīra shēmas lietošanas iepriekš neārstētiem pacientiem ar HIV-1 infekciju, kuriem tiek uzsākta ārstēšana ar Invirase/ritonavīru

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

In vitro pētījumos pierādīts, ka sahinavīrs ir P-glikoproteīna (P-gp) substrāts.

Ēdiena ietekme: Šķērsgriezuma pētījumā ar 22 HIV inficētiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar Invirase/ritonavīru pa 1000 mg/100 mg divas reizes dienā un saņēma trīs secīgas devas tukšā dūšā vai pēc augstas kalorāžas maltītes ar augstu tauku saturu, daudz kalorijām (46 g tauku, 1091 kcal), sahinavīra AUC₀₋₁₂ C_{max} un C_{min} vērtības tukšā dūšā bija par apmēram 70 % zemākas nekā pēc maltītes ar augstu tauku saturu. Visi pacienti, izņemot vienu, sasniedza sahinavīra C_{min} virs terapeitiskā sliekšņa (100 ng/ml) tukšā dūšā. Nebija klīniski nozīmīgas ritonavīra farmakokinētisko īpašību atšķirības to lietojot tukšā dūšā vai pēc maltītes, bet ritonavīra C_{min} (vidējais ģeometriskais lielums 245 pret 348 ng/ml) bija zemāks tukšā dūšā, salīdzinot ar lietošanu kopā ar ēdienu. Invirase/ritonavīrs jālieto ēdienreizes laikā vai pēc tās.

Izplatība pieaugušajiem: Sahinavīrs plaši izplatās audos. Vidējais līdzsvara sadales tilpums pēc 12 mg sahinavīra intravenozas ievades bija 700 l (SK 39 %). Pierādīts, ka aptuveni 97 % sahinavīra saistās ar plazmas olbaltumiem līdz 30 µg/ml. Diviem pacientiem, kuri saņēma 600 mg Invirase trīsreiz dienā, sahinavīra koncentrācija cerebrospinalajā šķidrumā bija neliela, salīdzinot ar koncentrāciju atbilstošos plazmas paraugos.

Biotransformācija un eliminācija pieaugušajiem: In vitro pētījumos, izmantojot cilvēka aknu mikrosomas, pierādīts, ka sahinavīra metabolismu nodrošina citohroms P450 ar specifisku izoenzīmu CYP3A4, kas veic vairāk nekā 90 % metabolisma aknās. Ņemot vērā in vitro pētījumu rezultātus, sahinavīrs tiek ātri metabolizēts par mono-un dihidroksilētiem neaktīviem savienojumiem. Masas līdzsvara pētījumā, izmantojot 600 mg 14C-sahinavīra (n = 8), 4 dienas pēc devas ieņemšanas izkārnījumos un urīnā konstatēja attiecīgi 88 % un 1 % perorāli lietotās radioaktivitātes. Papildus tam četriem indivīdiem, kuriem tika intravenozi ievadīti 10,5 mg 14C-sahinavīra, 4 dienas pēc devas ievadīšanas izkārnījumos un urīnā konstatēja attiecīgi 81 % un 3 % intravenozi lietotās radioaktivitātes. 13 % sahinavīra pēc perorālas lietošanas plazmā cirkulēja nemainītā veidā, atlikusī daļa - metabolītu veidā. Pēc intravenozas ievades 66 % sahinavīra cirkulēja nemainītā veidā un atlikusī daļa - metabolītu veidā, kas liecina, ka sahinavīrs tiek pakļauts plašam pirmā loka metabolismam. In vitro eksperimentos pierādīja, ka sahinavīra metabolisms aknās kļūst piesātināts par 2 µg/ml lielākā koncentrācijā.

Sahinavīra sistēmiskais klīrens bija augsts - 1,14 l/h/kg (SK 12 %), kas ir nedaudz lielāks par plazmas plūsmu aknās un nemainīgs pēc 6 mg, 36 mg un 72 mg intravenozas ievades, sahinavīra vidējais saglabāšanās laiks bija 7 stundas (n = 8).

