

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

INVIRASE 500 mg comprimate filmate.

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat filmat conține saquinavir 500 mg sub formă de mesilat de saquinavir.

Excipient cu efect cunoscut: Lactoză monohidrat: 38,5 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimat filmat de culoare portocaliu deschis până la portocaliu cenușiu sau maroniu, de formă ovală, cilindrică, biconvexă, inscripționată cu „SQV 500” pe o față și “ROCHE” pe cealaltă față.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Invirase este indicat în tratamentul pacienților adulți infectați cu virusul imunodeficienței umane dobândite (HIV-1). Invirase trebuie utilizat numai în asociere cu ritonavir și cu alte medicamente antiretrovirale (vezi pct. 4.2).

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Tratamentul cu Invirase trebuie să fie inițiat de un medic specializat în terapia infecției cu HIV.

#### *În asociere cu ritonavir*

Doza recomandată de Invirase este de 1000 mg (2 comprimate filmate x 500 mg), administrată de două ori pe zi, în asociere cu 100 mg ritonavir, administrat de două ori pe zi și cu alte medicamente antiretrovirale. Pentru inițierea tratamentului cu Invirase/ritonavir la pacienți care nu au fost tratați anterior, doza inițială recomandată de Invirase este de 500 mg (1 comprimat filmat x 500 mg) administrată de două ori pe zi, în asociere cu 100 mg ritonavir, administrat de două ori pe zi și cu alte medicamente antiretrovirale, primele 7 zile de tratament. După 7 zile, doza recomandată de Invirase este de 1000 mg, administrată de două ori pe zi, în asociere cu 100 mg ritonavir, administrat de două ori pe zi și cu alte medicamente antiretrovirale. La pacienții care trec imediat de pe un tratament cu un alt inhibitor de protează în asociere cu ritonavir sau de pe o schemă de administrare bazată pe un inhibitor non-nucleozidic al reverstranscriptazei, cu excepția rilpivirinei (vezi pct. 4.5), fără o perioadă de pauză pentru eliminarea medicamentelor, tratamentul cu Invirase trebuie totuși inițiat și continuat cu doza standard recomandată de 1000 mg administrată de două ori pe zi, în asociere cu 100 mg ritonavir, administrat de două ori pe zi.

#### ***Insuficiență renală:***

Pentru tratamentul pacienților cu insuficiență renală ușoară până la moderată nu este necesară ajustarea dozei. Sunt necesare precauții la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4).

### ***Insuficiență hepatică:***

Pentru tratamentul pacienților infectați cu HIV cu insuficiență hepatică ușoară, nu este necesară ajustarea dozei. Pentru tratamentul pacienților cu insuficiență hepatică moderată, se pare că nu este necesară ajustarea dozei, luând în considerare datele limitate. Se recomandă monitorizarea atentă a siguranței (incluzând semne ale aritmiei cardiace) și a răspunsului virologic datorită creșterii variabilității expunerii la această populație. Invirase/ritonavir este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică decompensată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

### ***Copii și adolescenți:***

Siguranța și activitatea saquinavir potențat cu ritonavir la pacienții infectați cu HIV cu vârsta mai mică de 2 ani nu au fost stabilite. La copiii cu vârsta  $\geq 2$  ani nu pot fi stabilite recomandări privind dozele care să fie atât eficiente, cât și sub pragurile de îngrijorare privind prelungirea intervalelor QT și PR.

### ***Adulți cu vârsta peste 60 de ani:***

Experiența administrării Invirase la pacienții adulți cu vârsta peste 60 de ani este limitată.

### **Mod de administrare**

Invirase comprimate filmate trebuie înghițit întreg și trebuie administrat în același timp cu ritonavir, în timpul mesei sau după masă (vezi pct. 5.2).

## **4.3 Contraindicații**

Invirase este contraindicat la pacienții cu:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- afecțiune hepatică decompensată (vezi pct. 4.4)
- **prelungirea intervalului QT congenitală sau dobândită diagnosticată**
- **tulburări electrolitice, în special hipokaliemia necorectată**
- **bradicardie relevantă clinic**
- **insuficiență cardiacă relevantă clinic cu scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng**
- **antecedente de aritmie simptomatică**
- tratament concomitent cu oricare dintre următoarele medicamente cu care poate interacționa și poate determina efecte adverse care pot pune viața în pericol (vezi pct. 4.4, 4.5 și 4.8):
  - **medicamente care prelungesc intervalul QT și/sau PR (vezi pct. 4.4 și 4.5)**
  - midazolam administrat oral (vezi pct. 4.5 pentru precauțiile privind administrarea parenterală a midazolamului), triazolam (potențial de sedare prelungită sau crescută, deprimare respiratorie)
  - simvastatină, lovastatină (risc crescut de miopatie incluzând rabdomioliză)
  - alcaloizii din corn de seară (de exemplu ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină și metilergonovină) (potențial de toxicitate acută la alcaloizii din corn de seară)
  - rifampicină (risc de toxicitate hepatocelulară severă) (vezi pct. 4.4, 4.5 și 4.8)
  - quetiapină (risc de comă, vezi pct. 4.5).
  - lurasidonă (potențial de reacții grave și/sau care pot pune în pericol viața, vezi pct. 4.5).

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

***Informații care trebuie cunoscute la începerea tratamentului cu Invirase:*** Invirase nu trebuie utilizat ca unic inhibitor de protează. Invirase trebuie administrat numai în asociere cu ritonavir (vezi pct. 4.2). Nu este recomandată utilizarea Invirase în asociere cu cobicistat, întrucât recomandările de dozare pentru această asociere nu au fost stabilite.

Pacienții trebuie informați că saquinavirul nu vindecă infecția cu HIV și că se pot dezvolta în continuare infecții sau alte boli asociate cu infecția cu HIV avansată, inclusiv infecții oportuniste.

De asemenea, pacienții trebuie informați că pot prezenta reacții adverse datorate medicamentelor administrate simultan.

### ***Tulburări de conducere cardiacă și repolarizare***

La voluntarii sănătoși cărora li s-a administrat Invirase potențat cu ritonavir au fost observate prelungiri ale intervalelor QT și PR dependente de doză (vezi pct. 5.1). **Prin urmare, este contraindicată administrarea concomitentă de Invirase potențat cu ritonavir cu alte medicamente care pot prelungi intervalul QT și/sau PR (vezi pct. 4.3).**

Deoarece amplitudinea prelungirii intervalelor QT și PR crește odată cu creșterea concentrațiilor de saquinavir, doza recomandată de Invirase potențat cu ritonavir nu trebuie depășită. Administrarea Invirase în doză de 2000 mg, o dată pe zi, potențat cu ritonavir 100 mg, o dată pe zi, nu a fost studiată în ceea ce privește riscul prelungirii intervalului QT și nu este recomandată. Alte medicamente care determină creșterea concentrațiilor plasmatice de Invirase potențat cu ritonavir trebuie utilizate cu precauție.

Femeile și pacienții vârstnici pot fi mai sensibili la efectele determinate de medicament asupra intervalelor QT și/sau PR.

#### **• Abordarea clinică:**

Trebuie acordată atenție efectuării electrocardiografei la momentul inițial și în perioada de urmărire după inițierea tratamentului, de exemplu la pacienții care iau concomitent medicamente care pot crește expunerea la saquinavir (vezi pct. 4.5). Dacă apar semne sau simptome care sugerează apariția aritmiei cardiace, trebuie realizată monitorizarea continuă a ECG. Trebuie întreruptă administrarea de Invirase potențat cu ritonavir dacă apar aritmii sau prelungirea intervalului QT sau PR.

#### **Pacienții la care se inițiază tratamentul cu Invirase potențat cu ritonavir:**

- Trebuie efectuată o ECG la toți pacienții înainte de inițierea tratamentului: pacienții cu o valoare a intervalului QT > 450 ms nu trebuie să utilizeze Invirase potențat cu ritonavir. În cazul pacienților cu o valoare a intervalului QT < 450 msec, se recomandă efectuarea unei ECG în timpul tratamentului.
- Pentru pacienții netratați anterior inițierii tratamentului cu Invirase/ritonavir 500/100 mg de două ori pe zi pentru primele 7 zile de tratament urmate de administrarea de Invirase 1000 mg de două ori pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi după 7 zile și cu o valoare inițială a intervalului QT < 450 msec, se recomandă efectuarea unei ECG în timpul tratamentului după aproximativ 10 zile de terapie.
- Pacienții la care se observă o creștere ulterioară a intervalului QT la > 480 ms sau o prelungire în urma tratamentului cu > 20 ms trebuie să oprească administrarea Invirase potențat cu ritonavir.

#### **Pacienții stabiliți cu Invirase potențat cu ritonavir și care necesită medicație concomitentă care poate crește expunerea la saquinavir sau pacienții tratați cu medicamente care pot crește expunerea la saquinavir și care necesită medicație concomitentă cu Invirase potențat cu ritonavir când nu există terapie alternativă, iar beneficiile depășesc riscurile:**

- Trebuie efectuată o ECG înainte de inițierea tratamentului concomitent: pacienții cu o valoare a intervalului QT > 450 ms nu trebuie să urmeze tratamentul concomitent (vezi pct. 4.5).
- Pacienții cu o valoare a intervalului QT la momentul inițial < 450 ms trebuie să efectueze o ECG după inițierea tratamentului. Pentru pacienții la care se observă o creștere ulterioară a intervalului QT la > 480 ms sau o prelungire în urma inițierii tratamentului concomitent cu > 20 ms, medicul trebuie să evalueze beneficiile discontinuării fie a tratamentului cu Invirase potențat cu ritonavir, fie a tratamentului concomitent, fie a ambelor tratamente.

- **Informații esențiale pentru pacient:**

*Medicii trebuie să se asigure că pacienții primesc toate informațiile următoare, referitoare la tulburările de conducere cardiacă și repolarizare:*

- Pacienții la care se inițiază tratamentul cu Invirase potențat cu ritonavir trebuie avertizați asupra riscului aritmogen asociat prelungirii intervalelor QT și PR și sfătuiți să raporteze medicului orice semn sau simptom suspect al aritmiei cardiace (de exemplu palpitații la nivelul toracelui, sincopă, presincopă).
- Medicii trebuie să întrebe pacienții despre orice antecedente familiale cunoscute de moarte subită în tinerețe, deoarece acestea pot sugera prelungirea congenitală a intervalului QT.
- Pacienților trebuie să li se explice importanța de a nu depăși doza recomandată.
- Fiecărui pacient (sau aparținătorului acestuia) trebuie să i se reamintească să citească Prospectul inclus în cutia de Invirase.

**Boală hepatică:** Siguranța și eficacitatea saquinavir nu au fost stabilite la pacienții cu tulburări hepatice semnificative preexistente, ca urmare, saquinavir/ritonavir trebuie utilizate cu precauție la această categorie de pacienți. Invirase/ritonavir este contraindicat la pacienții cu afecțiune hepatică decompensată (vezi pct. 4.3). Pacienții cu hepatită cronică de tip B sau C și care sunt tratați cu terapie antiretrovirală asociată prezintă un risc crescut de evenimente adverse hepatice severe și cu potențial letal. În cazul unui tratament antiviral concomitent pentru hepatită de tip B sau C, vă rugăm să țineți seama, de asemenea, de informațiile relevante despre aceste medicamente.

Pacienții cu disfuncție hepatică preexistentă, incluzând hepatită cronică activă, prezintă o frecvență crescută a anomaliilor funcției hepatice în timpul terapiei antiretrovirale asociate și aceștia trebuie monitorizați conform practicii standard. Dacă la acești pacienți există dovada înrăutățirii afecțiunii hepatice, trebuie avută în vedere întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului.

Pentru tratamentul pacienților cu insuficiență hepatică moderată se pare că nu este necesară ajustarea dozei, luând în considerare datele limitate. Se recomandă monitorizarea atentă a siguranței (incluzând semne ale aritmiei cardiace) și a răspunsului virologic datorită creșterii variabilității expunerii la această populație (vezi pct. 4.2 și 5.2). S-au raportat cazuri de exacerbare a disfuncțiilor hepatice cronice, inclusiv hipertensiune portală, la pacienții cu hepatită virală de tip B sau de tip C, ciroză și alte tulburări hepatice.

**Insuficiență renală:** Clearance-ul renal reprezintă numai o cale minoră de eliminare, principala cale de metabolizare și excreție a saquinavirului fiind la nivel hepatic. Prin urmare, nu este necesară reducerea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală. Cu toate acestea, pacienții cu insuficiență renală severă nu au fost studiați și se impune prudență în cazul prescrierii saquinavir la acești pacienți.

**Pacienți cu diaree cronică sau malabsorbție:** Pentru pacienții cu diaree cronică sau malabsorbție nu este disponibilă nicio informație privind administrarea saquinavir în asociere cu un medicament care îi potențează efectul; informația disponibilă este limitată și se referă la siguranța și eficacitatea administrării saquinavir neasociat cu un medicament care îi potențează efectul. Nu se cunoaște dacă pacienții cu aceste afecțiuni pot fi tratați cu concentrații subterapeutice de medicament.

**Copii și adolescenți:** Siguranța și activitatea saquinavir potențat cu ritonavir la pacienții infectați cu HIV cu vârsta mai mică de 2 ani nu au fost stabilite. La copiii cu vârsta  $\geq 2$  ani nu pot fi stabilite recomandări privind dozele care să fie atât eficiente cât și sub pragurile de îngrijorare privind prelungirea intervalelor QT și PR. De aceea, utilizarea nu este recomandată la această categorie de pacienți.

**Adulți cu vârsta peste 60 de ani:** Experiența administrării Invirase la pacienții adulți cu vârsta peste 60 de ani este limitată. Pacienții vârstnici pot fi mai susceptibili la reacții adverse asociate medicamentului asupra intervalului QT și/sau PR.

**Intoleranță la lactoză:** Invirase comprimate filmate 500 mg conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

**Pacienți cu hemofilie:** S-au raportat sângerare crescută, inclusiv hematoame cutanate spontane și hemartroze la pacienții cu hemofilie de tip A și B care au fost tratați cu inhibitori de protează. La unii pacienți s-a administrat suplimentar factor VIII. În mai mult de jumătate dintre cazurile raportate, tratamentul cu inhibitori de protează a fost continuat sau a fost reintrodus dacă tratamentul fusese întrerupt. S-a menționat existența unei relații cauzale, deși mecanismul de acțiune nu a fost elucidat. Pacienții hemofilici trebuie prin urmare atenționați despre posibilitatea sângerării crescute.

#### **Greutate corporală și parametri metabolici**

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutății corporale și a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu stilul de viață. În cazul creșterii valorilor de lipide, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect ca urmare a administrării tratamentului, în timp ce pentru creșterea greutății corporale nu există dovezi convingătoare cu privire la administrarea unui medicament specific. Monitorizarea lipidelor plasmatică și a glicemiei se realizează în conformitate cu protocoalele terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

**Osteonecroză:** Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la terapie antiretrovirală combinată (TARC). Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralgie, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

**Sindrom de reactivare imună:** La pacienții infectați cu HIV cu imunodeficiență severă în momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate să apară o reacție inflamatorie la germeni patogeni asimptomatici sau reziduali oportuniști și să determine condiții clinice grave sau să agraveze simptomele. În mod tipic, asemenea tip de reacții au fost observate în primele câteva săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemple relevante au fost reținute cu citomegalovirus, infecții focale și/sau generalizate cu micobacterii și pneumonie cu *Pneumocystis Carinii*. Trebuie evaluate orice simptome inflamatorii și, dacă este necesar, trebuie instituit tratamentul.

De asemenea, în tratamentele de reactivare imună au fost raportate afecțiuni autoimune (precum boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, perioada raportată până la debut este destul de variabilă și acesta pot să apară la multe luni după inițierea tratamentului.

**Interacțiuni cu substraturi ale CYP3A4:** Saquinavir poate interacționa și modifica farmacocinetica medicamentelor care sunt substraturi pentru CYP3A4 și/sau gp-P și de aceea trebuie utilizat cu precauție. Viceversa, alte medicamente care induc CYP3A4 pot de asemenea să reducă concentrațiile plasmatică de saquinavir. Poate fi indicată monitorizarea concentrațiilor plasmatică de saquinavir. Vezi tabelul 1, pct. 4.5 pentru medicamente cunoscute și/sau care prezintă potențial să interacționeze cu saquinavir și recomandările specifice.

**Interacțiunea cu ritonavir:** Doza recomandată de Invirase și ritonavir este de 1000 mg Invirase plus 100 mg ritonavir, administrată zilnic în două prize. S-a demonstrat că dozele mai mari de ritonavir s-au asociat cu o incidență crescută a evenimentelor adverse. Administrarea concomitentă de saquinavir și ritonavir a determinat reacții adverse grave, în special cetoacidoză diabetică și tulburări hepatice, mai ales la pacienții cu tulburări hepatice preexistente.

**Interacțiunea cu tipranavir:** Utilizarea concomitentă de saquinavir accelerat și tipranavir, coadministrat cu doze mici de ritonavir în cadrul schemei terapeutice dublu-accelerate, determină o scădere semnificativă a concentrațiilor plasmatică de saquinavir (vezi pct. 4.5). Ca urmare, administrarea concomitentă de saquinavir accelerat și tipranavir, coadministrat cu doze mici de ritonavir, nu este recomandată.

**Interacțiunea cu inhibitorii HMG-CoA reductazei:** Este necesară prudență dacă Invirase/ritonavir este utilizat concomitent cu atorvastatină, care este metabolizată mai puțin de către CYP3A4. În această situație, trebuie avută în vedere o doză redusă de atorvastatină. Dacă este indicat tratamentul cu inhibitorii ai HMG-CoA reductazei, se recomandă administrarea pravastatinei sau fluvastatinei, însoțită de monitorizare atentă (vezi pct. 4.5).

**Contraceptive orale:** Când contraceptivele orale pe bază de estrogeni sunt utilizate concomitent cu Invirase/ritonavir, trebuie utilizate metode contraceptive alternative sau suplimentare, deoarece concentrația de etinilestradiol poate fi scăzută (vezi pct. 4.5).

**Glucocorticoizi:** Nu este recomandată utilizarea concomitentă de saquinavir asociat cu un medicament care îi potențează efectul și cu fluticazonă sau alți glucocorticoizi care sunt metabolizați de către CYP3A4, cu excepția cazurilor în care beneficiul potențial al tratamentului depășește riscul de efecte corticosteroide sistemice, incluzând sindromul Cushing și supresia corticosuprarenaliană (vezi pct. 4.5).

**Interacțiunea cu efavirenz:** S-a constatat că asocierea saquinavir și ritonavir cu efavirenz este însoțită de un risc crescut de toxicitate hepatică; funcția hepatică trebuie monitorizată când saquinavir și ritonavir sunt coadministrare cu efavirenz. În studiile efectuate pe voluntari sănătoși sau pacienți infectați cu HIV nu au fost observate modificări semnificative clinic ale concentrațiilor de saquinavir sau efavirenz (vezi pct. 4.5).

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Majoritatea studiilor de interacțiune cu saquinavir au fost efectuate cu Invirase sau saquinavir capsule moi neasociat cu un medicament care îi potențează efectul. Un număr limitat de studii s-au efectuat cu Invirase și ritonavir ca medicament asociat care îi potențează efectul sau cu saquinavir capsule moi și ritonavir ca medicament asociat care îi potențează efectul.

Observațiile din studiile de interacțiune efectuate cu saquinavir fără asocierea unui medicament care îi potențează efectul pot să nu fie reprezentative referitor la efectele observate în timpul tratamentului cu saquinavir/ritonavir. În plus, rezultatele observate cu saquinavir capsule moi pot să nu fie predictive pentru intensitatea acestor interacțiuni cu Invirase/ritonavir.

Metabolizarea saquinavirului este mediată de citocromul P450, cu izoenzima specifică CYP3A4, care realizează 90% din metabolizarea hepatică. Suplimentar, studiile *in vitro* au demonstrat că saquinavirul este substrat și inhibitor al glicoproteinei P (gp-P). De aceea, medicamentele care fie utilizează această cale de metabolizare, fie modifică activitatea CYP3A4 și/sau a gp-P (vezi “*Alte interacțiuni potențiale*”) pot modifica farmacocinetica saquinavirului. Similar, saquinavirul poate, de asemenea, modifica farmacocinetica altor medicamente care sunt substraturi pentru CYP3A4 sau gp-P.

Ritonavirul poate afecta farmacocinetica altor medicamente, deoarece el este un inhibitor potent al CYP3A4 și al gp-P. De aceea, când saquinavirul este administrat concomitent cu ritonavir, trebuie acordată atenție efectelor potențiale ale ritonavirului asupra altor medicamente (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentul Norvir).

Pe baza constatării prelungirilor intervalelor QT și PR dependente de doză, la voluntarii sănătoși tratați cu Invirase/ritonavir pot apărea efecte aditive asupra prelungirii intervalelor QT și PR (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1). Prin urmare, este contraindicată administrarea concomitentă a Invirase potențat cu ritonavir cu alte medicamente care prelungesc intervalul QT și/sau PR. Nu este recomandată asocierea de Invirase/ritonavir cu alte medicamente care cresc expunerea la saquinavir și aceasta trebuie evitată când sunt disponibile opțiuni de tratament alternative. Dacă administrarea concomitentă este considerată necesară deoarece beneficiul potențial pentru pacient depășește riscul, este justificată precauția particulară (vezi pct. 4.4; pentru informații privind medicamentele individuale, vezi Tabelul 1).

Tabelul 1: Interacțiuni și recomandări privind schema dozelor în cazul asocierii cu alte medicamente

Medicamente în funcție de aria terapeutică (doza de Invirase utilizată în studiu)	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea în asociere
<b><i>Antiretrovirale</i></b>		
<b><i>Inhibitori nucleozidici ai reverstranscriptazei (INRT)</i></b>		
- Zalcitabină și/sau Zidovudină	Nu s-a efectuat niciun studiu de interacțiuni farmacocinetică. Utilizarea de saquinavir nepotențat în asociere cu zalcitabină și/sau zidovudină a fost studiată la adulți. Absorbția, distribuția și eliminarea fiecărui medicament rămân neschimbate când sunt administrate în asociere.  Interacțiunea cu zalcitabină este improbabilă datorită căilor de metabolizare și eliminare diferite. Pentru zidovudină (200 mg la intervale de 8 ore) s-a raportat o scădere cu 25% a ASC când este asociată cu ritonavir (300 mg la intervale de 6 ore). Farmacocinetica ritonavirului a rămas neschimbată.	Nu este necesară ajustarea dozei.
Didanozină 400 mg în doză unică (saquinavir/ritonavir 1600/100 mg zilnic)	ASC a saquinavirului ↓ cu 30% C <sub>max</sub> a saquinavirului ↓ cu 25% C <sub>min</sub> a saquinavirului ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Fumarat de disoproxil tenofovir 300 mg zilnic (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg de două ori pe zi)	ASC a saquinavirului ↓ 1% C <sub>max</sub> a saquinavirului ↓ 7% C <sub>min</sub> a saquinavirului ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
<b><i>Inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (INNRT)</i></b>		
- Delavirdină (saquinavir/ritonavir)	Interacțiunea cu Invirase/ritonavir nu s-a evaluat.	
- Delavirdină (saquinavir nepotențat)	ASC a saquinavirului ↑ cu 348%. Există informații limitate privind siguranța utilizării acestei asocieri și nu există date privind eficacitatea acestei asocieri. Într-un studiu preliminar restrâns, în cursul primelor câteva săptămâni de tratament asociat cu delavirdină și saquinavir, s-au constatat creșteri ale valorilor serice ale enzimelor hepatice la 13% dintre subiecți (6% grad 3 sau 4).	Modificările hepatocelulare trebuie să fie monitorizate frecvent, dacă este prescrisă această asociere.

<b>Medicamente în funcție de aria terapeutică (doza de Invirase utilizată în studiu)</b>	<b>Interacțiuni</b>	<b>Recomandări privind administrarea în asociere</b>
Efavirenz 600 mg zilnic (saquinavir/ritonavir 1600/200 mg zilnic, <i>sau</i> saquinavir/ritonavir 1000/100 mg de două ori pe zi, <i>sau</i> saquinavir/ritonavir 1200/100 mg zilnic)	Saquinavir ↔ Efavirenz ↔	Nu este necesară ajustarea dozei. Funcția hepatică trebuie monitorizată (vezi pct. 4.4).
Rilpivirină		Din cauza potențialului de producere a unei aritmii cardiace care pune în pericol viața, trecerea directă de la schemele terapeutice care conțin rilpivirină la Invirase/ritonavir este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.4).
- Nevirapină (saquinavir/ritonavir)	Interacțiunea cu Invirase/ritonavir nu s-a evaluat.	
- Nevirapină (saquinavir nepotențat)	ASC a saquinavirului ↓ cu 24% ASC a nevirapinei ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
<b><i>Inhibitori ai proteazei HIV (IP)</i></b>		
Atazanavir 300 mg zilnic (saquinavir/ritonavir 1600/100 mg zilnic)	ASC a saquinavirului ↑ cu 60% C <sub>max</sub> a saquinavirului ↑ cu 42% ASC a ritonavirului ↑ cu 41% C <sub>max</sub> a ritonavirului ↑ cu 34% Atazanavir ↔ Nu există date clinice pentru combinația saquinavir/ritonavir 1000/100 mg de două ori pe zi și atazanavir.	Din cauza potențialului de producere a unei aritmii cardiace care pune în pericol viața, este contraindicată administrarea în asociere cu Invirase/ritonavir (vezi pct. 4.3 și 4.4).
Fosamprenavir 700 mg de două ori pe zi (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg de două ori pe zi)	ASC a saquinavirului ↓ cu 15% C <sub>max</sub> a saquinavirului ↓ cu 9% C <sub>min</sub> a saquinavirului ↓ cu 24% (a rămas deasupra valorii prag stabilite ca țintă pentru o terapie eficientă).	Nu sunt necesare ajustări ale dozelor pentru Invirase/ritonavir.
- Indinavir (saquinavir/ritonavir)	Doze mici de ritonavir cresc concentrațiile de indinavir.	Concentrațiile crescute de indinavir pot determina nefrolitiază.
- Indinavir 800 mg de trei ori pe zi (saquinavir 600-1200 mg în doză unică)	ASC a saquinavirului ↑ de 4,6-7,2 ori Indinavir ↔ Nu există date disponibile referitoare la siguranța și eficacitatea utilizării acestei asocieri. Nu au fost stabilite dozele adecvate ale acestei asocieri.	
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi (saquinavir 1000 mg de două ori pe zi în asociere cu 2 sau 3 INRT)	Saquinavir ↔ Ritonavir ↓ (eficacitatea ca medicament potențator al efectului nu a fost modificată). Lopinavir ↔ (pe baza comparației cu datele obținute anterior, cu lopinavir nepotențat).	Din cauza potențialului de producere a unei aritmii cardiace care pune în pericol viața, este contraindicată administrarea în asociere cu Invirase/ritonavir (vezi pct. 4.3 și 4.4).

<b>Medicamente în funcție de aria terapeutică (doza de Invirase utilizată în studiu)</b>	<b>Interacțiuni</b>	<b>Recomandări privind administrarea în asociere</b>
- Nelfinavir 1250 mg de două ori pe zi (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg de două ori pe zi)	ASC a saquinavirului ↑ cu 13% (Î 90%: 27↓ - 74↑) C <sub>max</sub> a saquinavirului ↑ cu 9% (Î 90%: 27↓ - 61↑) ASC a nelfinavirului ↓ cu 6% (Î 90%: 28↓ - 22↑) C <sub>max</sub> a nelfinavirului ↓ cu 5% (Î 90%: 23↓ - 16↑)	Asocierea nu este recomandată.
Ritonavir 100 mg de două ori pe zi (saquinavir 1000 mg de două ori pe zi)	Saquinavir ↑ Ritonavir ↔ La pacienții infectați cu HIV, Invirase sau saquinavir capsule moi în asociere cu ritonavir în doze de 1000/100 mg de două ori pe zi realizează o expunere sistemică a saquinavir pentru o perioadă de peste 24 ore similară sau mai mare decât cea care a fost obținută cu 1200 mg saquinavir capsule moi de trei ori pe zi (vezi pct. 5.2).	Aceasta este asocierea terapeutică aprobată. Nu este recomandată ajustarea dozei.
Tipranavir/ritonavir (saquinavir/ritonavir)	C <sub>min</sub> a saquinavirului ↓ cu 78% la pacienți adulți HIV pozitivi cu tratamente anterioare multiple, la care s-a administrat terapie combinată cu inhibitori de protează cu dublă potențare.	Administrarea concomitentă de tipranavir, administrat în asociere cu doze mici de ritonavir, cu saquinavir/ritonavir nu este recomandată. Dacă asocierea este considerată necesară este recomandată monitorizarea concentrațiilor plasmatice de saquinavir (vezi pct. 4.4).
<b><i>Inhibitor al asamblării HIV</i></b>		
Enfuvirtidă (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg de două ori pe zi)	Saquinavir ↔ Enfuvirtidă ↔ Nu au fost constatate interacțiuni semnificative clinic.	Nu este necesară ajustarea dozei.
<b><i>Antagonist CCR5 HIV</i></b>		
Maraviroc 100 mg de două ori pe zi (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg de două ori pe zi)	ASC <sub>12</sub> a maraviroc ↑ cu 8,77 C <sub>max</sub> a maraviroc: ↑ cu 3,78 Concentrațiile de saquinavir/ritonavir nu au fost determinate, nu se așteaptă niciun efect.	Nu este necesară ajustarea dozei de saquinavir/ritonavir. Doza de maraviroc trebuie scăzută la 150 mg de două ori pe zi și este necesară monitorizarea.
<b><i>Medicamente care conțin cobicistat</i></b>		
Cobicistat	Interacțiunea cu Invirase/ritonavir nu a fost studiată. Cobicistat nu este recomandat în asociere cu schemele terapeutice care conțin ritonavir, datorită efectelor similare ale cobicistat și ritonavir asupra CYP3A.	Nu este recomandată administrarea concomitentă a Invirase/ritonavir cu medicamente care conțin cobicistat (vezi pct. 4.4).