Īpašas pacientu grupas

Dzimuma ietekme pēc ārstēšanas ar Invirase/ritonavīru: Atšķirības starp dzimumiem novēroja sievietēm, kurām konstatēja augstāku sahinavīra ietekmi nekā vīriešiem (AUC vidēji 56 % augstāka un C_{max} vidēji 26 % augstāka) bioekvivalences pētījumā, salīdzinot Invirase 500 mg apvalkotās tabletes ar Invirase 200 mg cietajām kapsulām kombinācijā ar ritonavīru. Neieguva pierādījumus, lai ar vecumu un ķermeņa masu izskaidrotu atšķirības starp dzimumiem šajā pētījumā. Lietojot apstiprinātās dozēšanas shēmas, nekonstatēja klīniski nozīmīgas drošības īpašību un efektivitātes atšķirības starp vīriešiem un sievietēm.

Pacienti, kuriem ir aknu funkciju traucējumi: Aknu funkciju pavājināšanās efekts tika pētīts saquinavir/ritonavir nepārtauktā farmakokinētikas režīmā (lietojot 1000 mg/100 mg divas reizes dienā 14 dienas) 7 HIV-inficētiem pacientiem, kuriem bija vidēji smagi aknu funkciju traucējumi (Child Pugh B skalā no 7 līdz 9 punktiem). Pētījumā tika iekļauta arī kontroles grupa - 7 HIV-inficēti pacienti, kuri bija atbilstoša vecuma, dzimuma, ar tādu pašu svaru un tabakas lietošanas ieradumiem, kuriem aknu funkcijas bija normālas. HIV-inficētiem pacientiem, kuriem bija vidēji smagi aknu funkciju traucējumi saquinavir AUC₀₋₁₂ un C_{max} vidējā aritmētiskā vērtība (iekavās izmaiņu % koeficients) attiecīgi bija 24,3 (102%) µg·hr/ml un 3.6 (83%) µg/ml. Atbilstoši šie mērījumi kontroles grupā bija 28,5 (71%) µg·hr/ml un 4.3 (68%) µg/ml. Vidējā ģeometriskā attiecība (pacientu, kuriem ir aknu funkciju traucējumi, farmakokinētisko rādītāju attiecība pret pacientiem, kuriem aknu funkcijas ir normālas) (90% ticamības intervāls) bija 0,7 (0,3 līdz 1,6) abiem rādītājiem AUC₀₋₁₂ and C_{max}, kas ierosina farmakokinētiskās iedarbības samazināšanos apmēram par 30% pacientiem, kuriem bija vidēji smagi aknu funkciju traucējumi. Rezultātus pamato kopējā ar proteīniem saistītās un nesaistītās vielas koncentrācija. Nesaistītās vielas koncentrācija līdzsvara apstākļos nav vērtēta. Pamatojoties uz ierobežotiem datiem, šķiet, ka pacientiem ar vidēji smagiem aknu funkciju traucējumiem devas korekcija nav nepieciešama. Tā kā šajā populācijā ir lielākas individuālās iedarbības atšķirības, ieteicams rūpīgi kontrolēt lietošanas drošību (tostarp arī sirds aritmijas pazīmes) un viroloģisko atbildreakciju (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Pediatrikie pacienti: informācija par farmakokinētiku līdzsvara apstākļos ar HIV inficētu bērnu vecuma pacientu organismā ir iegūta pētījumā NV20911. Šajā pētījumā pieci pacienti bija jaunāki par diviem gadiem, bet 13 pacienti bija divus līdz sešus gadus veci. Šie pacienti saņēma pa 50 mg/kg sahinavīra divas reizes dienā (ne vairāk par 1000 mg divas reizes dienā) kombinācijā ar 3 mg/kg ritonavīra (pacienti ar ķermeņa masu robežās no 5 līdz < 15 kg) vai 2,5 mg/kg ritonavīra (pacienti ar ķermeņa masu robežās no 15 līdz < 40 kg) (ne vairāk par 100 mg divas reizes dienā). Sešpadsmit no 18 bērniem nevarēja norīt Invirase cietās kapsulas un saņēma zāles, atverot kapsulas un sajaucot saturu ar dažādām nesējvielām. Farmakokinētiskās iedarbības parametri norādīti lielākā vecuma grupai ir norādīti tālāk 10. tabulā. Mazākā vecuma grupas dati nav parādīti, jo tie ir ierobežoti nelielā grupas lieluma dēļ.