<b>Medicamente în funcție de aria terapeutică (doza de Invirase utilizată în studiu)</b>	<b>Interacțiuni</b>	<b>Recomandări privind administrarea în asociere</b>
<b><i>Alte medicamente</i></b>		
<b><i>Antagonist al receptorilor alfa-1 adrenergici</i></b>		
Alfuzosin	Se anticipează ca administrarea concomitentă de alfuzosin cu saquinavir/ritonavir să crească concentrațiile plasmatice ale alfuzosin.	Din cauza creșterii potențiale a concentrației de alfuzosin care poate determina hipotensiune arterială și aritmie cardiacă care poate pune în pericol viața, este contraindicată administrarea în asociere cu Invirase/ritonavir.
<b><i>Antiaritmice</i></b>		
Beprihidil Lidocaină (administrare sistemică) Chinidină Hidrochinidină (saquinavir/ritonavir)	Concentrațiile plasmatice ale bepridilului, lidocainei administrată pe cale sistemică, chinidinei sau hidrochinidinei pot fi crescute dacă sunt administrate concomitent cu Invirase/ritonavir.	Din cauza potențialului de producere a unei aritmii cardiace care pune în pericol viața, este contraindicată administrarea în asociere cu Invirase/ritonavir (vezi pct. 4.3 și 4.4).
Amiodaronă Flecainidă Propafenonă (saquinavir/ritonavir)	Concentrațiile plasmatice ale amiodaronei, flecainidei și propafenonei pot fi crescute dacă sunt administrate concomitent cu Invirase/ritonavir.	Din cauza potențialului de producere a unei aritmii cardiace care pune în pericol viața, este contraindicată administrarea în asociere cu Invirase/ritonavir (vezi pct. 4.3).
Dofetilidă (saquinavir/ritonavir)	Deși nu s-au efectuat studii specifice, administrarea concomitentă a Invirase/ritonavir cu medicamente care sunt metabolizate, în special, pe calea CYP3A4 poate determina concentrații plasmatice crescute ale acestor medicamente.	Din cauza potențialului de producere a unei aritmii cardiace care pune în pericol viața, este contraindicată administrarea în asociere cu Invirase/ritonavir (vezi pct. 4.3 și 4.4).
Ibutilidă Sotalol (saquinavir/ritonavir)		Din cauza potențialului de producere a unei aritmii cardiace care pune în pericol viața, este contraindicată administrarea în asociere cu Invirase/ritonavir (vezi pct. 4.3 și 4.4).
<b><i>Anticoagulant</i></b>		
Warfarină (saquinavir/ritonavir)	Concentrațiile plasmatice ale warfarinei pot fi afectate atunci când este administrată în asociere cu Invirase/ritonavir.	Se recomandă monitorizarea INR (international normalised ratio).
<b><i>Anticonvulsivante</i></b>		
- Carbamazepină Fenobarbital Fenitoină (saquinavir/ritonavir)	Interacțiunea cu Invirase/ritonavir nu a fost studiată. Aceste medicamente vor avea efect inductor enzimatic asupra CYP3A4 și, ca urmare, pot să scadă concentrațiile plasmatice de saquinavir.	Se utilizează cu precauție.  Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice de saquinavir (vezi pct. 4.4).

<b>Medicamente în funcție de aria terapeutică (doza de Invirase utilizată în studiu)</b>	<b>Interacțiuni</b>	<b>Recomandări privind administrarea în asociere</b>
<b>Antidepresive</b>		
Antidepresive triciclice (de exemplu: amitriptilină, imipramină, clomipramină) (saquinavir/ritonavir)	Invirase/ritonavir poate să crească concentrațiile plasmatiche ale antidepresivelor triciclice.	Din cauza potențialului de producere a unei aritmii cardiace care pune în pericol viața, este contraindicată administrarea în asociere cu Invirase/ritonavir (vezi pct. 4.3 și 4.4).
Maprotilină	Metabolizarea maprotilinei pare să implice izoenzimele CYP2D6 și CYP1A2 ale citocromului P450, asociată cu o prelungire a intervalelor QTc.	Din cauza potențialului de producere a unei aritmii cardiace care pune în pericol viața, este contraindicată administrarea în asociere cu Invirase/ritonavir (vezi pct. 4.3 și 4.4).
- Nefazodonă (saquinavir/ritonavir)	Interacțiunea cu Invirase/ritonavir nu s-a evaluat. Nefazodona inhibă CYP3A4. Aceasta poate crește concentrațiile plasmatiche de saquinavir.	Asocierea nu este recomandată. Se utilizează cu precauție din cauza posibilității apariției de aritmii cardiace. Se recomandă monitorizarea toxicității saquinavirului (vezi pct. 4.4).
Trazodonă (saquinavir/ritonavir)	Concentrațiile plasmatiche ale trazodonei pot crește. Au fost observate evenimente adverse, cum sunt greață, amețeli, hipotensiune arterială și sincopă după administrarea concomitentă de trazodonă și ritonavir.	Din cauza potențialului de producere a unei aritmii cardiace care pune în pericol viața, este contraindicată administrarea în asociere cu Invirase/ritonavir (vezi pct. 4.3 și 4.4).
<b>Medicament antigotos</b>		
Colchicină	Se anticipează ca administrarea concomitentă de colchicină cu saquinavir/ritonavir să crească concentrațiile plasmatiche ale colchicinei din cauza inhibiției de către inhibitorul de protează a gp-P și/sau CYP3A4.	Din cauza creșterii potențiale a toxicității asociate colchicinei (evenimente neuromusculare, incluzând rabdomioliză), administrarea concomitentă cu saquinavir/ritonavir nu este recomandată, în special în cazul pacienților cu insuficiență renală sau hepatică (vezi pct. 4.4).
<b>Antihistaminice</b>		
Terfenadină Astemizol (saquinavir/ritonavir)	ASC a terfenadinei ↑, asociat cu o prelungire a intervalelor QTc. Sunt posibile interacțiuni similare cu astemizol.	Din cauza potențialului de producere a unei aritmii cardiace care pune în pericol viața, este contraindicată administrarea în asociere cu Invirase/ritonavir (vezi pct. 4.3 și 4.4).

<b>Medicamente în funcție de aria terapeutică (doza de Invirase utilizată în studiu)</b>	<b>Interacțiune</b>	<b>Recomandări privind administrarea în asociere</b>
Mizolastină (saquinavir/ritonavir)		Din cauza potențialului de producere a unei aritmii cardiace care pune în pericol viața, este contraindicată administrarea în asociere cu Invirase/ritonavir (vezi pct. 4.3 și 4.4).
<b>Antiinfecțioase</b>		
Claritromicină (saquinavir/ritonavir)	Interacțiunea cu Invirase/ritonavir nu s-a evaluat. Claritromicina este un substrat al CYP3A4 și este asociată cu o prelungire a intervalului QT.	Din cauza potențialului de apariție a aritmiilor cardiace care pun în pericol viața, este contraindicată administrarea în asociere cu Invirase/ritonavir (vezi pct. 4.3 și 4.4).
Claritromicină 500 mg de două ori pe zi (saquinavir nepotențat 1200 mg de trei ori pe zi)	ASC a saquinavirului ↑ cu 177% C <sub>max</sub> a saquinavirului ↑ cu 187% ASC a claritromicinei ↑ cu 40% C <sub>max</sub> a claritromicinei ↑ cu 40%	Din cauza potențialului de producere a unei aritmii cardiace care pune în pericol viața, este contraindicată administrarea în asociere cu Invirase/ritonavir (vezi pct. 4.3 și 4.4).
Eritromicină (saquinavir/ritonavir)	Interacțiunea cu Invirase/ritonavir nu s-a evaluat. Eritromicina este un substrat al CYP3A4 și este asociată cu o prelungire a intervalului QT.	Din cauza potențialului de producere a unei aritmii cardiace care pune în pericol viața, este contraindicată administrarea în asociere cu Invirase/ritonavir (vezi pct. 4.3 și 4.4).
Eritromicină 250 mg de patru ori pe zi (saquinavir nepotențat 1200 mg de trei ori pe zi)	ASC a saquinavirului ↑ cu 99% C <sub>max</sub> a saquinavirului ↑ cu 106%	Din cauza potențialului de producere a unei aritmii cardiace care pune în pericol viața, este contraindicată administrarea în asociere cu Invirase/ritonavir (vezi pct. 4.3 și 4.4).

<b>Medicamente în funcție de aria terapeutică (doza de Invirase utilizată în studiu)</b>	<b>Interacțiuni</b>	<b>Recomandări privind administrarea în asociere</b>
Acid fusidic (saquinavir/ritonavir)	Nu a fost studiată. Administrarea concomitentă de acid fusidic și Invirase/ritonavir poate determina creșterea concentrației plasmatică atât a acidului fusidic cât și a saquinavirului/ritonavirului.	
Antibiotice streptograminice (saquinavir/ritonavir)	Interacțiunea cu Invirase/ritonavir nu s-a evaluat. Antibioticele streptograminice, cum sunt quinupristin/dalfopristin inhibă CYP3A4. Concentrațiile plasmatică ale saquinavirului pot crește.	Se utilizează cu precauție deoarece este posibil să apară aritmii cardiace. Se recomandă monitorizarea toxicității saquinavirului (vezi pct. 4.4).
Halofantrină Pentamidină Sparfloxacină (saquinavir/ritonavir)		Din cauza potențialului de producere a unei aritmii cardiace care pune în pericol viața, este contraindicată administrarea în asociere cu Invirase/ritonavir (vezi pct. 4.3 și 4.4).
<b>Antifungice</b>		
Ketoconazol 200 mg zilnic (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg de două ori pe zi)	ASC a saquinavirului ↔ C <sub>max</sub> a saquinavirului ↔ ASC a ritonavirului ↔ C <sub>max</sub> a ritonavirului ↔ ASC a ketoconazolului ↑ cu 168% (Î 90%: 146%-193%) C <sub>max</sub> a ketoconazolului ↑ cu 45% (Î 90%: 32%-59%)	Nu este necesară ajustarea dozei când saquinavir/ritonavir este asociat cu ≤ 200 mg ketoconazol pe zi. Nu sunt recomandate doze mari de ketoconazol (> 200 mg pe zi).
Itraconazol (saquinavir/ritonavir)	Interacțiunea cu Invirase/ritonavir nu a fost studiată.	Se utilizează cu precauție deoarece este posibil să apară aritmii cardiace. Se recomandă monitorizarea toxicității saquinavirului (vezi pct. 4.4).
	Itraconazolul este un inhibitor cu potență moderată al CYP3A4. Este posibilă o interacțiune.	
Fluconazol/miconazol (saquinavir/ritonavir)	Interacțiunea cu Invirase/ritonavir nu s-a evaluat. Ambele medicamente sunt inhibitori ai CYP3A4 și pot crește concentrațiile plasmatică de saquinavir.	Se utilizează cu precauție deoarece este posibil să apară aritmii cardiace. Se recomandă monitorizarea toxicității saquinavirului (vezi pct. 4.4).
<b>Antimicobacteriene</b>		
Rifampicină 600 mg zilnic (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg de două ori pe zi)	Într-un studiu clinic, 11 din 17 (65%) voluntari sănătoși au dezvoltat toxicitate hepatocelulară severă cu creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor de până la > 20 ori limita superioară a valorilor normale după 1 până la 5 zile de administrare concomitentă.	Rifampicina este contraindicată în asociere cu Invirase/ritonavir (vezi pct. 4.3).

<b>Medicamente în funcție de aria terapeutică (doza de Invirase utilizată în studiu)</b>	<b>Interacțiuni</b>	<b>Recomandări privind administrarea în asociere</b>
Rifabutină 150 mg de trei ori pe zi (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg de două ori pe zi) la voluntari sănătoși	<p>ASC<sub>0-12</sub> a saquinavirului ↓ cu 13% (ÎÎ 90%: 31↓ - 9↑)  C<sub>max</sub> a saquinavirului ↓ cu 15% (ÎÎ 90%: 32↓ - 7↑)  ASC<sub>0-12</sub> a ritonavirului ↔ (ÎÎ 90%: 10↓ - 9↑)  C<sub>max</sub> a ritonavirului ↔ (ÎÎ 90%: 8↓ - 7↑)</p> <p>Partea activă de rifabutină*  ASC<sub>0-72</sub> ↑ cu 134% (ÎÎ 90%: 109%-162%)  Partea activă de rifabutină*  C<sub>max</sub> ↑ cu 130% (ÎÎ 90%: 98%-167%)  ASC<sub>0-72</sub> a rifabutinei ↑ cu 53% (ÎÎ 90%: 36%-73%)  C<sub>max</sub> a rifabutinei ↑ cu 86% (ÎÎ 90%: 57%-119%)</p> <p>* Suma de rifabutină + metabolitul 25-O-desacetil rifabutină</p>	<p>Pentru prevenirea posibilei apariții a rezistenței la rifabutină în cazul pacienților infectați concomitent cu tuberculoză și HIV, doza recomandată de rifabutină este de 150 mg o dată la două zile sau de trei ori pe săptămână, fără modificarea dozei de saquinavir/ritonavir (1000/100 mg de două ori pe zi).</p> <p>Se recomandă monitorizarea neutropeniei și valorilor enzimelor hepatice, din cauza unei creșteri anticipate a expunerii la rifabutină.</p>
<b>Antipsihotice</b>		
Lurasidonă	Din cauza inhibării CYP3A de către saquinavir/ritonavir este de așteptat creșterea concentrațiilor de lurasidonă.	Administrarea concomitentă de Invirase și lurasidonă este contraindicată deoarece poate crește toxicitatea legată de lurasidonă (vezi pct. 4.3).
Quetiapină	Din cauza inhibării CYP3A de către saquinavir/ritonavir este de așteptat creșterea concentrațiilor de quetiapină.	Administrarea concomitentă de Invirase și quetiapină este contraindicată deoarece poate crește toxicitatea legată de quetiapină. Concentrațiile plasmatice crescute de quetiapină pot duce la comă (vezi pct. 4.3).
Pimozidă (saquinavir/ritonavir)	Concentrațiile plasmatice ale pimozidei pot fi crescute dacă se administrează concomitent cu Invirase/ritonavir. Pimozida este un substrat al CYP3A4 și este asociată cu prelungirea intervalului QT.	Din cauza potențialului de producere a unei aritmii cardiace care pune în pericol viața, este contraindicată administrarea în asociere cu Invirase/ritonavir (vezi pct. 4.3 și 4.4).
Clozapină Haloperidol Clorpromazină Mesoridazină Fenotiazine Sertindol Sultopridă Tioridazină Ziprasidonă (saquinavir/ritonavir)		Din cauza potențialului de producere a unei aritmii cardiace care pune în pericol viața, este contraindicată administrarea în asociere cu Invirase/ritonavir (vezi pct. 4.3 și 4.4).

<b>Medicamente în funcție de aria terapeutică (doza de Invirase utilizată în studiu)</b>	<b>Interacțiuni</b>	<b>Recomandări privind administrarea în asociere</b>
<b><i>Benzodiazepine</i></b>		
Midazolam 7,5 mg în doză unică (oral) (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg de două ori pe zi)	ASC al midazolamului ↑ de 12,4 ori C <sub>max</sub> a midazolamului ↑ de 4,3 ori t <sub>1/2</sub> al midazolamului ↑ de la 4,7 ore la 14,9 ore Nu sunt disponibile date privind utilizarea asocierii midazolam administrat intravenos cu saquinavir potențat cu ritonavir. Studiile efectuate pentru alți modulatori ai CYP3A și midazolam i.v. sugerează o posibilă creștere de 3-4 ori a concentrației plasmatice de midazolam.	Administrarea concomitentă de Invirase/ritonavir cu midazolam administrat oral este contraindicată (vezi pct. 4.3). Este necesară precauție în cazul administrării concomitente de Invirase cu midazolam administrat parenteral. Dacă Invirase este administrat concomitent cu midazolam parenteral, aceasta trebuie făcută într-o secție de terapie intensivă (ATI) sau într-un cadru similar, care poate asigura monitorizarea clinică atentă și intervenții medicale adecvate în cazul apariției deprimării respiratorii și/sau sedării prelungite. Trebuie luate în considerare ajustări ale dozelor, în special dacă se administrează mai mult decât o singură doză de midazolam.
Alprazolam Clorazepat Diazepam Flurazepam (saquinavir/ritonavir)	Concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente pot fi crescute dacă sunt administrate concomitent cu Invirase/ritonavir.	Se impune monitorizarea atentă a pacienților cu privire la efectele sedative. Poate fi necesară o scădere a dozei de benzodiazepină.
Triazolam (saquinavir/ritonavir)	Concentrațiile plasmatice ale triazolamului pot fi crescute în cazul administrării concomitente cu Invirase/ritonavir.	Este contraindicată administrarea concomitentă cu saquinavir/ritonavir, datorită riscului potențial de sedare prelungită sau crescută și de deprimare respiratorie (vezi pct. 4.3).
<b><i>Blocante ale canalelor de calciu</i></b>		
Felodipină, nifedipină, nicardipină, diltiazem, nimodipină, verapamil, amlodipină, nisoldipină, isradipină (saquinavir/ritonavir)	Concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente pot fi crescute dacă sunt administrate concomitent cu Invirase/ritonavir.	Se impune precauție și se recomandă monitorizarea clinică a pacienților.
<b><i>Corticosteroizi</i></b>		
- Dexametazonă (saquinavir/ritonavir)	Interacțiunea cu Invirase/ritonavir nu s-a evaluat. Dexametazona are efect inductor enzimatic asupra CYP3A4 și poate să scadă concentrațiile plasmatice de saquinavir.	Se utilizează cu precauție. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice de saquinavir (vezi pct. 4.4).

<b>Medicamente în funcție de aria terapeutică (doza de Invirase utilizată în studiu)</b>	<b>Interacțiune</b>	<b>Recomandări privind administrarea în asociere</b>
Propionat de fluticazonă 50 mcg de patru ori pe zi, intranasal (ritonavir 100 mg de două ori pe zi)	<p>Propionatul de fluticazonă ↑ Cortizolul endogen ↓ cu 86% (Î 90%: 82%-89%) Efecte mai mari pot fi așteptate dacă propionatul de fluticazonă este inhalat. La pacienții care au fost tratați cu ritonavir și li s-a administrat prin inhalare sau intranasal propionat de fluticazonă, au fost raportate efecte corticosteroide sistemice, incluzând sindrom Cushing și inhibare corticosuprarenaliană; de asemenea, acestea pot să apară și la alți corticosteroizi metabolizați prin intermediul izoenzimelor 3A ale citocromului P450, cum este budesonida.</p> <p>Nu este încă cunoscut efectul expunerii sistemice mari la fluticazonă asupra concentrațiilor plasmatice de ritonavir.</p>	<p>Nu este recomandată administrarea concomitentă de saquinavir potențat și propionat de fluticazonă și alți corticosteroizi metabolizați prin intermediul izoenzimelor 3A ale citocromului P450, (de exemplu budesonida) cu excepția cazului în care beneficiul potențial al tratamentului depășește riscul efectelor corticosteroide sistemice (vezi pct. 4.4). Trebuie luată în considerare reducerea dozei glucocorticoidului, cu monitorizarea atentă a efectelor locale și sistemice sau schimbarea glucocorticoidului, cu administrarea unui glucocorticoid care să nu fie substrat pentru CYP3A4 (de exemplu: beclometazonă). În cazul întreruperii administrării glucocorticoidului, reducerea progresivă a dozei poate să se realizeze pe o perioadă mai mare de timp.</p>
<b>Antagonist al receptorilor endotelinei</b>		
Bosentan	Nu a fost studiată. Administrarea concomitentă de bosentan cu saquinavir/ritonavir poate crește concentrațiile plasmatice ale bosentan și poate scădea concentrațiile plasmatice ale saquinavir/ritonavir.	Poate fi necesară ajustarea dozei de bosentan. Când bosentan este administrat concomitent cu saquinavir/ritonavir, trebuie monitorizată tolerabilitatea pacientului la bosentan. De asemenea, se recomandă monitorizarea terapiei anti-HIV a pacientului.
<b>Medicamente care sunt substraturi pentru glicoproteina P</b>		
<b>Glicozide digitalice</b>		
Digoxină 0,5 mg în doză unică (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg de două ori pe zi)	ASC <sub>0-72</sub> a digoxinei ↑ cu 49% C <sub>max</sub> a digoxinei ↑ cu 27% Concentrațiile de digoxină pot să difere de-a lungul timpului. Creșteri mari ale concentrațiilor digoxinei pot să apară la începerea administrării saquinavir/ritonavir la pacienții deja tratați cu digoxină.	Se impune precauție când Invirase/ritonavir și digoxina se administrează în asociere. Concentrația plasmatică a digoxinei trebuie monitorizată și, dacă este necesar, trebuie avută în vedere scăderea dozei.
<b>Antagoniști ai receptorilor histaminergici H<sub>2</sub></b>		
- Ranitidină (saquinavir/ritonavir) - Ranitidină (saquinavir nepotențat)	Interacțiunea cu Invirase/ritonavir nu a fost evaluată. ASC a saquinavirului ↑ 67%	Creșterea nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic. Nu este recomandată ajustarea dozei de saquinavir.

<b>Medicamente în funcție de aria terapeutică (doza de Invirase utilizată în studiu)</b>	<b>Interacțiune</b>	<b>Recomandări privind administrarea în asociere</b>
<b><i>Inhibitori de HMG-CoA reductază</i></b>		
Pravastatină Fluvastatină (saquinavir/ritonavir)	Interacțiunea nu a fost studiată. Metabolizarea pravastatinei și fluvastatinei nu este dependentă de CYP3A4. Nu pot fi excluse interacțiunile pe calea efectelor pe proteinele transportoare.	Interacțiune necunoscută. Dacă nu există tratament alternativ, se utilizează cu monitorizare atentă (vezi pct. 4.4).
Simvastatină Lovastatină (saquinavir/ritonavir)	Simvastatina ↑↑ Lovastatina ↑↑ Concentrațiile plasmatice sunt puternic dependente de metabolizarea prin intermediul CYP3A4.	Concentrațiile crescute ale simvastatinei și lovastatinei au fost asociate cu rabdomioliză. Este contraindicată administrarea concomitentă a acestor medicamente cu Invirase/ritonavir (vezi pct. 4.3).
Atorvastatină (saquinavir/ritonavir)	Atorvastatina este mai puțin dependentă de CYP3A4 pentru metabolizare.	Dacă se administrează concomitent cu Invirase/ritonavir, trebuie administrată cea mai mică doză posibilă de atorvastatină, iar pacientul trebuie atent monitorizat în vederea depistării semnelor/simptomelor de miopatie (slăbiciune musculară, durere musculară, creșterea concentrației plasmatice de creatin kinază, vezi pct. 4.4).
<b><i>Imunosupresive</i></b>		
Tacrolimus	Tacrolimus este un substrat pentru CYP3A4 și glicoproteina-P. Este de așteptat ca administrarea concomitentă de tacrolimus și saquinavir/ritonavir să determine creșterea concentrațiilor plasmatice de tacrolimus. Tacrolimus poate fi asociat cu apariția torsadei vârfurilor.	Din cauza potențialului de apariție a aritmiilor cardiace care pun în pericol viața, este contraindicată administrarea în asociere cu Invirase/ritonavir (vezi pct. 4.3 și 4.4).
Ciclosporină Rapamicină (saquinavir/ritonavir)	Concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente cresc de câteva ori dacă se administrează concomitent cu Invirase/ritonavir.	Este necesară o monitorizare atentă a concentrației terapeutice a acestor imunosupresive dacă se administrează concomitent cu Invirase/ritonavir.
<b><i>Agonist beta2-adrenergic cu durată lungă de acțiune</i></b>		
Salmeterol	Se anticipează ca administrarea concomitentă de salmeterol cu saquinavir/ritonavir să crească concentrațiile plasmatice ale salmeterolului.	Asocierea nu este recomandată deoarece poate determina creșterea riscului de reacții adverse cardiovasculare asociate salmeterolului, incluzând prelungirea intervalului QT, palpitații și tahicardie sinusală (vezi pct. 4.4).

<b>Medicamente în funcție de aria terapeutică (doza de Invirase utilizată în studiu)</b>	<b>Interacțiune</b>	<b>Recomandări privind administrarea în asocieri</b>
<b><i>Analgezice opioide</i></b>		
Metadonă 60-120 mg zilnic (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg de două ori pe zi)	ASC a metadonei ↓ cu 19% (Î 90% 9% până la 29%) Niciunul dintre pacienți nu a prezentat simptome de abinență.	Din cauza potențialului de producere a unei aritmii cardiace care pune în pericol viața, este contraindicată administrarea în asocieri cu Invirase/ritonavir (vezi pct. 4.3 și 4.4).
<b><i>Contraceptive orale</i></b>		
Etinilestradiol (saquinavir/ritonavir)	Concentrația plasmatică a etinilestradiolului poate fi scăzută dacă se administrează concomitent cu Invirase/ritonavir.	Dacă se administrează concomitent contraceptive orale care conțin estrogeni, trebuie utilizate măsuri contraceptive alternative sau suplimentare (vezi pct. 4.4).
<b><i>Inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 5 (PDE5)</i></b>		
Sildenafil (saquinavir/ritonavir)	Interacțiunea cu Invirase/ritonavir nu a fost evaluată.	Din cauza potențialului de producere a unei aritmii cardiace care pune în pericol viața, este contraindicată administrarea în asocieri cu Invirase/ritonavir (vezi pct. 4.3 și 4.4).
Sildenafil 100 mg (în doză unică) (saquinavir nepotențat 1200 mg de trei ori pe zi)	Saquinavir ↔ C <sub>max</sub> a sildenafilului ↑ cu 140% ASC a sildenafilului ↑ cu 210% - Sildenafil este un substrat al CYP3A4.	Din cauza potențialului de producere a unei aritmii cardiace care pune în pericol viața, este contraindicată administrarea în asocieri cu Invirase/ritonavir (vezi pct. 4.3 și 4.4).
Vardenafil (saquinavir/ritonavir)	Concentrațiile plasmatice ale vardenafilului pot fi crescute dacă se administrează concomitent cu Invirase/ritonavir.	Din cauza potențialului de producere a unei aritmii cardiace care pune în pericol viața, este contraindicată administrarea în asocieri cu Invirase/ritonavir (vezi pct. 4.3 și 4.4).
Tadalafil (saquinavir/ritonavir)	Concentrațiile plasmatice ale tadalafilului pot fi crescute dacă se administrează concomitent cu Invirase/ritonavir.	Din cauza potențialului de producere a unei aritmii cardiace care pune în pericol viața, este contraindicată administrarea în asocieri cu Invirase/ritonavir (vezi pct. 4.3 și 4.4).
<b><i>Inhibitorii pompei de protoni</i></b>		
Omeprazol 40 mg zilnic (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg de două ori pe zi)	ASC de saquinavir ↑ cu 82% (Î 90% 44-131%) C <sub>max</sub> de saquinavir ↑ cu 75% (Î 90% 38-123%) Ritonavir ↔	Asocierea nu este recomandată.
Alți inhibitori de pompă de protoni (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg de două ori pe zi)	Nu există date despre administrarea concomitentă de Invirase/ritonavir și alți inhibitori de pompă de protoni.	Asocierea nu este recomandată.

<b>Medicamente în funcție de aria terapeutică (doza de Invirase utilizată în studiu)</b>	<b>Interacțiuni</b>	<b>Recomandări privind administrarea în asociere</b>
<b><i>Inhibitori de tirozin-kinază</i></b>		
Toți inhibitorii de tirozin-kinază cu risc de prelungire a intervalului QT, de exemplu dasatinib, sunitinib	Nu au fost studiate interacțiunile cu Invirase/ritonavir	Din cauza potențialului de producere a unei aritmii cardiace care pune în pericol viața, este contraindicată administrarea în asociere cu Invirase/ritonavir (vezi pct. 4.3 și 4.4).
<b><i>Alte interacțiuni</i></b>		
Alcaloizi de ergot (de exemplu: ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină și metilergonovină) (saquinavir/ritonavir)	Invirase/ritonavir poate crește expunerea la alcaloizi de ergot și, consecutiv, poate crește potențialul de toxicitate acută al alcaloizilor de ergot.	Este contraindicată utilizarea concomitentă a Invirase/ritonavir cu alcaloizi de ergot (vezi pct. 4.3).
- Suc de grepfrut (saquinavir/ritonavir)	Interacțiunea cu Invirase/ritonavir nu a fost evaluată.	
- Suc de grepfrut (în doză unică) (saquinavir nepotențat)	Saquinavir ↑ cu 50% (concentrații normale de suc de grepfrut) Saquinavir ↑ cu 100% (concentrații duble de suc de grepfrut)	Creșterea nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic. Nu este necesară ajustarea dozei.
- Capsule cu usturoi (saquinavir/ritonavir)	Interacțiunea cu Invirase/ritonavir nu a fost studiată.	
- Capsule cu usturoi (doze aproximativ echivalente cu de două ori pe zi câte 4 g căței de usturoi) (saquinavir nepotențat 1200 mg de trei ori pe zi)	ASC a saquinavirului ↓ cu 51% C <sub>min</sub> a saquinavirului ↓ cu 49% (la 8 ore după administrarea dozei) C <sub>max</sub> a saquinavirului ↓ cu 54%	Pacienții care sunt tratați cu saquinavir nu trebuie să utilizeze capsule cu usturoi, datorită riscului de scădere a concentrațiilor plasmatice ale saquinavir, riscului de pierdere a răspunsului virusologic și a posibilității apariției rezistenței la una sau mai multe componente ale schemei antiretrovirale.
Sunătoare (saquinavir/ritonavir)	Interacțiunea cu Invirase/ritonavir nu a fost evaluată.	
Sunătoare (saquinavir nepotențat)	Concentrațiile plasmatice de saquinavir nepotențat pot fi reduse prin utilizarea concomitentă a produselor pe bază de plante medicinale care conțin sunătoare ( <i>Hypericum perforatum</i> ). Acest efect se datorează inducției enzimelor care metabolizează medicamentul și/sau deplasării de pe proteinele de transport de către sunătoare.	Preparatele pe bază de plante medicinale care conțin sunătoare nu trebuie utilizate concomitent cu Invirase. Dacă un pacient utilizează deja sunătoare, se oprește administrarea acesteia, se verifică concentrațiile virale și, dacă este posibil, concentrațiile saquinavirului. Concentrațiile saquinavirului pot crește la oprirea administrării preparatelor cu sunătoare și poate fi necesară ajustarea dozei de Invirase. Efectul inductor enzimatic al sunătoarei poate persista timp de cel puțin 2 săptămâni după oprirea tratamentului.