10. tabula. Sahinavīra farmakokinētikas parametri līdzsvara apstākļos ar HIV inficētu bērnu vecuma pacientu organismā

			Sahinavīra farmakokinētikas parametru vidējās vērtības ± standartnovirze (% CV)*		
Pētījums	Vecuma grupa (gadi)	N	AUC _{0-12h} (ng·h/ml)	C _{min} (ng/ml)	C _{max} (ng/ml)
NV20911	2 - < 6	13	38 000 ± 18 100 (48 %)	1860 ± 1060 (57 %)	5570 ± 2780 (50 %)

* Visi parametri normalizēti atbilstoši 50 mg/kg devai

Ar bērniem veiktajos pētījumos sahinavīra kopējā iedarbība līdzsvara stāvoklī bija daudz lielāka nekā vēsturiskie dati pieaugušajiem, kad tika novērota no devas un kopējās iedarbības atkarīga QTc un PR pagarināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Akūtā un hroniskā toksicitāte: Perorālos akūtās un hroniskās toksicitātes pētījumos ar pelēm, žurkām, suņiem un mērķaķiem sahinavīra panesamība bija laba.

Mutagēnēze: Mutagenitātes un genotoksicitātes pētījumos (atbilstoši) ar un bez metaboliskas aktivācijas pierādīts, ka sahinavīram nepiemīt mutagēna iedarbība *in vitro* ne baktēriju (Eimsa testā),

ne zīdītāju šūnās (Ķīnas kāmju plaušu V79/HPRT testā). Sahinavīrs neierosina hromosomu bojājumu *in vivo* peles kodoliņu testā vai *in vitro* cilvēka perifēro asiņu limfocītos, kā arī neierosina primāru DNS bojājumu *in vitro* neplānotas DNS sintēzes testā.

Kancerogēnēze: Pēc sahinavīra mesilāta lietošanas 96-104 nedēļas žurkām un pelēm kancerogēnisku iedarbību nekonstatēja. Žurkām (maksimālā deva 1000 mg/kg dienā) un pelēm (maksimālā deva 2500 mg/kg dienā) preparāta līmenis plazmā bija mazāks nekā paredzamais preparāta līmenis plazmā cilvēkam, lietojot ar ritonavīru papildināta Invirase ieteikto klīnisko devu.

Reproduktīvā toksicitāte: Ja preparāta līmenis plazmā bija mazāks nekā cilvēkam, lietojot ieteikto ar ritonavīru papildināta Invirase klīnisko devu, auglība, perinatālā un postnatālā attīstība žurkām un trušiem netika ietekmētas un nenovēroja arī embriotoksisku/teratogēnu ietekmi. Izplatības pētījumos šīm sugām konstatēja, ka sahinavīrs placētāro barjeru šķērso nelielā daudzumā (< 5 % no koncentrācijas mātes plazmā).

Farmakoloģiskā drošība: *in vitro* 30 μM sahinavīra par 75 % inhibēja kustību klonētos cilvēka sirds kālija kanālos (hERG – *cloned human cardiac potassium channel*). Sahinavīrs inhibēja gan hERG plūsmu, gan plūsmu L-tipa kalcija jonu kanālos (attiecīgās IK_{50} vērtības bija 4,7 un 6,3 μM). Pētījumā par izkliedi žurku miokardā tika novērots, ka pēc vienlaicīgas sakvīnavīra un ritonavīra lietošanas sirds audos sahinavīrs uzkrājas aptuveni divas reizes lielākā koncentrācijā nekā plazmā. Šo preklīniskajos pētījumos iegūto rezultātu klīniskā nozīme nav zināma, tomēr pēc vienlaicīgas sahinavīra un ritonavīra lietošanas cilvēkam ir novērotas sirds impulsu pārvades un repolarizācijas novirzes (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

mikrokristāliska celuloze,
kroskarmelozes nātrija sāls,
povidons,
laktoze (monohidrāts),
magnija stearāts.