Medicamente în funcție de aria terapeutică (doza de Invirase utilizată în studiu)	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea în asociere
<b><i>Alte interacțiuni potențiale</i></b>		
<b><i>Medicamente care sunt substraturi pentru CYP3A4</i></b>		
de exemplu: dapsonă, disopiramidă, chinină, fentanil și alfentanil	Deși nu s-au efectuat studii specifice, administrarea concomitentă a Invirase/ritonavir cu medicamente care sunt metabolizate îndeosebi pe calea CYP3A4 poate determina concentrații plasmatică crescute ale acestor medicamente.	Din cauza potențialului de producere a unei aritmii cardiace care pune în pericol viața, este contraindicată administrarea în asociere cu Invirase/ritonavir (vezi pct. 4.3 și 4.4).
<b><i>Medicamente gastroenterologice</i></b>		
Metoclopramidă	Nu se cunoaște dacă medicamentele care reduc timpul de tranzit gastrointestinal ar putea determina concentrații plasmatică mai mici de saquinavir.	
Cisapridă (saquinavir/ritonavir)	Deși nu s-au efectuat studii specifice, administrarea concomitentă a Invirase/ritonavir cu medicamente care sunt metabolizate, în special, pe calea CYP3A4 poate determina concentrații plasmatică crescute ale acestor medicamente.	Din cauza potențialului de producere a unei aritmii cardiace care pune în pericol viața, este contraindicată administrarea în asociere cu Invirase/ritonavir (vezi pct. 4.3 și 4.4).
Difemanil (saquinavir/ritonavir)		Din cauza potențialului de producere a unei aritmii cardiace care pune în pericol viața, este contraindicată administrarea în asociere cu Invirase/ritonavir (vezi pct. 4.3 și 4.4).
<b><i>Vasodilatatoare (periferice)</i></b>		
Vincamină i.v.		Din cauza potențialului de producere a unei aritmii cardiace care pune în pericol viața, este contraindicată administrarea în asociere cu Invirase/ritonavir (vezi pct. 4.3 și 4.4).

**Legendă:** ↓ scăzut, ↑ crescut, ↔ nemodificat, ↑↑ crescut marcat

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

**Sarcina:** Evaluarea studiilor experimentale efectuate la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra dezvoltării embrionului sau fătului, asupra evoluției sarcinii și dezvoltării peri- sau postnatale. Experiența clinică la gravide este limitată: rar, la gravidele care au fost tratate cu saquinavir în asociere cu alte antiretrovirale s-au raportat malformații congenitale, defecte la naștere și alte tulburări (fără o malformație congenitală). Cu toate acestea, până în prezent, datele disponibile sunt insuficiente și nu identifică riscuri specifice pentru copil înainte de naștere. Saquinavir trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial asupra fătului (vezi pct. 5.3).

**Alăptarea:** Nu există date de laborator disponibile obținute la animal sau la om asupra excreției saquinavir în laptele matern. Deoarece potențialul pentru reacții adverse ale saquinavirului asupra

copiilor alăptați nu poate fi evaluat, alăptarea trebuie întreruptă înaintea începerii tratamentului cu saquinavir. Se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii pentru a evita transmiterea HIV.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Invirase poate avea o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. În timpul tratamentului cu Invirase au fost raportate amețeli, oboseală și afectarea vederii. Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

##### a. Sumar al profilului de siguranță

Sunt disponibile date limitate provenind din două studii clinice în care a fost studiată siguranța saquinavirului capsule moi (1000 mg de două ori pe zi) administrat în asociere cu o doză mică de ritonavir (100 mg de două ori pe zi) timp de cel puțin 48 săptămâni la 311 pacienți.

Următoarele evenimente adverse cu cel puțin o relație posibilă cu administrarea de saquinavir potențat de ritonavir (adică, reacții adverse) au fost raportate cel mai frecvent: greață, diaree, fatigabilitate, vărsături, flatulență și durere abdominală.

Următoarele evenimente adverse au fost raportate ca fiind de cea mai mare severitate (gradele 3 și 4): anemie, diabet zaharat, diaree, greață, vărsături și fatigabilitate.

Pentru recomandări detaliate privind ajustarea dozei și pentru reacțiile adverse determinate de medicament ale ritonavirului sau altor medicamente utilizate în asociere cu saquinavir, medicii trebuie să consulte și Rezumatul caracteristicilor produsului pentru fiecare dintre aceste medicamente.

##### b. Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse provenind din două studii pivot în care s-a utilizat saquinavir capsule moi (1000 mg de două ori pe zi) administrat în asociere cu o doză mică de ritonavir (100 mg de două ori pe zi) timp de cel puțin 48 săptămâni, sunt prezentate pe scurt în Tabelul 2. Sunt de asemenea incluse reacțiile adverse grave și non-grave provenind din raportările spontane după punerea pe piață, pentru care nu poate fi exclusă o relație de cauzalitate cu saquinavir.

Reacțiile adverse sunt prezentate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Grupele de frecvență conform convenției MedDRA sunt: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $<1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $<1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $<1/1000$ ), foarte rare ( $<1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (frecvența care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2: Incidența reacțiilor adverse și a valorilor anormale marcate ale parametrilor de laborator la pacienții adulți observate în studiile clinice și în experiența de după punerea pe piață.

<b>Aparate, sisteme și organe</b> <b>Frecvența reacției</b>	<b>Reacții adverse</b>
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	
Foarte frecvente	Scăderea numărului de trombocite
Frecvente	Anemie, scăderea hemoglobinei, scăderea numărului de limfocite, scăderea numărului de leucocite
Mai puțin frecvente	Neutropenie
<i>Tulburări oculare</i>	
Mai puțin frecvente	Afectarea vederii
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	
Frecvente	Hipersensibilitate

<b>Aparate, sisteme și organe</b> <b>Frecvența reacției</b>	<b>Reacții adverse</b>
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	
Foarte frecvente	Creșterea valorii serice a colesterolului, creșterea valorii serice a trigliceridelor
Frecvente	Diabet zaharat, anorexie, creștere a apetitului alimentar
Mai puțin frecvente	Scădere a apetitului alimentar
<i>Tulburări psihice</i>	
Frecvente	Scădere a libidoului, tulburări ale somnului
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
Frecvente	Parestezie, neuropatie periferică, amețeli, disgeuzie, cefalee
Mai puțin frecvente	Somnolență, convulsii
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	
Frecvente	Dispnee
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
Foarte frecvente	Diaree, greață
Frecvente	Vărsături, distensie abdominală, durere abdominală, durere la nivelul superior al abdomenului, constipație, xerostomie, dispepsie, eructații, flatulență, uscarea a buzelor, scaune moi
Mai puțin frecvente	Pancreatită
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	
Foarte frecvente	Creșterea valorilor alanin aminotransferazei, creșterea valorilor aspartat aminotransferazei, creșterea valorilor lipoproteinelor de joasă densitate
Frecvente	Creșterea valorii serice a bilirubinei, creșterea amilazei sanguine
Mai puțin frecvente	Hepatită, icter
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	
Frecvente	Creșterea creatininei serice
Mai puțin frecvente	Insuficiență renală
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
Frecvente	Alopecie, uscăciune a pielii, eczeme, lipoatrofie, prurit, erupție cutanată tranzitorie
Mai puțin frecvente	Sindrom Stevens Johnson, dermatită buloasă
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	
Frecvente	Spasme musculare
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
Frecvente	Astenie, fatigabilitate, creștere a țesutului adipos, stare generală de rău
Mai puțin frecvente	Ulcerații ale mucoasei

### ***c. Descrierea reacțiilor adverse selectate***

#### *Parametri metabolici*

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutateii corporale și a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei (vezi pct. 4.4).

S-a raportat sângerare crescută, inclusiv hematoame cutanate spontane și hemartroze, la pacienții cu hemofilia tip A și B tratați cu inhibitori de protează (vezi pct. 4.4).

La administrarea inhibitorilor de protează, în special în combinație cu analogi nucleozidici s-au raportat creșteri ale CPK, mialgie, miozită și, rar, rabdomioliză. Au fost raportate cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu factori generali de risc dovediți, infecție cu HIV avansată sau după expunere îndelungată la terapia combinată antiretrovirală (TARC). Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

La pacienții infectați cu HIV cu imunodeficiență severă în momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC) se poate produce o reacție inflamatorie mergând până la infecții asimptomatice sau infecții oportuniste reziduale. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

#### ***d. Copii și adolescenți***

Sunt disponibile date de siguranță limitate provenind dintr-un studiu pediatric (NV20911, n=18) în care a fost investigată siguranța saquinavir capsule (50 mg/kg de două ori pe zi, fără să se depășească 1000 mg de două ori pe zi) administrat în asociere cu o doză mică de ritonavir soluție orală (3 mg/kg de două ori pe zi pentru o greutate corporală de la 5 până la <15 kg, 2,5 mg/kg de două ori pe zi pentru o greutate corporală de la 15 până la 40 kg și 100 mg de două ori pe zi pentru o greutate corporală >40 kg) la pacienții copii cu vârsta cuprinsă între 4 luni și 6 ani.

Patru pacienți din studiu au prezentat cinci evenimente adverse considerate a avea legătură cu tratamentul din studiul clinic. Aceste evenimente au fost vărsături (3 pacienți), durere abdominală (1 pacient) și diaree (1 pacient). În acest studiu nu s-au observat evenimente adverse neașteptate.

#### **Raportarea reacțiilor adverse suspectate**

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

Există o experiență limitată despre supradozajul cu saquinavir. În timp ce supradozajul acut sau cronic de saquinavir administrat în monoterapie nu determină complicații majore, în asociere cu alți inhibitori de protează au fost observate simptome și semne de supradozaj, cum sunt slăbiciune generală, fatigabilitate, diaree, greață, vărsături, cădere a părului, uscarea a gurii, hiponatremie, pierdere în greutate și hipotensiune arterială ortostatică. Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu saquinavir. Tratamentul supradozajului cu saquinavir trebuie să conțină măsuri de susținere generale, care includ monitorizarea semnelor vitale și a ECG și observarea stării clinice a pacientului. Dacă este indicat, se poate avea în vedere prevenirea absorbției ulterioare. Deoarece saquinavir se leagă în proporție mare de proteine, nu este sigur că dializa este benefică în eliminarea semnificativă a substanței active.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antivirale, codul ATC: J05A E01

**Mecanism de acțiune:** Proteaza HIV este o enzimă virală esențială necesară pentru clivajul specific al genelor virale gag și poliproteinelor gag-pol. Saquinavir inhibă selectiv proteaza HIV, de aceea previne formarea particulelor virale infecțioase mature.

**Prelungirea intervalelor QT și PR pe electrocardiogramă:** Efectele dozelor terapeutice de Invirase/ritonavir (1000/100 mg de două ori pe zi) și a celor supra-terapeutice (1500/100 mg de două ori pe zi) asupra intervalului QT au fost evaluate într-un studiu clinic 4-încrucișat, dublu-orb, controlat placebo și activ (400 mg moxifloxacină) la voluntari sănătoși, bărbați și femei cu vârsta cuprinsă între 18 și 55 ani (N = 59). În ziua 3 de dozare, măsurătorile ECG s-au realizat într-o perioadă mai mare de 20 ore. Ziua 3, ca moment de timp, a fost aleasă deoarece expunerea farmacocinetică a fost maximă în această zi într-un studiu clinic de farmacocinetică după doze repetate, anterior zilei 14. În ziua 3, valorile medii ale  $C_{max}$  au fost de aproximativ 3 ori și 4 ori mai mari cu doze terapeutice, respectiv supra-terapeutice față de valoarea medie a  $C_{max}$  observată la starea de echilibru cu doze terapeutice administrate pacienților infectați cu HIV. În ziua 3, intervalul de încredere 95% superior, a diferenței medii maxime a QTcS corectat inițial pre-doză (studiu specific pentru intervalul QT corectat pentru frecvența cardiacă) dintre medicamentul activ și brațele placebo a fost > 10 ms pentru cele două grupe de tratament cu Invirase potențat cu ritonavir (vezi rezultatele în Tabelul 3). În timp ce doza supra-terapeutică de Invirase/ritonavir pare a avea un efect mai mare asupra intervalului QT decât doza terapeutică de Invirase/ritonavir, nu este sigur dacă s-a observat efectul maxim pentru ambele doze. În brațul cu doza terapeutică și supra-terapeutică, 11% dintre pacienți, respectiv 18% au avut QTcS între 450 și 480 ms. În acest studiu nu a fost raportată nici torsada vârfurilor și nici prelungirea intervalului QT > 500 ms (vezi, de asemenea, pct. 4.4).

Tabelul 3: Media maximă a ddQTcS<sup>†</sup> (ms) în ziua 3 pentru doza terapeutică de Invirase/ritonavir, doza supra-terapeutică de Invirase/ritonavir și moxifloxacină control activ la voluntarii sănătoși din studiul referitor la intervalul QT (TQT)

Tratament	Moment Post-Doză	Media ddQTcS	Eroare standard	Limita superioară a Î 95% al ddQTcS
Invirase/ritonavir 1000/100 mg de două ori pe zi	12 ore	18,86	1,91	22,01
Invirase/ritonavir 1500/100 mg de două ori pe zi	20 ore	30,22	1,91	33,36
Moxifloxacină <sup>^</sup>	4 ore	12,18	1,93	15,36

<sup>†</sup> Diferența derivată a QTcS corectat pre-doză inițială, între brațele de tratament activ și placebo

<sup>^</sup> 400 mg au fost administrate numai în ziua 3

Notă: QTcS în acest studiu a fost  $QT/RR^{0,319}$  pentru bărbați și  $QT/RR^{0,337}$  pentru femei, care este similar cu formula de corecție Fridericia ( $QTcF=QT/RR^{0,333}$ ).

În acest studiu, un interval PR > 200 ms a fost, de asemenea, observat la 40% și 47% dintre pacienții tratați cu Invirase/ritonavir 1000/100 mg de două ori pe zi, respectiv 1500/100 mg de două ori pe zi, în ziua 3. Un interval PR > 200 ms a fost observat la 3% dintre pacienții din grupul de control activ (moxifloxacină) și la 5% din brațul placebo. Modificările mediei maxime a intervalului PR comparativ cu valoarea inițială pre-doză au fost de 25 ms și 34 ms în cele două grupuri de tratament cu Invirase potențat cu ritonavir, 1000/100 mg de două ori pe zi, respectiv 1500/100 mg de două ori pe zi (vezi, de asemenea, pct. 4.4).

Evenimente cu apariția sincopei/presincopei au apărut cu o frecvență mai mare decât era de așteptat și au fost observate mai frecvent în timpul tratamentului cu saquinavir (11 din 13). Relevanța clinică a acestor constatări din respectivul studiu efectuat la voluntarii sănătoși privind administrarea de Invirase/ritonavir la pacienții infectați cu HIV nu este clară, dar doze care depășesc 1000/100 mg de Invirase/ritonavir, de două ori pe zi, trebuie evitate.

Într-un studiu observațional deschis, cu durata de 2 săptămâni, efectuat la 23 de pacienți infectați cu HIV-1, netratați anterior inițierii terapiei cu Invirase/ritonavir, a fost evaluat efectul produs de inițierea tratamentului cu o schemă de dozare a Invirase/ritonavir de 500/100 mg de două ori pe zi în asociere cu 2 INRT pentru primele 7 zile de tratament urmată de Invirase/ritonavir 1000/100 mg de două ori pe zi în asociere cu 2 INRT în următoarele 7 zile asupra intervalului QT, PK și încărcării virale. Parametrii ECG și PK au fost înregistrați în Zilele 3, 4, 7, 10 și 14 de tratament cu schema de dozare a Invirase/ritonavir modificată. Principala variabilă a studiului a fost modificarea maximă a intervalului QTcF ( $\Delta QTcF_{dens}$ ) față de media valorilor inițiale pre-doză. Schema de dozare a Invirase/ritonavir modificată a redus valoarea medie a maximelor  $\Delta QTcF_{dens}$  în prima săptămână de tratament în comparație cu aceeași valoare provenită de la voluntarii sănătoși tratați după schema de dozare standard a Invirase/ritonavir în studiul TQT în Ziua 3, (Tabelul 4) bazat pe studiul încrucișat de comparație într-o populație diferită. Doar 2/21 (9%) dintre pacienți au prezentat în toate zilele studiului modificarea maximă a QTcF față de media valorilor inițiale pre-doză  $\geq 30$  ms, după administrarea schemei de dozare a Invirase/ritonavir modificată la populația de pacienți infectați cu HIV-1 netratați anterior; și media modificărilor maxime față de media valorilor inițiale pre-doză în intervalul QTcF a fost  $< 10$  ms în toate zilele studiului. Aceste rezultate sugerează că influența QTc este redusă odată cu schema de dozare modificată a Invirase/ritonavir, pe baza unui studiu încrucișat de comparație într-o populație diferită (Tabelul 4). Proporția de pacienți cu o prelungire a intervalului PR  $> 200$  ms raportată în acest studiu a variat de la 3/22 (14%) (ziua 3) la 8/21 (38%) (ziua 14).

Urmând schema de dozare modificată a Invirase/ritonavir, expunerea saquinavir pe parcursul primei săptămâni a prezentat un maxim în Ziua 3 și a scăzut la cea mai mică expunere în Ziua 7 cu efecte de inducție a ritonavir, în timp ce parametrii PK ai saquinavir în Ziua 14 (după dozele complete de Invirase/ritonavir din a doua săptămână) s-au apropiat de intervalul valorilor medii anterioare în ceea ce privește valorile la starea de echilibru a saquinavir la pacienții infectați cu HIV-1 (Tabelul 9). Valoarea medie a Invirase  $C_{max}$  cu schema de dozare modificată a Invirase/ritonavir a fost cu aproximativ 53-83% mai scăzută în zilele studiului la pacienții infectați cu HIV-1 față de valoarea medie  $C_{max}$  obținută la voluntarii sănătoși din studiul TQT în Ziua 3. Scăderi continue ale HIV-ARN au fost observat la toți pacienții netratați anterior cărora li s-a administrat schema de dozare modificată a Invirase/ritonavir o perioadă de tratament de 2 săptămâni, sugerând supresia virală a HIV pe perioada desfășurării studiului. Nu a fost evaluată eficacitatea pe termen lung cu schema de dozare modificată.

Tabelul 4: Sumar al Parametrilor Electrocardiografelei după administrarea schemei de dozare modificată a Invirase/ritonavir la pacienții infectați cu HIV-1 netratați anterior inițierii tratamentului cu Invirase/ritonavir

Parametru	Ziua3 500/100 mg (n=22)	Ziua 4 500/100 mg (n=21)	Ziua 7 500/100 mg (n=21)	Ziua 10 1000/100 mg (n=21)	Ziua 14 1000/100 mg (n=21)	Studiul TQT Ziua 3* (n=57)
Media maximelor $\Delta QTcF_{dens}$ ms (SD)	3,26 ± 7,01	0,52 ± 9,25	7,13 ± 7,36	11,97 ± 11,55	7,48 ± 8,46	32,2 ± 13,4
Pacienți cu $\Delta QTcF_{dens}$ $\geq 30$ ms (%)	0	0	0	2/21 (9%)	0	29/57 (51%)

\*Datele anterioare provenite din studiul complet QT realizat la voluntari sănătoși

**Activitatea antivirală in vitro:** Saquinavir demonstrează activitate antivirală împotriva unui panel de tulpini obținute în laborator și izolatelor clinice de HIV-1 cu valori  $CE_{50}$  și  $CE_{90}$  caracteristice în intervalul 1-10 nM și respectiv 5-50 nM, fără o diferență aparentă între subtipul B și subtipurile non-B. Serul corespunzător (50% ser uman) ajustat  $CE_{50}$  este cuprins între 25-250 nM. Izolatele clinic de HIV-2 demonstrează valori  $CE_{50}$  cuprinse în intervalul 0,3-2,4 nM.

## Rezistența

### Activitatea antivirală corespunzătoare genotipului și fenotipului inițial:

Analizele clinice genotipice și fenotipice care previzionează eficacitatea clinică a saquinavir potențat cu ritonavir au rezultat din analiza retrospectivă a RESIST 1 și 2, din două studii clinice și analiza unei largi populații spitalizate de tip cohortă (Marcelin și colaboratorii 2007).

Fenotipul saquinavir inițial (schimbarea în sensibilitatea relativă față de referință, Analiza PhenoSense) s-a demonstrat a fi un factor predictiv al efectului virusologic. Scăderea răspunsului virusologic a fost observată prima dată când CI<sub>50</sub> pentru izolata virală studiată a depășit de 2,3 ori CI<sub>50</sub> pentru tulpina sălbatică; pe de altă parte, beneficiul virusologic nu a mai fost observat când CI<sub>50</sub> pentru izolata virală studiată depășește de 12 ori CI<sub>50</sub> pentru tulpina sălbatică.

Marcelin și colaboratorii (2007) au identificat nouă codoni proteazici (L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M) care au fost asociați cu scăderea răspunsului virologic la saquinavir/ritonavir (1000/100 mg de două ori pe zi) la 138 pacienți netratați anterior cu saquinavir. Prezența a 3 sau mai multe mutații a fost asociată cu scăderea răspunsului la saquinavir/ritonavir. Asocierea între numărul acestor mutații rezistențe asociate saquinavirului și răspunsul virologic a fost confirmat într-un studiu clinic independent (RESIST 1 și 2) care a inclus o populație de pacienți tratați intensiv, din care 54% au primit anterior saquinavir ( $p = 0,0133$ , vezi Tabelul 5). Mutația G48V, identificată anterior *in vitro* ca o mutație tipică pentru saquinavir, a fost prezentă inițial în virusul de la trei pacienți, dintre care niciunul nu a răspuns la tratament.

Tabelul 5: Răspunsul virologic la saquinavir/ritonavir stratificat după numărul mutațiilor de rezistență asociate saquinavirului, inițial

Numărul de mutații rezistente asociate Saquinavirului la momentul inițial*	Marcelin și colaboratorii (2007) Pacienți netratați anterior cu SQV		RESIST 1 și 2 Pacienți netratați/tratați anterior cu SQV	
	N = 138	Modificare în ARN HIV-1 în plasmă față de momentul inițial în Săptămânile 12-20	N = 114	Modificare în ARN HIV-1 în plasmă față de momentul inițial în Săptămâna 4
0	35	-2,24	2	-2,04
1	29	-1,88	3	-1,69
2	24	-1,43	14	-1,57
3	30	-0,52	28	-1,41
4	9	-0,18	40	-0,75
5	6	-0,11	17	-0,44
6	5	-0,30	9	0,08
7	0	-	1	0,24

\* Mutații din scorul de mutații pentru Saquinavir: L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M

### Rezultate clinice din studiile cu pacienți netratați anterior și pacienți tratați anterior

În studiul MaxCmin1, siguranța și eficacitatea administrării saquinavir capsule moi/ritonavir 1000/100 mg în două prize pe zi în asociere cu 2 INRT/inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (INNRT) au fost comparate cu indinavir/ritonavir 800/100 mg în două prize pe zi în asociere cu 2 INRT/INNRT, la peste 300 pacienți (atât netratați anterior, cât și tratați cu inhibitor de protează). Asocierea saquinavir cu ritonavir a demonstrat o activitate virologică superioară comparativ cu brațul conținând indinavir și ritonavir când schimbarea tratamentului repartizat a fost socotită ca eșec virologic.

În studiul MaxCmin2, siguranța și eficacitatea administrării saquinavir capsule moi/ritonavir 1000/100 mg în două prize pe zi în asociere cu 2 INRT/INNRT au fost comparate cu lopinavir/ritonavir 400/100 mg în două prize pe zi în asociere cu 2 INRT/INNRT, la 324 subiecți (atât netratați anterior, cât și tratați cu inhibitor de protează). Niciunul dintre pacienții din brațul conținând lopinavir/ritonavir nu a fost tratat cu lopinavir înainte de înrolarea în acest studiu clinic, în timp ce 16 pacienți din brațul conținând saquinavir/ritonavir fuseseră tratați anterior cu saquinavir.

Tabelul 6: Caracteristicile demografice pentru subiecții din studiile MaxCmin1 și MaxCmin2<sup>†</sup>

	<b>MaxCmin1</b> <b>SQV/r</b> <b>N=148</b>	<b>IDV/r</b> <b>N=158</b>	<b>MaxCmin2</b> <b>SQV/r</b> <b>N=161</b>	<b>LPV/r</b> <b>N=163</b>
Sex Masculin	82%	74%	81%	76%
Rasa (Alb/Negru/Asiatic) %	86/9/1	82/12/4	75/19/1	74/19/2
Vârsta, mediană, ani (IQR)	39	40	40	40
Categoria CDC C (%)	32%	28%	32%	31%
Antiretroviral naiv (%)	28%	22%	31%	34%
PI naiv (%)	41%	38%	48%	48%
Valori inițiale mediane HIV-1 RNA, log <sub>10</sub> copii/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)
Valoarea inițială mediană a numărului de celule CD4 <sup>+</sup> , celule/mm <sup>3</sup> (IQR)	272 (135-420)	280 (139-453)	241 (86-400)	239 (95-420)

<sup>†</sup> date din raportul studiului clinic

Tabelul 7: Rezultatele studiilor MaxCmin1 și MaxCmin2 în săptămâna 48<sup>†</sup>

Rezultate	MaxCmin1		MaxCmin2	
	SQV/r	IDV/r	SQV/r	LPV/r
Inițierea tratamentului alocat n (%)	148 (94%)	158 (99%)	161 (94%)	163 (98%)
Înteruperea tratamentului alocat, n (%)	40 (27%)	64 (41%)	48 (30%)	23 (14%)
	P=0,01		P=0,001	
Eșec virologic ITT/e* <sup>#</sup>	36/148 (24%)	41/158 (26%)	53/161 (33%)	29/163 (18%)
	P=0,76		P=0,002	
Proporția cu VL < 50 copii/ml în săptămâna 48, ITT/e <sup>#</sup>	97/144 (67%)	106/154 (69%)	90/158 (57%)	106/162 (65%)
	P >0,05 <sup>‡</sup>		P=0,12	
Proporția cu VL < 50 copii/ml în săptămâna 48, În tratament	82/104 (79%)	73/93 (78%)	84/113 (74%)	97/138 (70%)
	P>0,05 <sup>‡</sup>		P=0,48	
Creșterea mediană a numărului de celule CD4 în săptămâna 48 (celule/mm <sup>3</sup> )	85	73	110	106

\* Pentru ambele studii: Pentru pacienții care au intrat în studiu cu VL < 200 copii/ml, VF definit ca ≥ 200 copii/ml. MaxCmin1: Pentru pacienții care au intrat în studiu cu VL ≥ 200 copii/ml, VF definit ca o creștere ≥ 0,5 logs și/sau VL ≥ 50000 copii/ml în săptămâna 4, ≥ 5000 copii/ml în săptămâna 12, sau ≥ 200 copii/ml în săptămâna 24 sau după. MaxCmin2: orice creștere ≥ 0,5 log la o vizită specifică; ≤ 0,5 log reducere dacă VL ≥ 200 copii/ml în săptămâna 4; ≤ 1,0 log reducere de la valoarea inițială dacă VL ≥ 200 copii/ml în săptămâna 12; și valoarea VL ≥ 200 copii/ml în săptămâna 24.

# ITT/e = intenție de tratament/expunere

† date din raportul studiului clinic

‡ date din publicațiile MaxCmin1

### Rezultate clinice din studii la copii

Farmacocinetica, siguranța și activitatea saquinavir au fost evaluate într-un studiu deschis, multicentric, care a inclus 18 copii cu vârsta cuprinsă între 4 luni și mai puțin de 6 ani, în care saquinavir (50 mg/kg de două ori pe zi, până la doza pentru adulți de 1000 mg de două ori pe zi) a fost administrat în asociere cu ritonavir soluție orală (3 mg/kg de două ori pe zi pentru greutate corporală cuprinsă între 5 și <15 kg, 2,5 mg/kg de două ori pe zi pentru greutate corporală cuprinsă între 15 și 40 kg și 100 mg de două ori pe zi pentru greutate corporală >40 kg) plus ≥ 2 medicamente antiretrovirale în schema de tratament. Sugarii și copiii au fost împărțiți în 2 grupuri: Grupul A „Grupul cu vârstă mică”, cu vârsta cuprinsă între 4 luni și mai puțin de 2 ani (n = 5), și Grupul B „Grupul cu vârstă mare”, cu vârsta cuprinsă între 2 ani și mai puțin de 6 ani (n = 13).

În „Grupul cu vârstă mare”, numărul pacienților cu o încărcătură virală < 400 copii/ml în săptămâna 48 a fost de 11 din 13. Numărul pacienților cu o încărcătură virală < 50 copii/ml a fost de 9 din 13 pentru aceeași perioadă. Numărul limfocitelor CD4 (exprimat ca CD4 mediu procentual) a crescut în medie cu 2,97% în cursul aceleiași perioade de 48 săptămâni. Dimensiunea studiului a fost prea mică pentru a permite obținerea unor concluzii privind beneficiul clinic.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Saquinavir este complet metabolizat de CYP3A4. Ritonavir inhibă metabolizarea saquinavir, crescând (mărind) astfel concentrațiile plasmatice de saquinavir.

**Absorbția:** La pacienții adulți infectați cu HIV, Invirase în asociere cu ritonavir în doze de 1000/100 mg de două ori pe zi determină expuneri sistemice la saquinavir pe parcursul a 24 de ore similare cu sau mai mari decât cele atinse cu saquinavir capsule moi 1200 mg de trei ori pe zi (vezi Tabelul 8). Farmacocinetica saquinavir se menține constantă pe parcursul tratamentului de lungă durată.

Tabelul 8: Valoarea medie a ASC (VC%),  $C_{max}$  și  $C_{min}$  a saquinavirului la pacienții tratați cu doze repetate de Invirase, saquinavir capsule moi, Invirase/ritonavir și saquinavir capsule moi/ritonavir

Tratament	N	ASC $\tau$ (ng•oră/ml)	ASC <sub>0-24</sub> (ng•oră/ml) †	C <sub>max</sub> (ng/ml)	C <sub>min</sub> (ng/ml)
Invirase (capsule) 600 mg de trei ori pe zi	10	866 (62)	2,598	197 (75)	75 (82)
saquinavir capsule moi 1200 mg de trei ori pe zi	31	7,249 (85)	21,747	2,181 (74)	216 (84)
Invirase (comprimate) 1000 mg de două ori pe zi plus ritonavir 100 mg de două ori pe zi* (post alimentar)	22	10,320 (2,530-30,327)	20,640	1509 (355-4,101)	313 (70-1,725) <sup>††</sup>
Invirase (comprimate) 1000 mg de două ori pe zi plus ritonavir 100 mg de două ori pe zi* (mese bogate în lipide)	22	34,926 (11,826-105,992)	69,852	5208 (1,536-14,369)	1,179 (334-5,176) <sup>††</sup>

$\tau$  = intervalul dintre doze, de exemplu: 8 ore pentru administrare de trei ori pe zi și 12 ore pentru administrare de două ori pe zi

$C_{min}$  = concentrația plasmatică observată la sfârșitul intervalului dintre doze

\*= rezultatele sunt medii geometrice (min-max)

† derivate din schema terapeutică de două ori pe zi sau de trei ori pe zi

†† $C_{min}$  valori

Biodisponibilitatea absolută a fost de aproximativ 4% (VC 73%, între 1% și 9%) la 8 voluntari sănătoși cărora li s-a administrat o doză unică de 600 mg Invirase (3 x 200 mg capsule) după un mic dejun consistent. Biodisponibilitatea mică pare a se datora unei combinații dintre absorbția incompletă și metabolizarea extensivă la primul pasaj hepatic. Valoarea pH-ului gastric s-a dovedit a fi numai o componentă minoră a creșterii mari a biodisponibilității observate la administrarea cu alimente. La om, nu s-a determinat biodisponibilitatea absolută a saquinavir administrat concomitent cu ritonavir.