Tabletes apvalks:

hipromeloze,
tītāna dioksīds (E 171),
talks,
glicerīna triacetāts,
dzeltenais un sarkanais dzelzs oksīds (E 172).

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Plastmasas pudeles (ABPE) pa 120 tabletēm.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/96/026/002

9. PIRMĀS REGISTRĀCIJAS / PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1996. gada 4. oktobris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 4. oktobris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts)

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

TEKSTS UZ KARTONA KĀRBIŅAS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Invirase 500 mg apvalkotās tabletes
Saquinavir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena apvalkotā tablete satur 500 mg sahinavīra (sahinavīra mesilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī 38,5 mg laktozes (monohidrāta), krāsvielas (titāna dioksīdu E 171, dzelzs oksīdu E 172) un citas palīgvielas. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

120 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Apvalkotās tabletes jānorij veselas
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/96/026/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

invirase 500 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

TEKSTS UZ PUDELES UZLĪMES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Invirase 500 mg apvalkotās tabletes
Saquinavir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena apvalkotā tablete satur 500 mg sahinavīra (sahinavīra mesilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī 38,5 mg laktozes (monohidrāta), krāsvielas (titāna dioksīdu E 171, dzelzs oksīdu E 172) un citas palīgvielas. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

120 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Apvalkotās tabletes jānorij veselas
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/96/026/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Invirase 500 mg apvalkotās tabletes Saquinavir

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Tās nedrīkst dot citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Invirase un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Invirase lietošanas
3. Kā lietot Invirase
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Invirase
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Invirase un kādam nolūkam to lieto

Invirase satur aktīvo vielu sahinavīru, kas ir pretvīrusu līdzeklis. Tas pieder pie proteāzes inhibitoru grupas. To izmanto cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas ārstēšanai.

Invirase lieto ar HIV-1 inficētiem pieaugušajiem cilvēkiem. Invirase ordinē lietošanai kombinācijā ar ritonavīru (Norvir) un citiem pretretrovīrusu līdzekļiem.

2. Kas Jums jāzina pirms Invirase lietošanas

Nelietojiet Invirase šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret sahinavīru, ritonavīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu (skatīt turpmāk apakšpunktu “Invirase satur laktozi” un 6. punktu “Ko Invirase satur”),
- ja Jums ir sirdsdarbības problēmas, kas konstatētas elektrokardiogrammā (EKG - elektronisks sirdsdarbības pieraksts) — šāda patoloģija var būt iedzimta,
- ļoti lēna sirdsdarbība (bradikardija),
- vāja sirdsdarbība (sirds mazspēja),
- neregulārs sirdsdarbības ritms (aritmija) anamnēzē,
- sāļu līdzsvara traucējumi asinīs, īpaši zema kālija koncentrācija asinīs (hipokaliēmija), kas pašlaik netiek ārstēta,
- nopietni aknu darbības traucējumi, piemēram, dzelte, hepatīts vai aknu mazspēja, ar šķidruma uzkrāšanos vēderā, psihisks apjukums vai barības vada (gremošanas trakta daļa no rīkles līdz kuņģim) asiņošana,
- ja nesen lietojāt rilpivirīnu - zāles HIV infekcijas ārstēšanai.

Ja kāds no iepriekš minētajiem faktiem attiecas uz Jums, nelietojiet Invirase. Neskaidrību gadījumā pirms Invirase lietošanas pastāstiet par to savam ārstam vai farmaceitam.

Nelietojiet Invirase, ja lietojat šādas zāles:

Jebkuras zāles, kuras var izmainīt Jūsu sirdsdarbības ritmu, piemēram:

- noteiktas zāles HIV ārstēšanai, piemēram, atazanavīrs, lopinavīrs, rilpivirīns;
- noteiktas sirds zāles — amiodarons, bepridils, dizopiramīds, dofetilīds, flekainīds, hidrohinidīns, ibutilīds, lidokaīns, propafenons, hinidīns, sotalols;
- noteiktas zāles depresijas ārstēšanai — amitriptilīns, imipramīns, trazodons, maprotilīns;

- zāles, ko lieto citu smagu psihisko slimību ārstēšanai, piemēram, klozapīns, haloperidols, mezoridazīns, fenotiazīni, sertindols, sultoprīds, tioridazīns, ziprazidons;
- noteiktas zāles infekciju ārstēšanai, piemēram, klaritromicīns, dapsons, eritromicīns, halofantrīns, pentamidīns, sparfloksacīns;
- noteikti spēcīgi pretsāpju (narkotiskie) līdzekļi, piemēram, alfentanils, fentanils, metadons;
- zāles, ko lieto erektilās disfunkcijas ārstēšanai — sildenafilis, vardenafilis, tadalafils;
- noteiktas citas zāles, ko var lietot dažādu veselības problēmu ārstēšanai: cisaprīds, difemanils, mizolastīns, hinīns, vinkamīns;
- noteiktas zāles jaunu orgānu atgrūšanas novēršanai pēc transplantācijas operācijas, piemēram, takrolīms;
- noteiktas zāles, ko lieto labdabīgas prostatas hiperplāzijas (prostatas palielināšanās) simptomu ārstēšanai, piemēram, alfuzosīns;
- noteiktas zāles, ko parasti lieto alerģijas ārstēšanai, piemēram, terfenadīns un astemizols;
- noteiktas zāles smagu psihisku traucējumu ārstēšanai, piemēram, pimozīds;
- noteiktas zāles (ko sauc par tirozīnkināzes inhibitoriem), ko lieto dažāda veida vēžu ārstēšanai, piemēram, dasatinibs un sunitinibs.

Ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm:

- melnā rudzu grauda alkaloīdi — lieto migrēnas lēkmju ārstēšanai;
- triazolāms un midazolāms iekšķīgi — lieto nemiera un/vai miega traucējumu mazināšanai;
- rifampicīns — lieto tuberkulozes profilaksei vai ārstēšanai;
- simvastatīns un lovastatīns — holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs;
- kvetiapīns – lieto šizofrēnijas, bipolāro traucējumu un smagas depresijas ārstēšanai;
- lurazidons – lieto šizofrēnijas ārstēšanai.

Nelietojiet Invirase kopā ar citām zālēm, ja vien iepriekš neesat konsultējies ar ārstu. Iepriekš minētās zāles var izraisīt būtiskas blakusparādības, ja tās lieto kopā ar Invirase.

Ja kāds no iepriekš minētajiem faktiem attiecas uz Jums, nelietojiet Invirase. Neskaidrību gadījumā pirms Invirase lietošanas pastāstiet par to savam ārstam vai farmaceitam.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Jums jāzina, ka ar Invirase/ritonavīru nevar izārstēt HIV infekciju un ka jums var turpināt rasties ar HIV slimību saistītas infekcijas vai citas slimības. Tādēļ Invirase/ritonavīra lietošanas laikā Jums jāatrodas ārsta uzraudzībā.

Lai gan efektīvas pretretrovīrusu terapijas rezultātā risks mazinās, tomēr Jūs varat turpināt izplatīt HIV arī šo zāļu lietošanas laikā. Pārrunājiet ar savu ārstu nepieciešamos piesardzības pasākumus, lai izvairītos no citu cilvēku inficēšanas.

Pašlaik nav pietiekamas informācijas par Invirase/ritonavīra lietošanu bērniem, kā arī pieaugušajiem pēc 60 gadu vecuma.

Sirds ritma traucējumi (aritmija)

Invirase var izmainīt Jūsu sirdsdarbības ritmu, kas var būt nopiens stāvoklis. Tas var notikt īpaši tad, ja esat sieviete vai gados vecāks cilvēks.

- Ja Jūs lietojat kādas zāles, kuras pazemina kālija līmeni asinīs, pirms Invirase lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- **Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums ārstēšanas laikā rodas sirdsklauves vai neregulāra sirdsdarbība.** Jūsu ārsts var vēlēties veikt EKG, lai pārbaudītu Jūsu sirdsdarbības ritmu.

Citas slimības

Ir atsevišķas slimības, kas Jums ir vai bijušas agrāk, kurām pirms ārstēšanas ar Invirase/ritonavīru vai tās laikā jāpievērš īpaša uzmanība. Tādēļ pirms šo zāļu lietošanas Jums jāpastāsta ārstam, ja Jums ir

caureja vai alerģija (skatīt 4. apakšpunktu), vai ja Jums ir kādu cukuru nepanesība (skatīt sadaļu “Invirase satur laktozi”).

Nieru slimība: Konsultējieties ar ārstu, ja Jums iepriekš ir bijusi nieru slimība.

Aknu slimība: Lūdzu, izstāstiet ārstam, ja Jums iepriekš ir bijusi aknu slimība. Pacientiem, kuriem ir hronisks B vai C hepatīts un kuri tiek ārstēti ar pretretrovīrusu līdzekļiem, ir palielināts smagu un potenciāli letālu aknu blakusparādību risks, un viņiem var būt nepieciešams veikt asins analīzes, lai pārbaudītu aknu funkcijas.

Infekcijas: Dažiem pacientiem ar tālu progresējušu HIV infekciju (AIDS) un iepriekš zināmu saslimšanu ar kādu oportūnisko infekciju, drīz pēc tam, kad uzsākta medikamentu, kas darbojas pret HIV infekciju, lietošana, var parādīties agrāko oportūnisko infekciju izraisītas iekaisuma pazīmes un simptomi. Uzskata, ka šos simptomus izraisa organisma imūnās atbildes reakcijas uzlabošanās, kas tādā veidā dod iespēju organismam cīnīties ar infekcijām, kas iepriekš nebija pamanāmas. Ja Jūs ievērojat jebkādas infekcijas pazīmes, lūdzu, nekavējoties informējiet savu ārstu (skatīt 4. sadaļu)!

Pēc Jūsu HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās terapijas uzsākšanas, papildus oportūnistiskajām infekcijām, var parādīties arī autoimūni traucējumi (stāvoklis, kad imūnā sistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem). Autoimūni traucējumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, tādus kā muskuļu vājumu, vājumu, kas rodas plaukstās un pēdās, bet virzās tālāk, pārņemot ķermeni, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu informējiet savu ārstu nekavējoties, lai pielāgotu nepieciešamo ārstēšanu.

Kaulu problēmas: Dažiem pacientiem, kuri lieto kombinētās pretretrovīrusu terapijas līdzekļus, var attīstīties kaulu slimība, ko sauc par osteonekrozi (kaulaudu atmiršana, ko izraisa asins apgādes zudums kaulā). Kombinētās pretretrovīrusu terapijas ilgums, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smags imūnsistēmas nomākums, palielināts ķermeņa masas indekss, var būt daži no daudzajiem šīs slimības riska faktoriem. Osteonekrozes pazīmes ir locītavu stīvums, smeldze un sāpes (īpaši gūžās, ceļos un plecos) un apgrūtinātas kustības. Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, lūdzu, informējiet savu ārstu.

Citas zāles un Invirase

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Invirase/ritonavīru *drīkst lietot* vienlaikus ar vairākiem citiem HIV infekcijas ārstēšanā parasti lietotiem medikamentiem.

Ir dažas zāles, kuras nedrīkst lietot vienlaikus ar Invirase/ritonavīru (skatīt iepriekš apakšpunktu „Nelietojiet Invirase, ja lietojat šādas zāles”). Var būt zāles, kuru *deva jāsamazina* šo zāļu vai arī jāsamazina Invirase, vai ritonavīra deva (skatīt turpmāk apakšpunktu „Zāles, kas var mijiedarboties ar sahinavīru un/vai ritonavīru”). Papildu informāciju par Invirase/ritonavīra lietošanu kopā ar citām zālēm jautājiet ārstam vai farmaceitam.

Zāles, kas var mijiedarboties ar sahinavīru un/vai ritonavīru, ir:

- citi līdzekļi pret HIV vīrusu, piemēram, nelfinavīrs, indinavīrs, nevirapīns, delavirdīns, efavirens, maraviroks, kobicistats;
- daži imūnsistēmu ietekmējoši medikamenti, piemēram, ciklosporīns, sirolīms (rapamicīns), takrolīms;
- dažādi steroīdi, piemēram, deksametazons, etinilestradiols, flutikazons;
- daži sirds līdzekļi, piemēram, kalcija kanālu blokatori, hinidīns, digoksīns;
- medikamenti, kurus lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs, piemēram, statīni;
- pretsēnīšu līdzekļi, piemēram, ketokonazols, itrakonazols, flukonazols, mikonazols;
- pretkrampju līdzekļi, piemēram, fenobarbitāls, fenitoīns, karbamazepīns;
- sedatīvie līdzekļi, piemēram, midazolāms, ievadot injekciju veidā;
- dažas antibiotikas, piemēram, kvinupristīns/dalfopristīns, rifabutīns, fuzidīnskābe;

- medikamenti, kurus lieto depresijas ārstēšanai, piemēram, nefazodons, tricikliskie antidepresanti;
- antikoagulanti — varfarīns;
- ārstniecības augu preparāti, kas satur divšķautņu asinszāli vai ķiploku kapsulas,
- dažas zāles, kas ārstē ar kuņģa skābi saistītas slimības, piemēram, omeprazols vai citi protonu sūkņa inhibitori;
- zāles, kas tiek lietotas astmas vai citu krūškurvja slimību, piemēram, hroniskas obstruktīvas plaušu slimības (HOPS), ārstēšanai, piemēram, salmeterols;
- zāles pret podagru, piemēram, kolhicīns;
- zāles, kas tiek lietotas pret augstu asinsspiedienu plaušu artērijās (slimību, kas pazīstama kā pulmonāla arteriāla hipertensija), piemēram, bosentāns.

Tādēļ Jūs nedrīkstat lietot Invirase/ritonavīru vienlaikus ar citām zālēm bez ārsta ziņas.

Ja Jūs lietojat perorālos kontraceptīvos līdzekļus, lai izvairītos no grūtniecības, tad Jums jāizmanto papildu vai atšķirīga kontracepcijas metode, jo ritonavīrs var mazināt perorālo kontraceptīvo līdzekļu efektivitāti.

Invirase kopā ar uzturu

Invirase jālieto kopā ar ritonavīru ēdienreizes laikā vai pēc tās.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Informējiet ārstu, ja Jums ir grūtniecība vai Jūs plānojat grūtniecību. Šīs zāles grūtniecības laikā drīkst lietot tikai pēc konsultēšanās ar ārstu.

Invirase/ritonavīra lietošanas laikā Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav pētīts, vai Invirase ietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Tomēr ārstēšanas laikā ar Invirase ziņots par reiboni, nogurumu un redzes traucējumiem. Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus, ja Jums rodas šie simptomi.

Invirase satur laktozi

Katra apvalkotā tablete satur 38,5 mg laktozes (monohidrāta). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir dažu cukuru nepanesība, sazinieties ar ārstu pirms šī medikamenta lietošanas.

3. Kā lietot Invirase

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam. Invirase ir pieejams 500 mg apvalkotajās tabletēs. Jūsu ārsts ordinēs Jums Invirase kombinācijā ar ritonavīru (Norvir) un citiem HIV infekcijas ārstēšanai paredzētiem medikamentiem.

Kā lietot Invirase

- Lietojiet Invirase reizē ar ritonavīra (Norvir) kapsulām.
- Lietojiet Invirase maltītes laikā vai tukšā dūšā.
- Norijiet tās veselas, uzdzerot ūdeni.

Cik daudz Invirase jālieto

Standartdeva

- Divas Invirase 500 mg apvalkotās tabletes divreiz dienā.
- Viena ritonavīra (Norvir) 100 mg kapsula divreiz dienā.

Ja šīs ir pirmās zāles, ko lietojat HIV ārstēšanai vai ja ritonavīru (Norvir) lietojat pirmo reizi, pirmajā nedēļā Jums jālieto samazināta Invirase deva. 1. nedēļā:

- Viena Invirase 500 mg apvalkotā tablete divas reizes dienā.
- Viena ritonavīra (Norvir) 100 mg kapsula divas reizes dienā.

Sākot ar 2. nedēļu:

- Turpināt ar standarta devu.

Ja esat lietojis Invirase vairāk nekā noteikts

Ja esat ieņēmis lielāku Invirase/ritonavīra devu nekā ordinēts, Jums jāsaazinās ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Invirase

Nelietojiet dubultu devu, lai aizstātu aizmirsto reizes devu. Ja esat aizmirsis ieņemt vienu devu, lietojiet to kopā ar ēdienu tiklīdz atceraties. Pēc tam turpiniet zāles lietot regulāri, kā parakstījis ārsts. Nemainiet parakstīto devu.

Ja pārtraucat lietot Invirase

Turpiniet lietot šīs zāles, kamēr ārsts neliek lietošanu pārtraukt.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Ārstējot HIV infekciju, ne vienmēr ir iespējams atšķirt Invirase vai citu vienlaikus lietotu zāļu izraisītās blakusparādības no infekcijas sarežģījumiem. Tādēļ ir ļoti svarīgi informēt ārstu par jebkurām veselības stāvokļa pārmaiņām.

Lietojot sahinavīru kopā ar ritonavīru, visbiežāk ziņotās blakusparādības (*vairāk par desmit lietotājiem no simts*) skar kuņģi un zarnu traktu, raksturīgākās no tām ir slikta dūša, caureja, nogurums, vemšana, vēdera uzpūšanās un sāpes vēderā. Ļoti bieži ziņots arī par izmaiņām laboratorijas rādītājos (piem., asins vai urīna analīžu rezultātos).

Citas blakusparādības, par kurām ziņots (*biežāk nekā vienam no simta, bet retāk nekā vienam no desmit pacientiem*), var būt: izsitumi, nieze, ekzēma un sausa āda, matu izkrišana, sausa mute, galvassāpes, perifēriska neiropātija (nervu funkciju traucējumi pēdās un plaukstās, kas var izpausties kā nejutīgums, notirpums, pēkšņas asas vai dedzinošas sāpes), vājums, reibonis, libido traucējumi, garšas pārmaiņas, čūlas mutē, sausas lūpas, nepatīkama sajūta vēderā, gremošanas traucējumi, ķermeņa masas samazināšanās, aizcietējums, ēstgribas palielināšanās, muskuļu spazmas un elpas trūkums.

Citas, blakusparādības, par kurām ziņots retāk (*biežāk nekā vienam no tūkstotiem, bet retāk nekā vienam no simts pacientiem*), ir samazināta ēstgriba, redzes traucējumi, aknu iekaisums, krampju lēkmes, alerģiskas reakcijas, bullas, miegainība, patoloģiska nieru darbība, aizkuņģa dziedzera iekaisums, dzeltena ādas vai acu baltumu krāsa aknu darbības traucējumu dēļ un Stīvensa-Džonsona sindroms (nopietna slimība ar pūšļu veidošanos uz ādas, acīs, mutē un uz dzimumorgāniem).

Pacientiem ar A un B hemofiliju ziņots par pastiprinātu asiņošanu šo zāļu vai cita proteāzes inhibitora lietošanas laikā. Ja tā notiek ar Jums, nekavējoties jautājiet padomu ārstam.

Saņemti ziņojumi par sāpēm muskuļos, to jutīgumu vai vājumu, īpaši kombinētas pretretrovīrusu terapijas gadījumā ar proteāzes inhibitoriem un nukleozīdu analogiem. Retos gadījumos šīs muskuļu pārmaiņas ir bijušas nopietnas (rabdomiolīze).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Invirase

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles un kastītes pēc „Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Invirase nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Invirase satur

- Aktīvā viela ir sahinavīrs. Viena Invirase apvalkotā tablete satur 500 mg sahinavīra sahinavīra mesilāta veidā.
- Citas sastāvdaļas (palīgvielas) ir mikrokristāliska celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, povidons, 38,5 mg laktozes (monohidrāta), magnija stearāts, hipromeloze, titāna dioksīds (E 171), talks, glicerola triacetāts, dzeltenais dzelzs oksīds (E172) un sarkanais dzelzs oksīds (E172).

Invirase ārējais izskats un iepakojums

Invirase 500 mg apvalkotās tabletes ir gaiši oranžas līdz pelēcīgi vai brūngani oranžas ovālas formas tabletes ar apzīmējumu "SQV 500" vienā pusē un "ROCHE" otrā pusē. Viena plastmasas (ABPE) pudele satur 120 tabletes.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7039831

United Kingdom

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.