Bioechivalența Invirase capsule și comprimate filmate-în asociere cu ritonavir a fost demonstrată doar în cazul administrării cu alimente.

Terapia eficientă în tratamentul pacienților netratați anterior este asociată cu o  $C_{min}$  de aproximativ 50 ng/ml și o ASC<sub>0-24</sub> de aproximativ 20000 ng•oră/ml. Terapia eficientă în tratamentul pacienților tratați anterior este asociată cu o  $C_{min}$  de aproximativ 100 ng/ml și o ASC<sub>0-24</sub> de aproximativ 20000 ng•oră/ml.

La pacienții infectați cu HIV-1 netratați anterior inițierii tratamentului cu Invirase/ritonavir cu o schemă de dozare a Invirase/ritonavir modificată la Invirase 500 mg de două ori pe zi, administrat în asociere cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi pentru primele 7 zile de tratament și crescută la Invirase

1000 mg de două ori pe zi administrat în asociere cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi în următoarele 7 zile, expunerile sistemice ale saquinavir în mod general s-au apropiat sau au depășit intervalul valorilor la starea de echilibru obținute anterior cu schema de dozare standard Invirase/ritonavir 1000 mg/100 mg de două ori pe zi, pe perioada studiului (vezi Tabelele 9 și 8).

Tabelul 9: Valoarea medie a parametrilor PK (CV%) după administrarea schemei de dozare modificate de Invirase/ritonavir la pacienții infectați cu HIV-1 netratați anterior inițierii tratamentului cu Invirase/ritonavir

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

Studiile *in vitro* au demonstrat că saquinavir este substrat al glicoproteinei P (gp-P).

**Efectul alimentelor:** Într-un studiu încrucișat realizat pe 22 pacienți infectați cu HIV, tratați cu Invirase/ritonavir 1000 mg/100 mg de două ori pe zi și cărora li se administrează trei doze consecutive în condiții de post alimentar, sau după o masă bogată în lipide sau o masă cu conținut caloric ridicat (46 g lipide, 1,091 kcal), ASC<sub>0-12</sub>, C<sub>max</sub> și C<sub>prin</sub> valori pentru saquinavir administrat în condiții de post alimentar au fost cu 70 procente mai mici față de valorile pentru o masă bogată în lipide. Toți pacienții cu excepția unui singur caz, au atins valori ale C<sub>prin</sub> pentru saquinavir peste limita terapeutică (100 ng/ml) în condiții de post alimentar. Nu există diferențe clinic semnificative privind profilul farmacocinetic al ritonavir administrat cu sau fără alimente, dar C<sub>prin</sub> pentru ritonavir (media geometrică 245 față de 348 ng/ml) a fost mai scăzută în condiții de post alimentar comparativ cu administrarea cu alimente. Invirase/ritonavir trebuie administrat în timpul mesei sau după masă.

**Distribuția la adulți:** Saquinavir se distribuie larg la nivelul țesuturilor. La starea de echilibru, volumul mediu de distribuție după administrarea intravenoasă a unei doze de 12 mg saquinavir a fost de 700 l (VC 39%). S-a demonstrat că saquinavir este legat de proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 97% pentru concentrații de până la 30 μg/ml. La doi pacienți care au beneficiat de tratament cu Invirase în doze de 600 mg de trei ori pe zi, concentrațiile de saquinavir în lichidul cefalorahidian au fost neglijabile în comparație cu concentrațiile din probele corespunzătoare de plasmă.

**Biotransformarea și eliminarea la adulți:** Studiile *in vitro* în care s-au folosit microzomi hepatici umani au demonstrat faptul că biotransformarea saquinavir este mediată de citocromul P450 cu izoenzima specifică CYP3A4, răspunzătoare pentru mai mult de 90% din metabolizarea hepatică. Conform studiilor *in vitro*, saquinavir este biotransformat rapid într-o serie de compuși inactivi mono- și dihidroxilați. Într-un studiu în care s-au folosit 600 mg saquinavir marcat cu C<sup>14</sup> (n = 8), 88% și 1% din radioactivitatea administrată pe cale orală s-a regăsit în fecale, respectiv în urină, în cursul a 4 zile de administrare. La alți patru subiecți, la care s-au administrat intravenos 10,5 mg saquinavir marcat cu C<sup>14</sup>, 81% și 3% din radioactivitatea administrată intravenos s-a regăsit în fecale, respectiv în urină, în cursul a 4 zile de administrare. În asemenea studii, 13% din saquinavirul circulant în plasmă a fost prezent ca medicament nemodificat după administrarea orală, iar restul a fost prezent sub formă de metaboliți. După administrarea intravenoasă, 66% din saquinavirul circulant este prezent nemodificat și restul sub formă de metaboliți, ceea ce arată că saquinavirul este metabolizat masiv în cursul primului pasaj hepatic. Experimentele *in vitro* au demonstrat că metabolizarea hepatică a saquinavirului devine saturabilă la concentrații de peste 2 μg/ml.

După administrarea intravenoasă a dozelor de 6, 36 și 72 mg, clearance-ul sistemic al saquinavirului a fost foarte mare, 1,14 l/oră și kg (VC 12 %), puțin peste fluxul plasmatic la nivelul ficatului și constant. Timpul mediu de persistență al saquinavirului a fost 7 ore (n = 8).

### **Grupe speciale de pacienți**

#### ***Influența sexului pacientului asupra parametrilor farmacocinetici după terapia cu***

***Invirase/ritonavir:*** S-a constatat o diferență în funcție de sex, la femei observându-se o expunere mai mare la saquinavir față de bărbați (ASC în medie cu 56% mai mare și  $C_{max}$  în medie cu 26% mai mare) într-un studiu de bioechivalență care a comparat comprimatele filmate de Invirase 500 mg cu Invirase 200 mg capsule amândouă în asociere cu ritonavir. În acest studiu, nu au fost dovezi că vârsta și greutatea corporală explică diferența dintre sexe. Date limitate din studiile clinice controlate cu regimul de dozare aprobat nu au indicat o diferență majoră în profilul de eficacitate și siguranță între bărbați și femei.

***Pacienți cu insuficiență hepatică:*** Efectul insuficienței hepatice asupra farmacocineticii la starea de echilibru a saquinavir/ritonavir (1000 mg/100 mg administrate de două ori pe zi, timp de 14 zile) a fost studiat la 7 pacienți infectați cu HIV cu insuficiență hepatică moderată (Clasa B conform clasificării Child-Pugh scor 7-9). Studiul a inclus un grup de control constituit din 7 pacienți infectați cu HIV cu funcție hepatică normală, având aceeași vârstă, sex, greutate și același consum de țigări cu pacienții cu insuficiență hepatică. Valorile medii (% coeficientului de variație din paranteze) ale  $ASC_{0-12}$  și  $C_{max}$  a saquinavirului au fost de 24,3  $\mu\text{g}\cdot\text{oră}/\text{ml}$  (102%), respectiv 3,6  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (83%) pentru pacienții infectați cu HIV cu insuficiență hepatică moderată. Valorile corespunzătoare în cadrul grupului de control au fost de 28,5  $\mu\text{g}\cdot\text{oră}/\text{ml}$  (71%), respectiv 4,3  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (68%). Raportul mediilor geometrice (raportul dintre parametri farmacocinetici determinați la pacienții cu insuficiență hepatică și cei determinați la pacienții cu funcție hepatică normală) (interval de încredere 90%) a fost de 0,7 (0,3 până la 1,6) atât pentru  $ASC_{0-12}$  cât și pentru  $C_{max}$ , ceea ce sugerează o reducere cu aproximativ 30% a expunerii farmacocinetice la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Rezultatele sunt bazate pe concentrațiile totale (fracțiunea legată de proteine și cea liberă). Concentrațiile fracțiunii libere la starea de echilibru nu au fost evaluate. Pentru tratamentul pacienților cu insuficiență hepatică moderată, se pare că nu este necesară ajustarea dozei, luând în considerare datele limitate. Se recomandă monitorizarea atentă a siguranței (incluzând semne ale aritmiei cardiace) și a răspunsului virologic datorită creșterii variabilității expunerii la această populație (vezi pct. 4.2 și 4.4).

***Copii:*** Informații privind profilul farmacocinetic la starea de echilibru sunt disponibile de la pacienții copii infectați cu HIV, incluși în studiul NV20911. În acest studiu, 5 pacienți au avut vârsta < 2 ani și 13 pacienți au avut vârsta cuprinsă între 2 și < 6 ani și li s-au administrat 50 mg/kg saquinavir de două ori pe zi (fără a depăși 1000 mg de două ori pe zi), potențat cu ritonavir în doză de 3 mg/kg pentru pacienți cu greutate corporală cuprinsă între 5 și < 15 kg sau 2,5 mg/kg pentru pacienți cu greutate corporală cuprinsă între 15 și 40 kg (fără a depăși 100 mg de două ori pe zi). Șaisprezece din 18 copii nu au putut înghiți Invirase capsule și medicamentele le-au fost administrate prin deschiderea capsulelor și amestecarea conținutului cu diferite lichide. Parametrii farmacocinetici de expunere pentru „Grupul cu vârstă mare” sunt prezentați în Tabelul 10 de mai jos. Rezultatele pentru „Grupul cu vârstă mică” nu sunt prezentate, datele fiind limitate din cauza mărimii mici a grupului.

Tabelul 10: Parametrii farmacocinetici ai saquinavir la starea de echilibru la pacienții copii infectați cu HIV

			<b>Parametrii farmacocinetici medii ± DS (%Coeficienții de variație, CV) ai saquinavir*</b>		
<b>Studiu</b>	<b>Grup de vârstă (ani)</b>	<b>N</b>	<b>ASC<sub>0-12ore</sub> (ng•ora/ml)</b>	<b>C<sub>min</sub> (ng/ml)</b>	<b>C<sub>max</sub> (ng/ml)</b>
NV20911	2 până la < 6 ani	13	38000 ± 18100 (48%)	1860 ± 1060 (57%)	5570 ± 2780 (50%)

\* Toți parametrii normalizați la o doză de 50 mg/kg

Expunerile saquinavir la starea de echilibru observate în studiile clinice efectuate la copii și adolescenți au fost în mod considerabil mai mari decât datele anterioare provenite din studiile la adulți unde s-a observat prelungirea intervalelor QTc și PR în funcție de doză și de expunere (vezi pct. 4.4).

### 5.3 Date preclinice de siguranță

**Toxicitate acută și cronică:** Saquinavir a fost bine tolerat în cadrul studiilor de toxicitate acută și cronică efectuate la șoarece, șobolan, câine și saquin.

**Mutageneză:** Studiile de mutagenitate și genotoxicitate, cu și fără activare metabolică când este cazul, au arătat că saquinavirul nu are activitate mutagenă *in vitro* pe bacterii (test Ames) sau pe celule de mamifere (test V79/HPRT pe plămân de hamster chinezesc). Saquinavirul nu induce afectare cromozomială *in vivo* în testul micronucleilor de șoarece sau *in vitro* în limfocitele sângelui periferic uman și nu induce afectare primară a ADN-ului *in vitro* în testul de sinteză ADN neprogramat.

**Carcinogeneză:** Nu există nicio evidență asupra activității carcinogene după administrarea de mesilat de saquinavir timp de 96 până la 104 săptămâni la șobolan și la șoarece. Expunerile plasmatice (valorile ASC) la șobolani (doza maximă de 1000 mg/kg și zi) și la șoarece (doza maximă de 2500 mg/kg și zi) au fost mai mici decât expunerile plasmatice așteptate obținute la om la doza clinică recomandată de Invirase potențat cu ritonavir.

**Toxicitate asupra funcției de reproducere:** Fertilitatea și dezvoltarea peri- și postnatală nu au fost afectate și nu au fost observate efecte embriotoxice/teratogene la șobolani sau iepuri la expuneri plasmatice mai mici decât cele realizate la om la doza clinică recomandată de Invirase potențat cu ritonavir. Studiile privind distribuția substanței la aceste specii au demonstrat că transferul placentar al saquinavirului este mic (mai puțin de 5% din concentrațiile plasmatice materne).

**Siguranță farmacologică:** Trecerea *in vitro* prin canalele de potasiu cardiace umane clonate (hERG) a fost inhibată cu 75% de 30 μM saquinavir. Saquinavir a inhibat atât curentul prin hERG, cât și curentul prin canalul de Ca<sup>++</sup> de tip L cu concentrații inhibitorii CI<sub>50</sub> de 4,7 și respectiv de 6,3 μM. Într-un studiu de distribuție miocardică la șobolan, a fost observată o acumulare de aproximativ 2 ori mai mare a saquinavir în inimă comparativ cu plasma, după administrarea concomitentă de saquinavir și ritonavir. Relevanța clinică a acestor rezultate preclinice este necunoscută; cu toate acestea, la om s-au observat tulburări de conducere cardiacă și tulburări de repolarizare în cazul terapiei asociate cu saquinavir și ritonavir (vezi pct. 4.4 și 5.1).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Nucleu*

Celuloză microcristalină  
Croscarmeloză sodică  
Povidonă  
Lactoză (monohidrat)  
Stearat de magneziu

#### *Film*

Hipromeloză  
Dioxid de titan (E 171)  
Talc  
Triacetat de glicerol  
Oxid galben și roșu de fer (E 172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon din plastic (PEİD) care conține 120 comprimate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale la eliminare.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/96/026/002

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 04 Octombrie 1996

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 04 Octombrie 2006

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și cu orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**TEXT PENTRU CUTIA DE CARTON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Invirase 500 mg comprimate filmate  
Saquinavir

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)**

Fiecare comprimat filmat conține saquinavir 500 mg sub formă de mesilat de saquinavir.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține, de asemenea, lactoză (monohidrat) 38,5 mg, coloranți (dioxid de titan E 171, oxid de fer E 172) și alte componente. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

120 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
Comprimatele filmate trebuie înghițite întregi  
A se citi prospectul înainte de utilizare

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/96/026/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

invirase 500 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**TEXT PENTRU ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Invirase 500 mg comprimate filmate  
Saquinavir

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)**

Fiecare comprimat filmat conține saquinavir 500 mg sub formă de mesilat de saquinavir.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține, de asemenea, lactoză (monohidrat) 38,5 mg, coloranți (dioxid de titan E 171, oxid de fer E 172) și alte componente. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

120 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
Comprimatele filmate trebuie înghițite întregi  
A se citi prospectul înainte de utilizare

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/96/026/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Nu se aplică

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

Nu se aplică

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Invirase 500 mg comprimate filmate Saquinavir

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Invirase și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Invirase
3. Cum să luați Invirase
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Invirase
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Invirase și pentru ce se utilizează**

Invirase conține substanța activă saquinavir, care este un agent antiviral. Face parte dintr-o clasă de medicamente numite inhibitori de protează. Este utilizat pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV).

Invirase este folosit de către persoanele adulte infectate cu HIV-1. Invirase este prescris pentru utilizare în asociere cu ritonavir (Norvir) și cu alte medicamente antiretrovirale.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Invirase**

##### **Nu luați Invirase dacă aveți:**

- o alergie la saquinavir, ritonavir sau la oricare dintre celelalte componente (vezi “Invirase conține lactoză” mai jos la acest punct și “Ce conține Invirase” la pct. 6)
- orice problemă cu inima care poate fi observată pe o electrocardiogramă (ECG, înregistrarea acțiunii electrice a inimii) - este posibil să vă fi născut cu aceasta
- un ritm al inimii foarte lent (bradicardie)
- o inimă slăbită (insuficiență cardiacă)
- un istoric de bătăi neregulate ale inimii (aritmii)
- un dezechilibru al sărurilor din sânge, în special concentrații mici de potasiu în sânge (hipokaliemie), care nu este corectat prin tratamentul curent
- probleme severe cu ficatul cum sunt icter, hepatită sau insuficiență hepatică - atunci când în abdomenul dumneavoastră se acumulează lichid, deveniți confuz sau esofagul dumneavoastră (tubul care face legătura între gură și stomac) sângerează
- ați luat recent un medicament pentru HIV numit rilpivirină.

Nu luați Invirase dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua Invirase.

### **Nu luați Invirase dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:**

**Orice medicament care vă poate modifica bătăile inimii, cum sunt:**

- anumite medicamente pentru HIV - cum sunt atazanavir, lopinavir, rilpivirină
- anumite medicamente pentru inimă - amiodaronă, bepridil, disopiramidă, dofetilidă, flecainidă, hidrochinidină, ibutilidă, lidocaină, propafenonă, chinidină, sotalol
- anumite medicamente pentru depresie – amitriptilină, imipramină, trazodonă, maprotilină
- medicamente pentru alte probleme severe de sănătate mintală - cum sunt clozapină, haloperidol, mesoridazină, fenotiazine, sertindol, sultopridă, tioridazină, ziprasidonă
- anumite medicamente pentru infecție - cum sunt claritromicină, dapsonă, eritromicină, halofantrină, pentamidină, sparfloxacină
- anumite medicamente puternice pentru durere (narcotice) - cum sunt alfentanil, fentanil, metadonă
- medicamente pentru disfuncția erectilă - sildenafil, vardenafil, tadalafil
- anumite medicamente care pot fi utilizate pentru diferite afecțiuni: cisapridă, difemanil, mizolastină, chinină, vincamină
- anumite medicamente utilizate pentru a preveni rejecția noilor organe în urma unei operații de transplant, cum este tacrolimus
- anumite medicamente utilizate pentru tratarea simptomelor hiperplaziei benigne de prostată (o creștere în dimensiune a prostatei), cum este alfuzosin.
- anumite medicamente utilizate pentru simptomele alergiei, cum sunt terfenadina și astemizol
- anumite medicamente utilizate pentru probleme severe de sănătate mintală, cum este pimozida
- anumite medicamente (numite inhibitori de tirozin-kinază) utilizate pentru tratamentul anumitor tipuri de cancer, cum sunt dasatinib și sunitinib.

Oricare dintre următoarele medicamente:

- alcaloizi din corn de secară - pentru crizele de migrenă
- triazolam și midazolam (înghițit) - pentru a vă ajuta să dormiți sau pentru starea de anxietate
- rifampicină - pentru prevenția sau tratamentul tuberculozei
- simvastatină și lovastatină - pentru scăderea valorii colesterolului din sânge
- quetiapină – utilizată pentru tratamentul schizofreniei, tulburării bipolare și tulburării depresive majore
- lurasidona – utilizată pentru tratamentul schizofreniei

Nu luați Invirase împreună cu alte medicamente decât dacă ați discutat cu medicul dumneavoastră în prealabil. Medicamentele menționate mai jos pot cauza reacții adverse grave dacă le luați împreună cu Invirase.

Nu luați Invirase dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua Invirase.

### **Atenționări și precauții**

Trebuie să știți că Invirase/ritonavir nu vindecă infecția cu HIV și că se pot dezvolta în continuare infecții sau alte afecțiuni asociate cu boala HIV. De aceea, este necesar să rămâneți sub observația medicului cât timp utilizați Invirase/ritonavir.

În prezent, există numai informații limitate privind utilizarea Invirase/ritonavir la copii și la adulții cu vârsta peste 60 ani.

### **Ritmuri anormale ale inimii (aritmii):**

Invirase vă poate modifica bătăile inimii - această situație poate fi gravă. Aceasta se poate produce în special dacă sunteți femeie sau vârstnic.

- Dacă luați orice medicament care scade valorile potasiului din sângele dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua Invirase.
- **Dacă prezentați palpitații sau un ritm neregulat al inimii în timpul tratamentului, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.** Medicul dumneavoastră poate dori să efectueze o ECG pentru a vă verifica bătăile inimii.

## **Alte afecțiuni**

Există anumite afecțiuni, pe care le puteți avea sau pe care le-ați avut, care impun precauții speciale înainte sau în timpul administrării Invirase/ritonavir. De aceea, înainte de a utiliza acest medicament, trebuie să vă informați medicul dacă prezentați diaree sau dacă aveți alergii (vezi pct. 4) sau intoleranță la unele categorii de glucide (vezi pct. "Invirase conține lactoză").

**Afecțiune renală:** Informați-l pe medicul dumneavoastră dacă ați avut în trecut o afecțiune renală.

**Afecțiune hepatică:** Vă rugăm să-l informați pe medicul dumneavoastră dacă ați avut o afecțiune hepatică. Pacienții cu hepatită cronică de tip B sau C care sunt tratați cu medicamente antiretrovirale prezintă un risc crescut de evenimente adverse hepatice severe și potențial fatale și pot necesita analize ale sângelui pentru controlul funcției hepatice.

**Infecție:** La unii pacienți cu infecție HIV avansată (SIDA) și cu istoric de infecții oportuniste, semnele și simptomele de inflamație ale infecțiilor anterioare pot să apară la scurt timp după începerea tratamentului anti-HIV. Se crede că aceste simptome apar ca urmare a îmbunătățirii răspunsului imunologic al organismului, făcându-l capabil să lupte cu infecția care era prezentă dar nu avea simptome evidente. Dacă observați apariția oricăror simptome ale infecției, vă rugăm să vă informați imediat medicul (vezi pct. 4).

În plus față de infecțiile oportuniste, pot de asemenea să apară afecțiuni autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă un țesut sănătos din organism), după ce începeți să luați medicamente pentru a vă trata infecția cu HIV. Afecțiunile autoimune pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptom de infecție sau alte simptome, ca de exemplu slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează în sus către trunchi, palpitații, tremurături sau hiperactivitate, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră imediat să caute tratamentul necesar.

**Afecțiuni osoase:** Unii dintre pacienții care iau terapie combinată antiretrovirală pot prezenta o afecțiune osoasă numită osteonecroză (moartea țesutului osos provocată de pierderea vascularizației la nivelul osului). Durata terapiei combinate antiretrovirale, utilizarea corticosteroizilor, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut, pot fi unii dintre mulții factori de risc pentru apariția acestei afecțiuni. Semnele de osteonecroză sunt: rigiditate articulară, dureri articulare (în special ale șoldului, ale genunchiului și ale umărului) și dificultate la mișcare. Dacă observați apariția oricărui simptom din cele menționate, vă rugăm să îl informați pe medicul dumneavoastră.

## **Invirase împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Invirase/ritonavir *poate fi luat* cu alte medicamente care sunt de obicei utilizate pentru tratarea infecției cu HIV.

Există unele medicamente care nu trebuie luate cu Invirase/ritonavir (vezi pct. "Nu luați Invirase dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:" de mai sus). Există, de asemenea, unele medicamente care *necesită reducerea dozei* aceluși medicament sau a dozei de Invirase sau ritonavir (vezi pct. "Medicamentele care pot interacționa cu saquinavir sau ritonavir includ:" de mai jos). Pentru mai multe informații despre utilizarea Invirase/ritonavir cu alte medicamente, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Medicamentele care pot interacționa cu saquinavir sau ritonavir includ:

- alte medicamente anti-HIV - cum sunt nelfinavir, indinavir, nevirapină, delavirdină, efavirenz, maraviroc, cobicistat
- unele medicamente care afectează sistemul imunitar - cum sunt ciclosporină, sirolimus (rapamicină), tacrolimus

- diferiți steroizi - cum sunt dexametazonă, etinilestradiol, fluticazonă
- anumite medicamente pentru boli de inimă - cum sunt blocante ale canalelor de calciu, chinidină, digoxină
- medicamente utilizate pentru scăderea colesterolului din sânge - cum sunt statinele
- antifungice - ketoconazol, itraconazol, fluconazol, miconazol
- anticonvulsivante - cum sunt fenobarbital, fenitoină, carbamazepină
- sedative - cum este midazolam administrat prin injecție
- anumite antibiotice - cum sunt quinupristin/dalfopristin, rifabutină, acid fusidic
- medicamente pentru tratarea depresiei - cum sunt nefazodonă, antidepressive triciclice
- medicamente anticoagulante - warfarină
- preparate vegetale conținând sunătoare sau capsule cu usturoi
- unele medicamente pentru tratarea tulburărilor legate de aciditatea din stomac - cum sunt omeprazol sau alți inhibitori de pompă de protoni
- medicamente utilizate pentru tratarea astmului bronșic sau altor boli ale plămânilor cum este boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), cum este salmeterol
- medicamente pentru gută, cum este colchicina
- medicamente utilizate pentru tratarea hipertensiunii din arterele plămânilor (o boală numită hipertensiune pulmonară arterială), cum este bosentan.

De aceea, nu trebuie să utilizați Invirase/ritonavir împreună cu alte medicamente fără acordul medicului dumneavoastră.

Dacă utilizați contraceptive orale pentru prevenirea sarcinii, trebuie să utilizați un contraceptiv suplimentar sau un mijloc de contracepție diferit, deoarece ritonavir poate să scadă eficacitatea contraceptivelor orale.

### **Invirase împreună cu alimente și băuturi**

Invirase trebuie să fie luat împreună cu ritonavir și în timpul mesei sau după masă.

### **Sarcina și alăptarea**

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament. Informați medicul dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Acest medicament trebuie utilizat în timpul sarcinii numai la recomandarea medicului dumneavoastră.

Alăptarea **nu este recomandată** la femeile care sunt în evidență cu HIV deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, **trebuie să discutați cu** medicul dumneavoastră **cât mai curând posibil**.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu s-a testat efectul Invirase asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, în timpul tratamentului cu Invirase au fost raportate amețeli, oboseală și afectarea vederii. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă prezentați aceste simptome.

### **Invirase conține lactoză**

Fiecare comprimat filmat conține lactoză (monohidrat) 38,5 mg. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la anumite categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

### 3. Cum să luați Invirase

Luăți întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Invirase se prezintă sub forma unui comprimat filmat de 500 mg. Medicul dumneavoastră vă va prescrie Invirase în asociere cu ritonavir (Norvir) și alte medicamente pentru tratarea infecției cu HIV.

#### Cum să luați

- Luați Invirase în același timp cu capsulele ritonavir (Norvir).
- Luați-vă comprimatele filmate Invirase în timpul mesei sau după masă.
- Înghițiți-le întregi cu apă.

#### Cât de mult să luați

##### Doza standard

- Luați două comprimate filmate de 500 mg Invirase de două ori pe zi.
- Luați o capsulă de 100 mg ritonavir (Norvir) de două ori pe zi.

#### Dacă acesta este primul medicament anti-HIV pe care îl luați sau aceasta este prima dată când luați ritonavir (Norvir)

În prima săptămână, trebuie să luați o doză mai mică de Invirase.

Săptămâna 1:

- Luați un comprimat filmat de 500 mg Invirase de două ori pe zi.
- Luați o capsulă de 100 mg de ritonavir (Norvir) de două ori pe zi.

Începând cu săptămâna 2:

- Continuați tratamentul cu doza standard.

#### Dacă luați mai mult Invirase decât trebuie

Dacă ați luat o doză de Invirase/ritonavir mai mare decât cea prescrisă, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### Dacă uitați să luați Invirase

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă uitați să luați o doză, luați-o imediat ce vă amintiți, împreună cu alimente. Continuați apoi cu schema prescrisă. Nu modificați singur doza prescrisă.

#### Dacă încetați să luați Invirase

Continuați să utilizați acest medicament până în momentul în care medicul vă sfătuiește altfel. Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutatei corporale și a concentrației lipidelor plasmaticice și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmaticice, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

În cadrul tratamentului infecției cu HIV, nu este întotdeauna posibil să se facă diferența între reacțiile adverse determinate de Invirase și cele provocate de oricare alte medicamente pe care le luați în

același timp sau de complicațiile infecției. De aceea, este foarte important să vă informați medicul despre orice schimbare a stării dumneavoastră.

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate (*la mai mult de zece din o sută de persoane*) la utilizarea saquinavir împreună cu ritonavir au fost cele produse la nivelul tractului gastro-intestinal, cu stare de rău, diaree, oboseală, vărsături, flatulență și dureri abdominale. De asemenea, au fost raportate foarte frecvent modificări ale parametrilor de laborator (de exemplu teste de sânge sau urină).

Alte reacții adverse raportate (*la mai mult de una dintr-o sută, dar la mai puțin de una din zece persoane*) care pot să apară sunt: erupții trecătoare pe piele, mâncărime, eczeme și piele uscată, căderea părului, uscăciunea gurii, dureri de cap, neuropatie periferică (o tulburare a nervilor de la picioare și mâini care poate lua formă de amorțeli, furnicături, durere arzătoare), slăbiciune, amețeli, tulburări ale libidoului, alterarea gustului, ulcere ale mucoasei bucale, buze uscate, disconfort abdominal, indigestie, pierdere în greutate, constipație, creșterea apetitului, spasme musculare și scurtarea respirației.

Alte reacții adverse mai puțin frecvente raportate (*la mai mult de una dintr-o mie, dar la mai puțin de una dintr-o sută de persoane*) includ: scăderea apetitului, tulburări de vedere, inflamarea ficatului, crize convulsive, reacții alergice, vezicule, somnolență, funcție renală anormală, inflamarea pancreasului, îngălbenirea pielii sau a albului ochilor cauzată de probleme ale ficatului și sindromul Stevens Johnson (o boală gravă cu apariția de vezicule pe piele, ochi, gură și organele genitale)..

La pacienții cu hemofilie de tip A și B s-au raportat creșteri ale sângerărilor în timpul acestui tratament sau al tratamentului cu alți inhibitori de protează. Dacă vi se întâmplă acest lucru, solicitați imediat sfatul medicului dumneavoastră.

Au fost raportate dureri musculare, sensibilitate sau slăbiciune, în mod particular în cazul terapiei antiretrovirale combinate ce include inhibitori de protează și analogi nucleozidici. În cazuri rare, aceste tulburări musculare au fost grave (rabdomioliză).

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Invirase**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare (EXP) înscrisă pe flacon și cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Invirase nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Invirase

- Substanța activă este saquinavir. Un comprimat filmat de Invirase conține saquinavir 500 mg sub formă de mesilat de saquinavir.
- Celelalte componente (excipienți) sunt celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, povidonă, lactoză (monohidrat) 38,5 mg, stearat de magneziu, hipromeloză, dioxid de titan (E171), talc, triacetat de glicerol, oxid galben de fer (E172) și oxid roșu de fer (E172) (vezi pct. 2 „Invirase conține lactoză”).

### Cum arată Invirase și conținutul ambalajului

Invirase 500 mg comprimate filmate sunt de culoare portocaliu deschis până la portocaliu cenușiu sau maroniu, au formă ovală și sunt inscripționate cu „SQV 500” pe o față și cu “ROCHE” pe cealaltă față. Un flacon din plastic (PEÎD) conține 120 comprimate.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

#### Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

#### Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### България

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### Česká republika

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

#### Danmark

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

#### Deutschland

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

#### Lietuva

UAB “Roche Lietuva“  
Tel: +370 5 2546799

#### Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### Magyarország

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

#### Malta

(See Ireland)

#### Nederland

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Acest prospect a fost revizuit în****Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului.