

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

INVIRASE 500 mg filmom obalené tablety.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 500 mg sachinaviru vo forme sachinavirmesilátu.

Pomocná látka so známym účinkom: Monohydrát laktózy: 38,5 mg.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety.

Filmom obalené tablety svetlooranžovej až sivastej alebo hnedastej oranžovej farby, oválneho, valcovitého, bikonvexného tvaru, označená na jednej strane „SQV 500“ a na druhej strane „ROCHE“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Invirase je indikovaná pri liečbe dospelých pacientov infikovaných HIV-1. Invirase sa má podávať len v kombinácii s ritonavírom a inými antiretrovírusovými liekmi (pozri časť 4.2).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liečbu liekom Invirase môže začať len lekár so skúsenosťami s liečbou HIV infekcie.

Kombinácia s ritonavírom

Odporúčaná dávka Invirase je 1000 mg (2 x 500 mg filmom obalené tablety) dvakrát denne s ritonavírom 100 mg dvakrát denne v kombinácii s inými antiretrovírotikami. Na liečbu predtým neliečených pacientov sa na začiatku liečby s Invirase/ritonavírom odporúča úvodná dávka Invirase 500 mg (1 x 500 mg filmom obalená tableta) dvakrát denne s ritonavírom v dávke 100 mg dvakrát denne v kombinácii s inými antiretrovírotikami prvých 7 dní liečby. Po 7 dňoch je odporúčaná dávka Invirase 1 000 mg dvakrát denne s ritonavírom v dávke 100 mg dvakrát denne v kombinácii s inými antiretrovírotikami. Pacienti, ktorí prechádzajú priamo z liečby iným proteázovým inhibítorom užívaným s ritonavírom s výnimkou rilpivirínu (pozri časť 4.5), alebo prechádzajú z liečby na báze nenukleozidového inhibítora reverznej transkriptázy bez obdobia „wash-out“, majú začať a pokračovať so štandardnou odporúčanou dávkou Invirase 1 000 mg dvakrát denne s ritonavírom v dávke 100 mg dvakrát denne.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebné upraviť dávkovanie. Opatrnosť je potrebná u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene:

U pacientov infikovaných HIV so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene podľa obmedzených údajov nie je potrebné upraviť dávkovanie. Na základe obmedzených údajov sa zdá, že nie je potrebná úprava dávkovania u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Odporúča sa starostlivé monitorovanie z hľadiska bezpečnosti (vrátane známok srdcovej arytmie) a virologickej odpovede vzhľadom na zvýšenú variabilitu expozície u tejto populácie. Invirase/ritonavir je kontraindikovaný u pacientov s dekompenzovaným poškodením funkcie pečene (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pediatrická populácia:

Bezpečnosť a aktivita sachinaviru podporená ritonavírom nebola stanovená u HIV infikovaných pacientov mladších ako 2 roky. Žiadne odporúčané dávky nemohli byť stanovené u pediatrickej populácie mladšej ako 2 roky, ktoré by boli súčasne spoľahlivo účinné a aj pod úrovňou dávky vyvolávajúcej obavy z predĺženia QT a PR intervalu.

Dospelí vo veku viac ako 60 rokov:

Skúsenosti s podávaním Invirase u dospelých vo veku viac ako 60 rokov sú obmedzené.

Spôsob podávania

Filmom obalené tablety Invirase sa majú prehĺtať celé a užívať v tom istom čase ako ritonavir s jedlom alebo po jedle (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Invirase je kontraindikovaný u pacientov s:

- precitlivosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- dekompenzovaným ochorením pečene (pozri časť 4.4).
- **vrodeným alebo preukázaným získaným predĺžením QT intervalu**
- **elektrolytovou poruchou, hlavne nekorigovanou hypokaliémiou**
- **klinicky významnou bradykardiou**
- **klinicky významným srdcovým zlyhaním a so zníženou ejekčnou frakciou ľavej komory**
- **anamnézou symptomatických arytmií;**
- pri súčasnej liečbe akýmkoľvek z nasledujúcich liekov, ktoré sa môžu vzájomne ovplyvňovať a mať za následok potenciálne život ohrozujúce nežiaduce účinky (pozri časti 4.4, 4.5 a 4.8):
 - **lieky, ktoré predlžujú QT a/alebo PR interval(pozri časť 4.4 a 4.5)**
 - midazolam, ktorý sa podáva perorálne (kvôli varovaniu na midazolam, ktorý sa podáva parenterálne, pozri časť 4.5), triazolam (môžu spôsobiť predĺžený alebo zvýšený útlm, respiračnú tieseň)
 - simvastatín, lovastatín (zvýšené riziko myopatie zahrňujúce rabdomyolýzu)
 - ergotamínové alkaloidy (napríklad ergotamín, dihydroergotamín, ergonovín a metylergonovín) (môžu spôsobiť akútnu ergotamínovú toxicitu)
 - rifampicín (riziko ťažkej hepatocelulárnej toxicity) (pozri časti 4.4, 4.5 a 4.8).
 - kvetiapín (riziko kómy, pozri časť 4.5)
 - lurazidón (môže spôsobiť závažné a/alebo život ohrozujúce reakcie, pozri časť 4.5)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pred začatím liečby s Invirase je potrebná opatrnosť: Liek Invirase sa nemá podávať ako jediný inhibítor proteáz. Invirase sa má podávať len v kombinácii s ritonavírom (pozri časť 4.2).

Invirase sa neodporúča používať v kombinácii s kobicistatom, pretože pre túto kombináciu neboli stanovené odporúčania pre dávkovanie.

Pacienti majú byť informovaní, že sachinavir nepredstavuje vyliečenie HIV infekcie, a že sa u nich môžu rozvinúť ochorenia súvisiace s pokračujúcou HIV infekciou, vrátane oportúnnych infekcií. Hoci sa preukázalo, že účinná vírusová supresia dosiahnutá pri antiretrovírusovej terapii značne znižuje

riziko prenosu HIV pohlavným stykom, reziduálne riziko nie je možné vylúčiť. Je potrebné prijať opatrenia na zabránenie prenosu HIV v súlade s národnými odporúčaniami.

Pacientov je potrebné tiež upozorniť na možný výskyt nežiaducich účinkov pri súbežnom podávaní iných liekov.

Abnormality vedenia srdcového prevodu a repolarizácie:

Predĺženie intervalu QT a PR závislé od dávky sa pozorovalo u zdravých dobrovoľníkov, ktorí dostávali Invirase posilnený ritonavírom (pozri časť 5.1). **Súčasné podávanie Invirase posilneného ritonavírom spolu s inými liekmi, ktoré predlžujú QT a/alebo PR interval, je preto kontraindikované (pozri časť 4.3).**

Keďže magnitúda predĺženia intervalu QT a PR sa zvyšuje so zvyšujúcou koncentráciou sachinavíru, nemá sa prekročiť odporúčaná dávka Invirase posilnená ritonavírom. Invirase posilnená ritonavírom v dávke 2 000 mg raz denne s ritonavírom v dávke 100 mg raz denne sa neskúmala so zreteľom na riziko predĺženia intervalu QT a neodporúča sa podávať. Pri používaní iných liekov, o ktorých je známe, že zvyšujú plazmatickú koncentráciu Invirase posilneného ritonavírom, treba postupovať opatrne.

Ženy a staršie osoby môžu byť vnímavejšie na zmeny QT a/alebo PR intervalu, ktoré súvisia s liekmi.

• **Klinická liečba:**

Treba zvážiť potrebu vykonať záznam elektrokardiogramu (vstupného a aj pri ďalšom sledovaní) po začatí liečby, napr. u pacientov, ktorí súbežne dostávajú liečbu, o ktorej je známe, že zvyšuje expozíciu sachinavíru (pozri časť 4.5). Ak sa vyskytnú známky alebo symptómy poukazujúce na vznik srdcovej arytmie, treba pristúpiť k sústavnému monitorovaniu EKG. Ak sa preukáže arytmie alebo ak dôjde k predĺženiu QT alebo PR intervalu, Invirase posilnený ritonavírom je potrebné vysadiť.

Pacienti, ktorí začínajú terapiu Invirase potencovanú ritonavírom:

- Pred začiatkom liečby je u všetkých pacientov potrebné vykonať EKG záznam : pacienti s QT intervalom > 450 ms nemajú Invirase potencovanú ritonavírom používať.
U pacientov s QT intervalom < 450 ms sa odporúča vykonávať EKG záznam počas liečby.
- U predtým neliečených pacientov, ktorí začínajú liečbu s Invirase/ritonavírom v dávke 500/100 mg dvakrát denne počas prvých 7 dní liečby s následným podávaním Invirase v dávke 1 000 mg dvakrát denne s ritonavírom v dávke 100 mg dvakrát denne nasledujúcich 7 dní a s východiskovým QT intervalom < 450 ms sa navrhuje vykonať EKG záznam počas liečby po približne 10 dňoch liečby.
- U pacientov, u ktorých nastalo ďalšie predĺženie QT intervalu na > 480 ms alebo došlo k predĺženiu oproti hodnote pred liečbou o > 20 ms, je potrebné Invirase posilnené ritonavírom vysadiť.

Pacienti, ktorí sú stabilizovaní liekom Invirase posilneným ritonavírom a ktorí potrebujú súbežnú liečbu, pri ktorej sa môže zvýšiť expozícia sachinavírom alebo pacienti, ktorí dostávajú liečbu, pri ktorej sa môže zvýšiť expozícia sachinavírom a ktorí potrebujú súčasnú liečbu Invirase posilneným ritonavírom v prípade, že nie je k dispozícii žiadna alternatívna terapia a prínos prevažuje nad rizikom:

- Pred začiatkom súbežnej terapie je potrebné vykonať záznam EKG: pacienti s intervalom QT > 450 ms nemajú začať súbežnú terapiu (pozri časť 4.5).
- U pacientov s východiskovým intervalom QT < 450 ms je potrebné počas liečby vykonať záznam EKG. U pacientov, u ktorých došlo k ďalšiemu predĺženiu intervalu QT na > 480 ms alebo k predĺženiu o > 20 ms po začatí súbežnej terapie, lekár má čo najlepšie klinicky posúdiť, či vysadiť Invirase posilnený ritonavírom, alebo vysadiť súbežnú terapiu, alebo oba druhy liečby.

• **Mimoriadne dôležitá informácia pre pacienta:**

Lekár, predpisujúci liek, sa musí presvedčiť, či bol pacient oboznámený so všetkými informáciami o abnormalitách vedenia srdcového prevodu a repolarizácie:

- Pacientov, ktorí začínajú liečbu Invirase posilneným ritonavírom, je potrebné upozorniť na arytmogénne riziko súvisiace s predĺžením intervalu QT a PR a tiež na to, aby oznámili svojmu lekárovi akúkoľvek známku či príznak pri podozrení na srdcovú arytmiu (napr. palpitácie, synkopa, presynkopa).
- Lekár sa má informovať na akékoľvek náhle úmrtie v mladom veku, ktoré je známe v rodinnej anamnéze, pretože to môže poukazovať na vrodené predĺženie intervalu QT.
- Pacientov treba poučiť, že je dôležité neprekračovať odporúčené dávkovanie.
- Je potrebné pripomenúť každému pacientovi (alebo jeho opatrovateľovi), aby si prečítal Písomnú informáciu pre používateľov, ktorá je priložená k baleniu lieku Invirase.

Ochorenie pečene: Bezpečnosť a účinnosť sachinavir/ritonaviru u pacientov s ťažkými poruchami funkcie pečene nebola stanovená, preto sa má sachinavir/ritonavir opatrne podávať u tejto skupiny pacientov. Invirase/ritonavir je kontraindikovaný u pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene (pozri časť 4.3). U pacientov s chronickou hepatitídou B alebo C, ktorí sú liečení kombinovanou antiretrovírusovou liečbou, je zvýšené riziko ťažkých a potenciálne smrteľných nežiaducich účinkov na pečeň. V prípade súbežnej antivírusovej liečby hepatitídy B alebo C si, prosím, prečítajte tiež príslušný súhrn charakteristických vlastností týchto liekov.

U pacientov s predchádzajúcou dysfunkciou pečene vrátane chronickej aktívnej hepatitídy je zvýšený výskyt odchýlok funkcie pečene počas kombinovanej antiretrovírusovej liečby a majú sa sledovať podľa štandardných postupov. Ak je u takých pacientov náznak zhoršenia ochorenia pečene, je nutné zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

Na základe obmedzených údajov sa zdá, že nie je potrebná úprava dávkovania u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Odporúča sa starostlivé monitorovanie z hľadiska bezpečnosti (vrátane známk srdcovej arytmie) a virologickej odpovede vzhľadom na zvýšenú variabilitu expozície u tejto populácie (pozri časť 4.2 a 5.2). Popísané sú prípady zhoršenia chronickej pečenej dysfunkcie, vrátane portálnej hypertenzie u pacientov s hepatitídou B alebo C, cirhózou alebo iným základným ochorením pečene.

Porucha funkcie obličiek: Renálny klírens je menej významnou cestou vylučovania sachinaviru, hlavným orgánom jeho metabolizmu a vylučovania je pečeň. Preto u pacientov s poruchou funkcie obličiek nie sú potrebné úpravy iniciálnej dávky. Avšak pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek neboli sledovaní, a preto sa musí predpisovať sachinavir/ritonavir takýmto pacientom s opatrnosťou.

Pacienti s chronickou hnačkou alebo malabsorpciou: Nie sú k dispozícii žiadne informácie o bezpečnosti a účinnosti posilneného sachinaviru a o bezpečnosti a účinnosti neposilneného sachinaviru existujú len obmedzené informácie u pacientov s chronickou hnačkou alebo malabsorpciou. Nie je známe, či takíto pacienti môžu dostávať subterapeutické hladiny sachinaviru.

Pediatrická populácia: Bezpečnosť a aktivita sachinaviru podporená ritonavírom nebola stanovená u HIV infikovaných pacientov vo veku menej ako 2 roky. Žiadne odporúčané dávky nemohli byť stanovené u pediatrickej populácie mladšej ako 2 roky, ktoré by boli súčasne spoľahlivé a aj pod úrovňou dávky vyvolávajúcej obavy z predĺženia QT a PR intervalu. Preto použitie u tejto populácie sa neodporúča.

Dospelí vo veku viac ako 60 rokov: Skúsenosti s podávaním Invirase u dospelých vo veku viac ako 60 rokov sú obmedzené. Starší pacienti môžu byť citlivejší na predĺženie QT a/alebo PR intervalu v súvislosti s liekom.

Intolerancia laktózy: Invirase 500 mg filmom obalené tablety obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami s intoleranciou galaktózy, laponskou deficienciou laktázy alebo malabsorpciou glukózy-galaktózy nemajú užívať tento liek.

Pacienti s hemofiliou: U pacientov s hemofiliou typu A alebo B, liečených inhibítormi proteáz, boli popísané prípady zvýšeného krvácania, vrátane spontánnych kožných hematómov a hemartróz. Niektorým pacientom bol podaný faktor VIII. U viac ako polovice prípadov sa v liečbe inhibítormi proteáz pokračovalo, alebo sa liečba znovu nasadila, ak bola z dôvodov krvácania vysadená. Aj keď mechanizmus účinku nebol objasnený, krvácanie sa dalo do súvislosti s použitím lieku. Pacienti s hemofiliou majú byť preto upozornení na možnosť zvýšeného krvácania.

Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

Osteonekróza: Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie ("Combination Antiretroviral Therapy", CART). Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

Syndróm imunitnej reaktívacie: U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie ("Combination Antiretroviral Therapy", CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Takéto reakcie sú pozorované počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po zahájení CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis carinii*. Akékoľvek zápalové symptómy sa majú zhodnotiť a v prípade potreby sa má nasadiť liečba.

Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída) objavujúce sa v dôsledku imunitnej reaktívacie; avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Interakcie s cytochrómom CYP3A4: sachinavir môže ovplyvniť a pozmeniť farmakokinetiku iných liekov, ktoré sú substrátmi pre CYP3A4 a/alebo P-glykoproteínov a preto je pri ich užívaní nutná opatrnosť. Tiež opačne, lieky, ktoré indukujú CYP3A4, môžu ovplyvňovať plazmatickú koncentráciu sachinaviru. Monitoring plazmatickej hladiny sachinaviru môže byť indikovaný, pozri Tabuľku 1, časť 4.5, týkajúcu sa liekov, o ktorých je známe, že majú/ alebo by mohli potenciálne interagovať so sachinavirom.

Interakcia s ritonavírom: Odporúčaná dávka Invirase a ritonaviru je 1000 mg Invirase a 100 mg ritonaviru dvakrát denne. Ukázalo sa, že vyššie dávky ritonaviru sú spojené s vyšším výskytom nežiaducich účinkov. Súbežné podávanie sachinaviru a ritonaviru býva spojené so závažnými nežiaducimi účinkami, najmä s diabetickou ketoacidózou a poruchami pečene, zvlášť u pacientov s predchádzajúcim ochorením pečene.

Interakcia s tipranavirom: Súbežné podávanie posilneného sachinaviru a tipranaviru s nízkou dávkou ritonaviru v duálne posilnenom režime vedie k signifikantnému zníženiu plazmatickej koncentrácie sachinaviru (pozri časť 4.5). Preto sa súbežné podávanie posilneného sachinaviru a tipranaviru s nízkou dávkou ritonaviru neodporúča.

Interakcia s inhibítormi HMG-CoA reductázy: Opatrnosť je potrebná, ak sa Invirase/ritonavir podáva súbežne s atorvastatínom, ktorý je metabolizovaný v menšej miere CYP3A4. V takejto situácii sa má

zvážiť redukcia dávky atorvastatínu. Ak je liečba indikovaná inhibítorom HMG-CoA reduktázy, odporúča sa pravastatín alebo fluvastatín so starostlivým sledovaním (pozri časť 4.5).

Perorálna antikoncepcia: Pri súbežnom podávaní Invirase/ritonaviru môže byť koncentrácia etinylestradiolu znížená. Preto sa pri súbežnom podávaní perorálnych kontraceptív na báze estrogénov, majú použiť alternatívne alebo doplnkové antikoncepčné metódy (pozri časť 4.5).

Glukokortikoidy: Súbežné použitie posilneného sachinaviru a flutikazónu alebo iných glukokortikoidov, ktoré sú metabolizované CYP3A4 sa neodporúča, pokiaľ potenciálny benefit liečby neprevýši riziko systémových účinkov kortikosteroidov, vrátane Cushingovho syndrómu a supresie nadobličiek (pozri časť 4.5).

Interakcia s efavirenzom: Bolo preukázané, že kombinácia sachinavir a ritonavir s efavirenzom súvisí so zvýšeným rizikom toxického poškodenia pečene; funkcie pečene sa majú sledovať, ak sa sachinavir a ritonavir podávajú súbežne s efavirenzom. V štúdiách u zdravých dobrovoľníkov alebo HIV-infikovaných pacientov (pozri časť 4.5) sa nezaznamenali žiadne klinicky významné zmeny koncentrácie sachinaviru alebo efavirenu (pozri časť 4.5).

4.5 Liekové a iné interakcie

Väčšina štúdií na liekové interakcie sachinaviru sa uskutočnila s neposilnenou Invirase alebo s neposilnenými mäkkými kapsulami sachinaviru. Obmedzené množstvo štúdií sa uskutočnilo s Invirase posilnenou ritonavriom alebo s mäkkými kapsulami sachinaviru posilnenými ritonavriom.

Výsledky štúdií o liekových interakciách, ktoré sa uskutočnili s neposilneným sachinavirom, sa nemôžu vzťahovať na účinky, ktoré mala liečba sachinavir/ritonavriom. Navyše, z výsledkov pre mäkké kapsuly sachinaviru nemožno predvídať rozsah interakcií s Invirase/ritonavriom.

Metabolizmus sachinaviru závisí od cytochrómu P450, a to od špecifického izoenzýmu CYP3A4, ktorý je zodpovedný za 90 % pečenevého metabolizmu. Okrem toho *in vitro* štúdie ukázali, že sachinavir je substrátom a inhibítorom pre P-glykoproteín (P-gp). Preto lieky, ktorých metabolizmus vyžaduje takú istú metabolickú cestu alebo lieky, ktoré modifikujú aktivitu CYP3A4 a/alebo P-gp (pozri „Ďalšie možné interakcie“) môžu modifikovať farmakokinetiku sachinaviru. Podobne aj sachinavir môže modifikovať farmakokinetiku iných liekov, ktoré sú substrátmi pre CYP3A4 alebo P-gp.

Ritonavir môže ovplyvňovať farmakokinetiku iných liekov, pretože je silný inhibítor CYP3A4 a P-gp. Keď sa sachinavir podáva spolu s ritonavriom, má sa brať do úvahy možný vplyv ritonaviru na iné lieky (pozri Súhrn charakteristických vlastností Norviru).

Podľa nálezov predĺženia QT a PR intervalu závislého od dávky, ktoré boli zistené u zdravých dobrovoľníkov užívajúcich Invirase/ritonavir (pozri časť 4.3, 4.4 a 5.1), môže dôjsť k ďalšiemu prídavnému ovplyvneniu predĺženia QT a PR intervalu. Z tohto dôvodu súbežné užívanie Invirase posilneného ritonavriom spolu s inými liekmi, ktoré predlžujú QT a/alebo PR interval, je kontraindikované. Kombinácia Invirase/ritonaviru s liekmi, o ktorých je známe, že zvyšujú expozíciu sachinaviru, sa neodporúča a je potrebné sa jej vyhnúť, ak sú k dispozícii alternatívne možnosti liečby. Ak sa súbežné použitie javí ako nevyhnutné vzhľadom na to, že potenciálny prínos pre pacienta prevyšuje možné riziko, je potrebné postupovať mimoriadne opatrne (pozri časť 4.4; informácie o jednotlivých liekoch sú uvedené v tabuľke 1).

Tabuľka 1: Interakcie s inými liekmi a odporúčania ohľadom dávkovania

Terapeutická oblasť a liek (dávka Invirase, ktorá sa použila v štúdií)	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Antiretrovirotiká		
Nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTI)		
- Zalcitabín a/alebo zidovudín	<ul style="list-style-type: none"> - Neuskutočnili sa žiadne štúdie o farmakokinetických interakciách. - U dospelých bolo sledované použitie neposilneného sachinaviru so zalcitabínom a/alebo zidovudínom. Absorpcia, distribúcia a eliminácia každého lieku sa nezmenila pri spoločnom použití. - Interakcia so zalcitabínom je nepravdepodobná kvôli odlišným metabolickým a exkrečným dráham. Čo sa týka zidovudínu (200 mg každých 8 hodín) v kombinácii s ritonavírom (300 mg každých 6 hodín), bol hlásený 25 % pokles AUC zidovudínu. Farmakokinetika ritonaviru zostala nezmenená. 	- Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.
Didanozín 400 mg jedna dávka (sachinavir/ritonavir 1600/100 mg QD)	Sachinavir AUC ↓ 30 % Sachinavir C _{max} ↓ 25 % Sachinavir C _{min} ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.
Tenofovir- dizoproxilfumarát 300 mg QD (sachinavir/ritonavir 1000/100 mg BID)	Sachinavir AUC ↓ 1 % Sachinavir C _{max} ↓ 7 % Sachinavir C _{min} ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.
Nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI)		
- Delavirdín (sachinavir/ritonavir)	- Interakcia s Invirase/ritonavírom sa nesledovala.	
- Delavirdín (neposilnený sachinavir)	- Sachinavir AUC ↑ 348 %. Sú len obmedzené údaje o bezpečnosti a žiadne údaje o účinnosti z používania tejto kombinácie. V jednej malej predbežnej štúdií sa pozorovalo u 13 % jedincov zvýšenie hladiny hepatocelulárneho enzýmu počas niekoľkých prvých týždňov kombinácie delavirdínu a sachinaviru (6 % stupeň 3 alebo 4).	- Ak je predpísaná táto kombinácia, majú sa často kontrolovať hepatocelulárne zmeny.

Terapeutická oblasť a liek (dávka Invirase, ktorá sa použila v štúdií)	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Efavirenz 600 mg QD (sachinavir/ritonavir 1600/200 mg QD, <i>alebo</i> sachinavir/ritonavir 1000/100 mg BID, <i>alebo</i> sachinavir/ritonavir 1200/100 mg QD)	Sachinavir ↔ Efavirenz ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Sledovať sa má funkcia pečene (pozri časť 4.4).
Rilpavirín		Prechod z rilpavirínu priamo na Invirase/ritonavir je kontraindikovaný vzhľadom na potenciál pre vznik život ohrozujúcej srdcovej arytmie pri súbežnom podávaní (pozri časť 4.3 a 4.4).
- Nevirapín (sachinavir/ritonavir)	- Interakcia s Invirase/ritonavírom sa nesledovala.	
- Nevirapín (neposilnený sachinavir)	- Sachinavir AUC ↓ 24 % Nevirapín AUC ↔	- Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.
HIV inhibítory proteáz (IP)		
Atazanavir 300 mg QD (sachinavir/ritonavir 1600/100 mg QD)	Sachinavir AUC ↑ 60 % Sachinavir C _{max} ↑ 42 % Ritonavir AUC ↑ 41 % Ritonavir C _{max} ↑ 34 % Atazanavir ↔ Nie sú dostupné žiadne klinické údaje pre kombináciu sachinavir/ritonavir 1000/100 mg BID a atazanavir.	Kontraindikované v kombinácii s Invirase/ritonavírom vzhľadom na potenciál pre vznik život ohrozujúcej srdcovej arytmie (pozri časť 4.3 a 4.4).
Fosamprenavir 700 mg BID (sachinavir/ritonavir 1000/100 mg BID)	Sachinavir AUC ↓ 15 % Sachinavir C _{max} ↓ 9 % Sachinavir C _{min} ↓ 24 % (zostal nad cieľovou prahovou hodnotou pre účinnú liečbu.)	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania Invirase/ritonaviru.
- Indinavir (sachinavir/ritonavir)	- Nízka dávka ritonaviru zvyšuje koncentráciu indinaviru.	Zvýšená koncentrácia indinaviru môže spôsobiť nefrolitiázu.
- Indinavir 800 mg TID (sachinavir 600-1200 mg jedna dávka)	- Sachinavir AUC ↑ 4,6-7,2-násobne Indinavir ↔ Nie sú dostupné údaje o bezpečnosti a účinnosti pre túto kombináciu. Vhodné dávkovanie tejto kombinácie nebolo stanovené.	
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID (sachinavir 1000 BID v kombinácii s 2 alebo 3 NIRT)	Sachinavir ↔ Ritonavir ↓ (účinnosť ako posilňujúcej látky nezmenená). Lopinavir ↔ (na základe porovnania s predchádzajúcimi údajmi neposilneného lopinaviru)	Kontraindikované v kombinácii s Invirase/ritonavírom vzhľadom na potenciál pre vznik život ohrozujúcej srdcovej arytmie (pozri časť 4.3 a 4.4).

Terapeutická oblasť a liek (dávka Invirase, ktorá sa použila v štúdií)	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
- Nelfinavir 1250 mg BID (sachinavir/ritonavir 1000/100 mg BID)	- Sachinavir AUC ↑ 13 % (90 % CI: 27 ↓ - 74↑) Sachinavir C _{max} ↑ 9 % (90 % CI: 27 ↓ - 61↑) Nelfinavir AUC ↓ 6 % (90 % CI: 28 ↓ - 22 ↑) Nelfinavir C _{max} ↓ 5 % (90 % CI: 23 ↓ - 16 ↑)	- Kombinácia sa neodporúča.
Ritonavir 100 mg BID (sachinavir 1000 mg BID)	Sachinavir ↑ Ritonavir ↔ U HIV-infikovaných pacientov Invirase alebo mäkké kapsuly sachinaviru v kombinácii s ritonavírom v dávkach 1000/100 mg dvakrát denne vyvolala za 24 hodín systémovú expozíciu sachinaviru podobnú alebo vyššiu ako je expozícia pri užívaní mäkkých kapsúl sachinaviru 1200 mg trikrát denne (pozri časť 5.2).	Toto je schválený dávkovací režim tejto kombinácie. Neodporúča sa žiadna úprava dávkovania.
Tipranavir/ritonavir (sachinavir/ritonavir)	Sachinavir C _{min} ↓ 78 % Kombinovaná liečba duálne posilneným inhibítorom proteázy u HIV-pozitívnych dospelých paralelne liečených.	Súbežné podávanie tipranaviru s nízkou dávkou ritonaviru sa so sachinavir/ritonavírom neodporúča. Ak je kombinácia nevyhnutná, veľmi sa odporúča kontrolovanie plazmatických hladín sachinaviru (pozri časť 4.4).
<i>HIV inhibítor fúzie</i>		
Enfuvirtid (sachinavir/ritonavir 1000/100 mg BID)	Sachinavir ↔ Enfuvirtid ↔ Nezaznamenala sa žiadna klinicky významná interakcia.	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.
<i>HIV CCR5 Antagonisty</i>		
Maraviroc 100 mg BID (sachinavir/ritonavir 1000/100 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 8,77 Maraviroc C _{max} : ↑ 3,78 Koncentrácie sachinavir/ritonaviru neboli merané, nepredpokladá sa žiadny efekt.	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania sachinavir/ritonaviru. Dávka maravirocu má byť znížená na 150 mg BID a monitorovaná
<i>Lieky s obsahom kobicistatu</i>		
Kobicistat	Interakcia s Invirase/ritonavírom nebola skúmaná. Kobicistat v kombinácii s liečbou obsahujúcou ritonavir sa neodporúča vzhľadom na podobnosť s účinkom kombinácie kobicistatu a ritonaviru na CYP3A.	Neodporúča sa súbežné užívanie Invirase/ritonaviru a liekov s obsahom kobicistatu (pozri časť 4.4).

Terapeutická oblasť a liek (dávka Invirase, ktorá sa použila v štúdiu)	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<i>Iné lieky</i>		
<i>Antagonisty Alfa-1adrenoreceptorov</i>		
Alfuzosin	Pri súbežnom užívaní alfuzosinu a sachinavir/ritonaviru sa predpokladá zvýšenie plazmatických hladín alfuzosinu.	Kombinácia s Invirase/ritonavírom je kontraindikovaná vzhľadom na možný nárast koncentrácie alfuzosinu, čo môže viesť k hypotenzii a možnej život ohrozujúcej srdcovej arytmií.
<i>Antiarytmiká</i>		
Bepriidil Lidokaín (systémový) Chinidín Hydrochinidín (sachinavir/ritonavir)	Koncentrácia bepridilu, systémového lidokaínu, chinidínu alebo hydrochinidínu sa môže zvýšiť, keď sa podávajú súbežne s Invirase/ritonavírom.	Kombinácia s Invirase/ritonavírom je kontraindikovaná pre možnú život ohrozujúcu srdcovú arytmiu (pozri časť 4.3 a 4.4).
Amiodarón flekainid propafenón (sachinavir/ritonavir)	Koncentrácia amiodarónu, flekainidu alebo propafenónu sa môže zvýšiť, keď sa podávajú súbežne s Invirase/ritonavírom.	Kontraindikované v kombinácii so sachinavir/ritonavírom kvôli potenciálnemu vzniku život ohrozujúcej srdcovej arytmie (pozri časť 4.3).
Dofetilid (sachinavir/ritonavir)	Hoci neboli robené špecifické štúdie, lieky, ktoré sú vo väčšej miere metabolizované cestou CYP3A4, môžu mať pri súbežnom podávaní s Invirase/ritonavírom zvýšené plazmatické hladiny.	Kombinácia s Invirase/ritonavírom je kontraindikovaná pre možnú život ohrozujúcu srdcovú arytmiu (pozri časť 4.3 a 4.4).
Ibutilid Sotalol (sachinavir/ritonavir)		Kontraindikované v kombinácii s Invirase/ritonavírom vzhľadom na potenciál pre vznik život ohrozujúcej srdcovej arytmie (pozri časť 4.3 a 4.4).
<i>Antikoagulancium</i>		
Warfarín (sachinavir/ritonavir)	Koncentrácia warfarínu môže byť ovplyvnená, keď sa podávajú súbežne s Invirase/ritonavírom.	Odporúča sa sledovať INR (medzinárodný normalizovaný pomer).
<i>Antikonvulzíva</i>		
- Karbamazepín Fenobarbital Fenytoín (sachinavir/ritonavir)	- Interakcia s Invirase/ritonavírom sa nesledovala. Tieto lieky indukujú CYP3A4, a preto môžu znížiť koncentráciu sachinaviru.	Používať opatrne Odporúča sa sledovať plazmatickú koncentráciu sachinaviru (pozri časť 4.4)
<i>Antidepresíva</i>		
Tricyklické antidepresíva (napr. amitriptylín, imipramín, klomipramín) (sachinavir/ritonavir)	Invirase/ritonavir môže zvýšiť koncentráciu tricyklických antidepresív.	Kombinácia s Invirase/ritonavírom je kontraindikovaná pre možnú život ohrozujúcu srdcovú arytmiu (pozri časti 4.3 a 4.4).
Maprotilín	Zdá sa, že do metabolizmu maprotilínu vstupujú aj izoenzyémy CYP2D6 a CYP 1A2 cytochrómu P450, spájané s predĺžením QTc intervalu.	Kombinácia s Invirase/ritonavírom je kontraindikovaná pre možnú život ohrozujúcu srdcovú arytmiu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Terapeutická oblasť a liek (dávka Invirase, ktorá sa použila v štúdiu)	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
- Nefazodón (sachinavir/ritonavir)	- Interakcia so sachinavir/ritonavírom nebola hodnotená. - Nefazodón inhibuje CYP3A4. Koncentrácia sachinaviru sa môže zvýšiť.	Kombinácia sa neodporúča. Používať s opatrnosťou z dôvodu možnej srdcovej arytmie. Odporúča sa sledovať toxicitu sachinaviru (pozri časť 4.4).
- Trazodón (sachinavir/ritonavir)	Koncentrácia trazodónu v plazme sa môže zvýšiť. Po súčasnom podaní trazodónu a ritonaviru sa pozorovali nežiaduce účinky ako nauzea, závraty, hypotenzia a synkopa.	Kombinácia s Invirase/ritonavírom je kontraindikovaná pre možnú život ohrozujúcu srdcovú arytmiu (pozri časti 4.3 a 4.4).
Liek proti dne		
Kolchicín	Pri súbežnom užívaní kolchicínu a sachinavir/ritonaviru sa predpokladá zvýšenie plazmatických hladín kolchicínu kvôli P-gp a/alebo inhibícii CYP3A4 inhibítorom proteázy.	Vzhľadom k potenciálnemu zvýšeniu toxicity súvisiacej s kolchicínom (neuromuskulárne príhody, vrátane rabdomyolýzy), sa súbežné podávanie so sachinavir/ritonavírom neodporúča, najmä pacientom s poškodením obličiek alebo pečene (pozri časť 4.4).
Antihistaminiká		
Terfenadín Astemizol (sachinavir/ritonavir)	Terfenadín AUC ↑, spojené s predĺžením intervalov QTc. Je pravdepodobná podobná interakcia s astemizolom.	Kontraindikované v kombinácii s Invirase/ritonavírom vzhľadom na potenciál pre vznik život ohrozujúcej srdcovej arytmie (pozri časti 4.3 a 4.4).
Mizolastin (sachinavir/ritonavir)		Kontraindikované v kombinácii s Invirase/ritonavírom vzhľadom na potenciál pre vznik život ohrozujúcej srdcovej arytmie (pozri časť 4.3 a 4.4).
Lieky proti infekciám		
- Klaritromycín (sachinavir/ritonavir)	- Interakcia s Invirase/ritonavírom sa nesledovala. Klaritromycín je substrátom CYP3A4 a je spájaný s predĺžením QT intervalu	- Kombinácia s Invirase/ritonavírom je kontraindikovaná pre možnú život ohrozujúcu srdcovú arytmiu (pozri časti 4.3 a 4.4).
- Klaritromycín 500 mg BID (neposilnený sachinavir 1200 mg TID)	- Sachinavir AUC ↑ 177 % Sachinavir C _{max} ↑ 187 % Klaritromycín AUC ↑ 40 % Klaritromycín C _{max} ↑ 40 %	- Kontraindikované v kombinácii s Invirase/ritonavírom vzhľadom na potenciál pre vznik život ohrozujúcej srdcovej arytmie (pozri časť 4.3 a 4.4).
- Erytromycín (sachinavir/ritonavir)	- Interakcia s Invirase/ritonavírom sa nesledovala. Erytromycín je substrátom CYP3A4 a je spájaný s predĺžením QT intervalu	- Kontraindikované v kombinácii s Invirase/ritonavírom vzhľadom na potenciál pre vznik život ohrozujúcej srdcovej arytmie (pozri časť 4.3 a 4.4).

Terapeutická oblasť a liek (dávka Invirase, ktorá sa použila v štúdií)	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
- Erytromycín 250 mg QID (neposilnený sachinavir 1200 mg TID)	- Sachinavir AUC ↑ 99 % Sachinavir C _{max} ↑ 106 %	- Kontraindikované v kombinácii s Invirase/ritonavírom vzhľadom na potenciál pre vznik život ohrozujúcej srdcovej arytmie (pozri časti 4.3 a 4.4).
Kyselina fusidová (sachinavir/ritonavir)	- Nesledovala sa. Súbežné podávanie kyseliny fusidovej s Invirase/ritonavírom môže spôsobiť zvýšenie plazmatických koncentrácií kyseliny fusidovej aj sachinaviru/ritonavíru.	
- Streptogramínové antibiotiká (sachinavir/ritonavir)	- Interakcia s Invirase/ritonavírom sa nesledovala. - Streptogramínové antibiotiká ako chinupristín/dalfopristín inhibujú CYP3A4. Koncentrácia sachinavíru sa môže zvýšiť.	Používať s opatrnosťou z dôvodu možnej srdcovej arytmie. Odporúča sa sledovať toxicitu sachinavíru (pozri časť 4.4).
- Halofatrin Pentamidin Sparfloxacin (sachinavir/ritonavir)		- Kontraindikované v kombinácii s Invirase/ritonavírom vzhľadom na potenciál pre vznik život ohrozujúcej srdcovej arytmie (pozri časť 4.3 a 4.4).
Antifungálne lieky		
Ketokonazol 200 mg QD (sachinavir/ritonavir 1000/100 mg BID)	Sachinavir AUC ↔ Sachinavir C _{max} ↔ Ritonavir AUC ↔ Ritonavir C _{max} ↔ Ketokonazol AUC ↑ 168 % (90 % CI 146 %-193 %) Ketokonazol C _{max} ↑ 45 % (90 % CI 32 %-59 %)	Ak sa sachinavir/ritonavir kombinuje s ≤ 200 mg/deň ketokonazolu, nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Neodporúčajú sa vysoké dávky ketokonazolu (> 200 mg/deň).
- Itrakonazol (sachinavir/ritonavir)	- Interakcia s Invirase/ritonavírom sa nesledovala. - Itrakonazol je stredne silný inhibítor izoenzýmu CYP3A4. Je možná interakcia.	Používať s opatrnosťou z dôvodu možnej srdcovej arytmie. Odporúča sa sledovať toxicitu sachinavíru (pozri časť 4.4).
Flukonazol/mikonazol (sachinavir/ritonavir)	Interakcia s Invirase/ritonavírom sa nesledovala. Obidva lieky sú inhibítory CYP3A4, a preto môžu zvýšiť plazmatickú koncentráciu sachinavíru.	Používať s opatrnosťou z dôvodu možnej srdcovej arytmie. Odporúča sa sledovať toxicitu sachinavíru (pozri časť 4.4).
Antimykobakteriálne lieky		
Rifampicín 600 mg QD (sachinavir/ritonavir 1000/100 mg BID)	V klinickej štúdií sa u 11 zo 17 (65 %) zdravých dobrovoľníkov vyvinula ťažká hepatocelulárna toxicita so zvýšením hodnôt transamináz do > 20-násobku hornej hranice normálu za 1 až 5 dní po súbežnom podávaní.	Rifampicín je kontraindikovaný v kombinácii s Invirase/ritonavírom (pozri časť 4.3).

Terapeutická oblasť a liek (dávka Invirase, ktorá sa použila v štúdií)	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Rifabutín 150 mg q3d (sachinavir/ritonavir 1000/100 mg BID) u zdravých dobrovoľníkov	<p>Sachinavir AUC₀₋₁₂ ↓ 13 % (90 % CI: 31↓ - 9↑) Sachinavir C_{max} ↓ 15 % (90 % CI: 32↓ - 7↑) Ritonavir AUC₀₋₁₂ ↔ (90 % CI: 10↓ - 9↑) Ritonavir C_{max} ↔ (90 % CI: 8↓ - 7↑)</p> <p>Rifabutín účinná zložka* AUC₀₋₇₂ ↑ 134 % (90 % CI 109 %-162 %) Rifabutín účinná zložka* C_{max} ↑ 130 % (90 % CI 98 %-167 %) Rifabutín AUC₀₋₇₂ ↑ 53 % (90 % CI 36 %-73 %) Rifabutín C_{max} ↑ 86 % (90 % CI 57 %-119 %)</p> <p>*Spolu rifabutín + metabolit 25-O-desacetylriľabutín</p>	<p>Aby sa zabránilo prípadnému vzniku rezistencie TB a HIV infikovaných pacientov, odporúčaná dávka rifabutínu je 150 mg každý druhý deň alebo trikrát týždenne s nezmenenou dávkou sachinavir/ritonavir (1000/100 mg BID)</p> <p>Odporúča sa sledovať neutropéniu a hladinu pečeňových enzýmov, pre očakávaný nárast expozície rifabutínom.</p>
Antipsychotiká		
Lurazidón	Z dôvodu inhibície CYP3A sachinavirom/ritonavírom sa očakáva zvýšenie koncentrácií lurazidónu	Súbežné podávanie Invirase a lurazidónu je kontraindikované z dôvodu možného zvýšenia toxicity lurazidónu (pozri časť 4.3).
Kvetiapín	Z dôvodu inhibície CYP3A sachinavirom/ritonavírom sa očakáva zvýšenie koncentrácií kvetiapínu	Súbežné podávanie Invirase a kvetiapínu je kontraindikované z dôvodu možného zvýšenia toxicity kvetiapínu. Zvýšené plazmatické koncentrácie kvetiapínu môžu viesť k vzniku kómy (pozri časť 4.3).
Pimozid (sachinavir/ritonavir)	Pri súbežnom podávaní Invirase/ritonaviru môže byť koncentrácia pimozidu zvýšená. Pimozid je substrátom CYP3A4 a je spájaný s predĺžením QT intervalu	Kontraindikované v kombinácii s Invirase/ritonavírom vzhľadom na potenciál pre vznik život ohrozujúcej srdcovej arytmie (pozri časti 4.3 a 4.4).
Klozapín Haloperidol Chlórpromazín Mezoridazín Fenotiazíny Sertindol Sultoprid Tioridazín Ziprazidón (sachinavir/ritonavir)		Kontraindikované v kombinácii s Invirase/ritonavírom vzhľadom na potenciál pre vznik život ohrozujúcej srdcovej arytmie (pozri časť 4.3 a 4.4).

Terapeutická oblasť a liek (dávka Invirase, ktorá sa použila v štúdiu)	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Benzodiazepíny		
Midazolam 7,5 mg jedna dávka (perorálna) (sachinavir/ritonavir 1000/100 mg BID)	Midazolam AUC ↑ 12,4-násobne Midazolam C _{max} ↑ 4,3-násobne Midazolam t _{1/2} ↑ zo 4,7 hod na 14,9 hod Nie sú dostupné žiadne údaje o súbežnom použití ritonaviru posilneného sachinavirom s intravenóznym midazolamom. Štúdie ďalších CYP3A modulátorov a i.v. midazolamu naznačujú možné 3-4-násobné zvýšenie plazmatickej hladiny midazolamu.	Súbežné podávanie Invirase/ritonaviru s midazolamom podaným perorálne je kontraindikované (pozri časť 4.3). Pri súbežnom podaní Invirase a parenterálneho midazolamu je potrebná opatrnosť. Ak sa Invirase podáva súbežne s parenterálnym midazolamom, má sa podávať na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS) alebo v podobnom zdravotníckom zariadení, kde sa zaistí dôkladné klinické monitorovanie a náležitá lekárska starostlivosť. Má sa zvážiť úprava dávkovania, obzvlášť ak sa podáva viac ako jedna dávka midazolamu.
Alprazolam Klorazepát Diazepam Flurazepam (sachinavir/ritonavir)	Koncentrácia týchto liečiv sa môže zvýšiť pri súbežnom podávaní Invirase/ritonaviru.	Pacienti sa majú starostlivo sledovať vzhľadom na sedatívne účinky. Môže byť potrebné znížiť dávku benzodiazepínu.
Triazolam (sachinavir/ritonavir)	Pri súbežnom podávaní Invirase/ritonaviru môže byť zvýšená koncentrácia triazolamu.	Kontraindikovaný v kombinácii so sachinavir/ritonavírom v dôsledku potenciálneho rizika predĺženia alebo zvýšenia sedácie a respiračnej tiesne (pozri časť 4.3).
Blokátory kalciových kanálov		
Felodipín, nifedipín, nikardipín, diltiazem, nimodipín, verapamil, amlodipín, nisoldipín, isradipín (sachinavir/ritonavir)	Koncentrácia týchto liečiv sa pri súbežnom podávaní Invirase/ritonaviru môže zvýšiť.	Je potrebná opatrnosť a odporúča sa klinické sledovanie pacientov.
Kortikosteroidy		
- Dexametazón (sachinavir/ritonavir)	- Interakcia s Invirase/ritonavírom sa nesledovala.	Používajte s opatrnosťou. Odporúča sa sledovať plazmatické koncentrácie sachinaviru (pozri časť 4.4).
	- Dexametazón indukuje CYP3A4 a môže znížiť koncentráciu sachinaviru.	

Terapeutická oblasť a liek (dávka Invirase, ktorá sa použila v štúdiu)	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Flutikazónpropionát 50 mcg QID, intranazálne (ritonavir 100 mg BID)	Flutikazónpropionát ↑ Vnútorne hladiny kortizolu ↓ 86 % (90 % CI 82 %-89 %) Väčšie účinky sa môžu očakávať, ak je flutikazónpropionát inhalovaný. Systémové účinky kortikosteroidov vrátane Cushingovho syndrómu a supresie nadobličiek, boli hlásené u pacientov, ktorí užívali ritonavir a ktorým sa inhalačne alebo intranazálne podával flutikazónpropionát; tieto účinky sa môžu vyskytnúť aj pri iných kortikosteroidoch, ktoré sú metabolizované dráhou cytochrómu P450 3A, napr. budezonid. Účinky vysokej systémovej expozície flutikazónu na plazmatickú hladinu ritonaviru zatiaľ neznáme.	Neodporúča sa súbežné podávanie posilneného sachinaviru a flutikazónpropionátu a iných kortikosteroidov, ktoré sú metabolizované dráhou cytochrómu P450 3A (napr. budezonid), pokiaľ potenciálny benefit liečby neprevýši riziko systémových účinkov kortikosteroidov (pozri časť 4.4). Je potrebné zvážiť zníženie dávky glukokortikoidu s dôkladným monitorovaním lokálnych a systémových účinkov alebo prejsť na glukokortikoid, ktorý nie je substrátom pre CYP3A4 (napr. beklometazón). V prípade vysadzovania glukokortikoidov sa môže počas dlhšej doby postupne znižovať dávka.
Antagonisty receptora endotelínu		
Bosentan	Neboli skúmané. Súbežné užívanie bosentanu a sachinavir/ritonaviru môže zvýšiť plazmatické hladiny bosentanu a môže znížiť plazmatické hladiny sachinavir/ritonaviru .	Môže byť požadovaná úprava dávkovania bosentanu. Pri súbežnom užívaní bosentanu a sachinavir/ritonaviru má byť monitorovaná znášateľnosť bosentanu u pacienta. Monitorovanie je tiež odporúčané u pacientov liečených na HIV.
<u>Lieky, ktoré sú substrátmi P-glykoproteínu</u>		
<u>Digitalisové glykozidy</u>		
Digoxín 0,5 mg jedna dávka (sachinavir/ritonavir 1000/100 mg BID)	Digoxín AUC ₀₋₇₂ ↑ 49 % Digoxín C _{max} ↑ 27 % Hladiny digoxínu sa môžu časom líšiť. Môže sa očakávať veľké zvýšenie digoxínu, keď sa sachinavir/ritonavir podáva pacientom, ktorí sa už liečili digoxínom.	Keď sa Invirase/ritonavir a digoxín podávajú súbežne, je potrebná opatrnosť. Koncentrácia digoxínu v sére sa má sledovať a ak je to potrebné, má sa zvážiť zníženie dávky digoxínu.
<u>Antagonisty histamínových H₂-receptorov</u>		
- Ranitidín (sachinavir/ritonavir) - Ranitidín (neposilnený sachinavir)	- Interakcia s Invirase/ritonavírom sa nesledovala. - Sachinavir AUC ↑ 67 %	- Zvýšenie sa nepovažuje za klinicky významné. Neodporúča sa žiadna úprava dávkovania sachinaviru.

Terapeutická oblasť a liek (dávka Invirase, ktorá sa použila v štúdií)	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<i>Inhibítory HMG-CoA reduktázy</i>		
Pravastatín Fluvastatín (sachinavir/ritonavir)	Interakcia sa nesledovala. Metabolizmus pravastatínu a fluvastatínu nie je závislý na CYP3A4. Interakcie cez účinky na transportné proteíny nemôžu byť vylúčené.	Neznáme interakcie. Ak nie je dostupná alternatívna liečba, používajte s dôkladným sledovaním (pozri časť 4.4).
Simvastatín Lovastatín (sachinavir/ritonavir)	Simvastatín ↑↑ Lovastatín ↑↑ Plazmatická koncentrácia je do veľkej miery závislá od metabolizmu CYP3A4.	Zvýšená koncentrácia simvastatínu a lovastatínu sa spája s rabdomyolózou. Tieto liečivá sú kontraindikované pre používanie s Invirase/ritonavírom (pozri časť 4.3).
Atorvastatín (sachinavir/ritonavir)	Atorvastatín je menej závislý od metabolizmu CYP3A4.	Keď sa používa s Invirase/ritonavírom, má sa podávať najmenšia možná dávka atorvastatínu a pacient sa má starostlivo sledovať vzhľadom na príznaky/symptómy myopatie (svalová slabosť, bolesť svalov, stúpajúca plazmatická kreatinínkináza, pozri časť 4.4).
<i>Imunosupresíva</i>		
Takrolimus	Takrolimus je substrátom CYP3A4 a P-glykoproteínu. Pri súbežnom užívaní takrolimu a sachinaviru/ritonaviru sa predpokladá zvýšenie plazmatických hladín takrolimu. Takrolimus môže byť spájaný s výskytom komorových tachykardií torsades de pointes.	Kontraindikované v kombinácii s Invirase/ritonavírom vzhľadom na potenciál vzniku život ohrozujúcej srdcovej arytmie (pozri časť 4.3 a 4.4).
Ciklosporín Rapamycín (sachinavir/ritonavir)	Pri súbežnom podávaní Invirase/ritonaviru sa koncentrácia týchto liečiv niekoľko násobne zvýši.	Keď sa tieto imunosupresíva podávajú súbežne s Invirase/ritonavírom, dôkladné sledovanie terapeutického účinku lieku je nevyhnutné.
<i>Dlhodobé pôsobiace beta-2 antagonisty</i>		
Salmeterol	Pri súbežnom užívaní salmeterolu sachinavir/ritonaviru sa predpokladá zvýšenie plazmatických hladín salmeterolu.	Kombinácia sa neodporúča v dôsledku zvýšeného rizika kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov súvisiacich so salmeterolom, vrátane predĺženia QT intervalu, búšenia srdca a sínusovej tachykardie (pozri časť 4.4).
<i>Analgetiká s narkotickým účinkom</i>		
Metadón 60-120 mg QD (sachinavir/ritonavir 1000/100 mg BID)	Metadón AUC ↓ 19 % (90 % CI 9 % to 29 %) U žiadneho z 12 pacientov sa neprejavili príznaky z vysadenia.	Kontraindikované v kombinácii s Invirase/ritonavírom vzhľadom na potenciál pre vznik život ohrozujúcej srdcovej arytmie (pozri časť 4.3 a 4.4).

Terapeutická oblasť a liek (dávka Invirase, ktorá sa použila v štúdiu)	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Perorálne kontraceptíva		
Etinylestradiol (sachinavir/ritonavir)	Pri súbežnom podávaní Invirase/ritonaviru môže byť koncentrácia etinylestradiolu znížená.	Keď sa súbežne podávajú perorálne kontraceptíva na báze estrogénov, majú sa použiť alternatívne alebo doplnkové antikoncepčné metódy (pozri časť 4.4).
Inhibítory fosfodiesterázy typu 5 (PDE5)		
- Sildenafil (sachinavir/ritonavir)	- Interakcia s Invirase/ritonavírom sa nesledovala.	
- Sildenafil 100 mg (jedna dávka) (neposilnený sachinavir 1200 mg TID)	- Sachinavir ↔ Sildenafil C_{max} ↑ 140 % Sildenafil AUC ↑ 210 % - Sildenafil je substrátom CYP3A4.	- Kontraindikované v kombinácii s Invirase/ritonavírom vzhľadom na potenciál pre vznik život ohrozujúcej srdcovej arytmie (pozri časť 4.3 a 4.4).
Vardenafil (sachinavir/ritonavir)	Pri súbežnom podávaní s Invirase/ritonavírom môže byť koncentrácia vardenafilu zvýšená.	Kontraindikované v kombinácii s Invirase/ritonavírom vzhľadom na potenciál pre vznik život ohrozujúcej srdcovej arytmie (pozri časť 4.3 a 4.4).
Tadalafil (sachinavir/ritonavir)	Pri súbežnom podávaní s Invirase/ritonavírom môže byť koncentrácia tadalafilu zvýšená.	Kontraindikované v kombinácii s Invirase/ritonavírom vzhľadom na potenciál pre vznik život ohrozujúcej srdcovej arytmie (pozri časť 4.3 a 4.4).
Inhibítory protónovej pumpy		
Omeprazol 40 mg QD (sachinavir/ritonavir 1000/100 mg BID)	Sachinavir AUC ↑ 82 % (90 % CI 44-131 %) Sachinavir C_{max} ↑ 75 % (90 % CI 38-123 %) Ritonavir ↔	Kombinácia sa neodporúča.
Iné inhibítory protónovej pumpy (sachinavir/ritonavir 1000/100 mg BID)	Nie sú dostupné žiadne údaje o súbežnom podávaní Invirase/ritonaviru a iných inhibítorov protónovej pumpy.	Kombinácia sa neodporúča.

Terapeutická oblasť a liek (dávka Invirase, ktorá sa použila v štúdií)	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<i>Inhibítory tyrozínkinázy</i>		
Všetky inhibítory tyrozínkinázy s rizikom predĺženia QT intervalu, napr. dasatinib, sunitinib	Interakcia s Invirase/ritonavírom sa nesledovala.	Kontraindikované v kombinácii s Invirase/ritonavírom vzhľadom na potenciál pre vznik život ohrozujúcej srdcovej arytmie (pozri časť 4.3 a 4.4).
<i>Ostatné</i>		
Ergotamínové alkaloidy (napr. ergotamín, dihydroergotamín, ergonovín a metylergonovín) (sachinavir/ritonavir)	Invirase/ritonavir môže zvyšovať expozíciu ergotamínových alkaloidov a teda zvyšovať možnosť akútnej ergotamínovej toxicity.	Súbežné použitie Invirase/ritonaviru a ergotamínových alkaloidov je kontraindikované (pozri časť 4.3).
- Grapefruitový džús (sachinavir/ritonavir)	- Interakcia s Invirase/ritonavírom sa nesledovala.	
- Grapefruitový džús (jedna dávka) (neposilnený sachinavir)	- Sachinavir ↑ 50 % (normálna koncentrácia grapefruitového džúsu) - Sachinavir ↑ 100 % (dvojnásobná koncentrácia grapefruitového džúsu)	- Nárast sa nepovažuje za klinicky významný. Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.
- Cesnakové kapsuly (sachinavir/ritonavir)	- Interakcia s Invirase/ritonavírom sa nesledovala.	
- Cesnakové kapsuly (dávka sa rovná približne dvom 4-gramovým strúčikom cesnaku denne) (neposilnený sachinavir 1200 mg TID)	- Sachinavir AUC ↓ 51 % Sachinavir C _{trough} ↓ 49 % (8 hodín po prijatí dávky) Sachinavir C _{max} ↓ 54 %.	- Pacienti liečení sachinavirom nesmú užívať cesnakové kapsuly z dôvodu rizika zníženia plazmatickej koncentrácie a straty virologickej odpovede a možnej rezistencie voči jednému alebo viacerým komponentom antiretrovírusového režimu.
- Ľubovník bodkovaný (sachinavir/ritonavir)	- Interakcia s Invirase/ritonavírom sa nesledovala.	
- Ľubovník bodkovaný	- Plazmatická hladina neposilneného sachinaviru sa môže pri súbežnom používaní rastlinného prípravku z ľubovníka bodkovaného (<i>Hypericum perforatum</i>) znížiť. K tomuto dochádza v dôsledku indukcie enzýmov zúčastňujúcich sa na metabolizme lieku a/alebo transportných proteínov z ľubovníka bodkovaného.	- Rastlinné prípravky, obsahujúce ľubovník bodkovaný, sa nesmú používať súbežne s Invirase. Ak už pacient ľubovník bodkovaný užíva, je potrebné ho prestať užívať, skontrolovať hladiny vírusu, a ak je to možné aj hladinu sachinaviru. Hladina sachinaviru sa môže zvýšiť po skončení užívania ľubovníka bodkovaného a môže byť potrebné prispôsobiť dávku sachinaviru. Indukčný účinok ľubovníka bodkovaného môže pretrvávajúť najmenej 2 týždne po ukončení liečby.

Terapeutická oblasť a liek (dávka Invirase, ktorá sa použila v štúdií)	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<i>Iné možné interakcie</i> <i>Lieky, ktoré sú substrátmi CYP3A4</i>		
napr. dapson, dizopyramid, chinín, fentanyl a alfentanyl	Hoci neboli uskutočnené špecifické štúdie, súbežné podávanie Invirase/ritonaviru s liekmi, ktoré sú metabolizované prevažne prostredníctvom CYP3A4 môže mať za následok zvýšenú plazmatickú koncentráciu týchto liekov.	Kombinácia s Invirase/ritonavírom je kontraindikovaná pre možnú život ohrozujúcu srdcovú arytmiu (pozri časť 4.3 a 4.4).
<i>Gastroenterologické lieky</i>		
Metoklopramid	Nie je známe, či lieky, ktoré skracujú čas prechodu látok gastrointestinálnym traktom, môžu znížiť plazmatickú koncentráciu sachinaviru.	
Cisaprid (sachinavir/ritonavir)	Hoci neboli robené špecifické štúdie, lieky, ktoré sú vo väčšej miere metabolizované cestou CYP3A4, môžu mať pri súbežnom podávaní s Invirase/ritonavírom zvýšené plazmatické hladiny.	Kombinácia s Invirase/ritonavírom je kontraindikovaná pre možnú život ohrozujúcu srdcovú arytmiu (pozri časť 4.3 a 4.4).
Difemanil (sachinavir/ritonavir)		Kombinácia s Invirase/ritonavírom je kontraindikovaná pre možnú život ohrozujúcu srdcovú arytmiu (pozri časť 4.3 a 4.4).
<i>Vazodilatanciá (periférne)</i>		
Vinkamin i.v.		Kontraindikované v kombinácii s Invirase/ritonavírom vzhľadom na potenciál pre vznik život ohrozujúcej srdcovej arytmie (pozri časť 4.3 a 4.4).

Vysvetlivky: ↓ znížená, ↑ zvýšená, ↔ nezmenená, ↑↑ výrazne zvýšená

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita: Hodnotenie experimentálnych štúdií na zvieratách neukázalo priame alebo nepriame škodlivé vplyvy na vývoj embrya alebo plodu, priebeh gestácie a peri- a postnatálneho vývoja. Klinické skúsenosti s gravidnými ženami sú obmedzené. Kongenitálne malformácie, vrodené defekty a iné poruchy (bez kongenitálnych malformácií) sa pozorovali zriedkavo u gravidných žien, ktoré užívali sachinavir v kombinácii s inými antiretrovirotikami. Doteraz dostupné údaje však nie sú dostatočné a neidentifikujú špecifické riziká pre nenarodené dieťa. Sachinavir sa má použiť v gravidite len v prípade, ak jeho potenciálny prínos prevyšuje potenciálne riziko pre plod (pozri časť 5.3).

Laktácia: Nie sú dostupné žiadne údaje o sekrécii sachinaviru do materského mlieka u laboratórnych zvierat alebo u ľudí. Potenciál pre nežiaduce reakcie sachinaviru u dojčených detí nie je známy, a preto sa má dojčenie pred začatím užívania sachinaviru prerušiť. Odporúča sa, aby HIV-infikované ženy nedojčili deti za žiadnych okolností, aby sa predišlo prenosu HIV.

4.7 Oplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Invirase môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas liečby liekom Invirase boli hlásené závrat, únava a zhoršené videnie. Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

a. Zhrnutie bezpečnostného profilu

K dispozícii sú obmedzené údaje z dvoch štúdií, v ktorých bola bezpečnosť mäkkej kapsuly sachinaviru (1000 mg dvakrát denne) používanej v kombinácii s nízkou dávkou ritonaviru (100 mg dvakrát denne) najmenej počas 48 týždňov skúmaná u 311 pacientov.

Nasledujúce nežiaduce udalosti, ktoré prinajmenšom súvisia so sachinavirom posilneným ritonavírom (t.j. nežiaduce reakcie), boli hlásené najčastejšie: nauzea, hnačka, únava, vracanie, plynatosť a bolesť brucha.

Nasledujúce nežiaduce udalosti boli hlásené s najvyšším stupňom závažnosti (stupeň 3 a 4): anémia, diabetes mellitus, hnačka, nauzea, vracanie a únava.

Podrobné odporúčania pre úpravu dávky a nežiaduce reakcie pre ritonavir a iné lieky používané v kombinácii so sachinavirom si lekári majú pozrieť v súhrne charakteristických vlastností lieku pre každý z týchto liekov.

b. Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie z dvoch pilotných štúdií so sachinavirom mäkkou kapsulou (1000 mg dvakrát denne) používaným v kombinácii s nízkou dávkou ritonaviru (100 mg dvakrát denne) najmenej počas 48 týždňov, sú zhrnuté v tabuľke 2. Zoznam tiež zahŕňa závažné a nezávažné nežiaduce účinky z postmarketingových spontánnych hlásení, pre ktoré nie je možné kauzálny vzťah vylúčiť.

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa triedy orgánových systémov MedDRA. Na klasifikáciu frekvencie bola použitá nasledovná MedDRA konvencia: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 2: Výskyt nežiaducich reakcií a výrazných laboratórnych abnormalít v klinických štúdiách a z postmarketingových skúseností u dospelých pacientov

Telesný systém Frekvencia reakcie	Nežiaduce reakcie
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	
Veľmi časté	Znížený počet krvných doštičiek
Časté	Anémia, znížená hladina hemoglobínu, znížený počet lymfocytov, znížený počet bielych krviniek.
Menej časté	Neutropénia
<i>Poruchy oka</i>	
Menej časté	Zhoršené videnie
<i>Poruchy imunitného systému</i>	
Časté	Precitlivosť
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	
Veľmi časté	Zvýšená hladina cholesterolu v krvi, zvýšená hladina triacylglycerolov v krvi

Telesný systém	Nežiaduce reakcie
Frekvencia reakcie	
Časté	Diabetes mellitus, anorexia, zvýšená chuť do jedla
Menej časté	Znížená chuť do jedla
<i>Psychiatrické poruchy</i>	
Časté	Znížené libido, poruchy spánku
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Časté	Parestézia, periférna neuropatia, závrat, dysgeúzia, bolesť hlavy
Menej časté	Ospalosť, kŕče
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	
Časté	Dyspnoe
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
Veľmi časté	Hnačka, nauzea
Časté	Vracanie, abdominálna distenzia, abdominálna bolesť, bolesť v epigastriu, zápcha, chorobná suchosť ústnej sliznice, dyspepsia, eruktácia, plynatosť, suché pery, riedka stolica
Menej časté	Pankreatitída
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	
Veľmi časté	Zvýšenie alanínaminotransferázy, zvýšenie aspartátaminotransferázy, zvýšenie hladiny LDL cholesterolu
Časté	Zvýšenie bilirubínu v krvi, Zvýšenie amylázy v krvi
Menej časté	Hepatitída, žltáčka
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	
Časté	Zvýšenie kreatinínu v krvi
Menej časté	Porucha funkcie obličiek
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	
Časté	Alopécia, suchá koža, ekzém, lipoatrofia, pruritus, vyrážka
Menej časté	Stevensov-Johnsonov syndróm, bulózna dermatitída
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	
Časté	Svalové kŕče
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	
Časté	Asténia, únava, zvýšenie tukového tkaniva, celková nevoľnosť
Menej časté	Mukózne ulcerácie

c. Popis vybraných nežiaducich reakcií

Metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

U pacientov s hemofíliou typu A a B liečených inhibítormi proteáz bolo hlásené zvýšené krvácanie, vrátane spontánnych kožných hematómov a hemartróz (pozri časť 4.4).

U inhibítorov proteáz, hlavne v kombinácii s analógmi nukleozidov, bolo hlásené zvýšenie CPK, myalgia, myozitída a zriedkavo rabdomyolýza.

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovirusovej terapie (CART). Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase zahájenia kombinovanej antiretrovirusovej liečby (CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

d. Pediatrická populácia

Zo štúdie (NV20911, n = 18) u detí vo veku od 4 mesiacov do 6 rokov sú k dispozícii len obmedzené údaje o bezpečnosti sachinaviru tvrdých kapsúl (50 mg/kg dvakrát denne, nesmie prekročiť 1000 mg dvakrát denne) v kombinácii s nízkou dávkou ritonaviru perorálneho roztoku (3 mg/kg telesnej hmotnosti dvakrát denne od 5 do < 15 kg, 2,5 mg / kg telesnej hmotnosti dvakrát denne pre 15 až 40 kg a 100 mg telesnej hmotnosti dvakrát denne pre > 40 kg).

U štyroch pacientov v štúdiu zaznamenali päť nežiaducich účinkov, súvisiacich so štúdiou medikáciou. Tieto nežiaduce udalosti zahŕňali vracanie (3 pacienti), bolesť brucha (1 pacient) a hnačku (1 pacient). V tejto štúdiu neboli pozorované žiadne neočakávané nežiaduce účinky.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

K dispozícii sú obmedzené skúsenosti s predávkovaním sachinavirom. Zatiaľ čo akútne alebo chronické predávkovanie samotným sachinavirom nespôsobilo závažné komplikácie, v kombinácii s inými inhibítormi proteázy boli pozorované príznaky a znaky predávkovania ako sú celková slabosť, únava, hnačka, nauzea, vracanie, vypadávanie vlasov, suchosť ústnej sliznice, hyponatriémia, úbytok telesnej hmotnosti a ortostatická hypotenzia. Neexistuje žiadne špecifické antidotum pre predávkovanie sachinavirom. Liečba predávkovania sachinavirom má pozostávať zo všeobecných podporných opatrení, vrátane monitorovania vitálnych funkcií a EKG, a z pozorovaní pacientovho klinického stavu. Ak je to indikované, môže sa zvážiť prevencia ďalšej absorpcie liečiva. Vzhľadom k tomu, že sachinavir sa vo veľkej miere viaže na bielkoviny, dialýza pravdepodobne nebude užitočná pri významnom odstránení liečiva.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotikum, ATC kód J05A E01

Mechanizmus účinku: HIV proteáza je základný vírusový enzým potrebný pre špecifické štiepenie vírusových polyproteínov Gag a Gag-Pol. Sachinavir selektívne inhibuje HIV proteázu, a tým zabráňuje tvorbe zrelých infekčných vírusových častíc.

Predĺženie QT a PR intervalu na elektrokardiograme: Vplyv terapeutických dávok (1 000/100 mg dvakrát denne) a supratherapeutických dávok (1 500/100 mg dvakrát denne) lieku Invirase/ritonavir na interval QT sa hodnotil vo štvorako skríženej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej aj aktívne

kontrolovanej (moxifloxacinom v dávke 400 mg) štúdií s účasťou zdravých dobrovoľníkov, mužov a žien, ktorí boli vo veku 18 až 55 rokov (N = 59). Na 3. deň po dávkovaní v priebehu 20 hodín sa vykonali merania EKG. Tretí deň ako časový bod bol zvolený preto, lebo farmakokinetická expozícia bola v tento deň v predchádzajúcej 14-dennej farmakokinetickej štúdií s opakovaným dávkovaním najvyššia. Na 3. deň priemerné hodnoty C_{max} boli približne 3-násobne a 4-násobne vyššie pri terapeutickom a supratherapeutickom dávkovaní (v danom poradí) než priemerná C_{max} , ktorá sa pozorovala v rovnovážnom stave pri terapeutických dávkach podávaných pacientom s HIV. Na 3. deň horný jednostranný 95 % interval spoľahlivosti maximálneho priemerného rozdielu QTcS korigovaného na základ pred dávkovaním (korigovaný QT srdcovej frekvencie pre danú štúdiu) medzi ramenami s aktívnym liečivom a s placebo bol > 10 ms vo dvoch liečebných skupinách s podávaním Invirase posilnenom ritonavírom (pozri výsledky v tabuľke 3). Kým supratherapeutická dávka Invirase/ritonavíru má, zdá sa, väčší vplyv na QT interval než terapeutická dávka Invirase/ritonavíru, nie je isté, či sa pozoroval maximálny účinok oboch dávok. V ramene liečby pri terapeutickom dávkovaní 11 % probandov a pri supratherapeutickom dávkovaní 18 % probandov malo QTcS v rozmedzí od 450 po 480 ms. Ani jeden proband nemal predĺžený QT interval > 500 ms a nezaznamenal sa žiaden prípad arytmie torsade de pointes (pozri tiež časť 4.4).

Tabuľka 3: Maximálny priemerný ddQTcS[†] (ms) na 3. deň pri terapeutickej dávke Invirase/ritonavíru, supratherapeutickej dávke Invirase/ritonavíru a aktívnej kontrole moxifloxacinom u zdravých dobrovoľníkov v cieľovej štúdií overujúcej vplyv na QT interval (*Thorough QT (TQT) štúdia*)

Liečba	Časový bod po dávkovaní	Priemerný ddQTcS	Štandardná odchýlka	Horný 95 % IS ddQTcS
Invirase/ritonavir 1 000/100 mg bid	12 hodín	18,86	1,91	22,01
Invirase/ritonavir 1 500/100 mg bid	20 hodín	30,22	1,91	33,36
Moxifloxacin [^]	4 hodiny	12,18	1,93	15,36

[†] Odvodený rozdiel korigovaného QTcS na základ pred dávkovaním medzi ramenami aktívnej liečby a placebo

[^] 400 mg sa aplikovalo len na 3. deň

Poznámka: QTcS bol v tejto štúdií QT/RR^{0,319} u mužov a QT/RR^{0,337} u žien, čo je podobné korekcii podľa Fridericia (QTcF = QT/RR^{0,333}).

V tejto štúdií sa pozoroval interval PR > 200 ms taktiež u 40 % probandov, ktorí dostali Invirase/ritonavir 1 000/100 mg dvakrát denne a u 47 % probandov, ktorí dostali Invirase/ritonavir 1 500/100 mg dvakrát denne na 3. deň. PR intervaly > 200 ms pozorovali u 3 % probandov v aktívne kontrolovanej skupine (kontrolovanej moxifloxacinom) a u 5 % v placebovom ramene. Maximálne zmeny priemerného intervalu PR v porovnaní so vstupnou hodnotou pred dávkovaním vo dvoch skupinách liečených Invirase posilneným ritonavírom boli 25 ms pri dávkovaní 1 000/100 mg dvakrát denne a 34 ms pri dávkovaní 1 500/100 mg dvakrát denne (pozri tiež časť 4.4).

Prípady synkopy/presynkopy sa objavovali častejšie, než sa predpokladalo a boli pozorované častejšie pri liečbe sachinavirom (11 z 13). Klinická relevantnosť týchto nálezov v štúdií so zdravými dobrovoľníkmi vzhľadom k užívaniu Invirase/ritonavíru u pacientov s HIV je nejasná, avšak nemá sa podávať dávka prevyšujúca 1000/100 mg Invirase/ritonavíru dvakrát denne.

V otvorenej, 2-týždňovej observačnej štúdií s 23 predtým neliečenými pacientmi infikovanými HIV-1, ktorí začínali liečbu s Invirase/ritonavírom, sa hodnotil vplyv začatia liečby dávkovacou schémou Invirase/ritonavir v dávke 500/100 mg dvakrát denne v kombinácii s 2 NRTI počas prvých 7 dní liečby, po ktorých nasledovalo podávanie Invirase/ritonavíru 1 000/100 mg dvakrát denne v kombinácii s 2 NRTI v nasledujúcich 7 dňoch, na QTc interval, farmakokinetiku (FK) a vírusovú záťaž. Posúdenie EKG záznamu a FK parametrov sa vykonalo na 3., 4., 7., 10. a 14. deň liečby modifikovanou schémou Invirase/ritonavir. Primárnou premennou v štúdií bola maximálna zmena hodnoty QTcF oproti východiskovým hodnotám nameraným v určitých časových intervaloch pred

podaním dávky ($\Delta QTcF_{dense}$). Pri modifikovanej schéme Invirase/ritonavir došlo v prvom týždni liečby k zníženiu priemernej maximálnej hodnoty $\Delta QTcF_{dense}$ v porovnaní so zodpovedajúcou hodnotou nameranou na 3. deň u zdravých dobrovoľníkov, ktorí dostávali štandardnú dávkovaciú schému Invirase/ritonavir v TQT štúdiu (tabuľka 4), a to na základe porovnania vykonaného naprieč štúdiami u rôznej populácie. Po podávaní modifikovanej schémy Invirase/ritonavir v populácii predtým neliečených pacientov infikovaných HIV-1 sa len u 2/21 (9 %) pacientov počas všetkých dní štúdie zistila maximálna zmena hodnoty $QTcF \geq 30$ ms oproti východiskovým hodnotám nameraným v určitých časových intervaloch pred podaním dávky; a maximálna priemerná zmena hodnoty $QTcF$ oproti východiskovým hodnotám nameraným v určitých časových intervaloch pred podaním dávky bola < 10 ms počas všetkých dní štúdie. Tieto výsledky poukazujú na to, že riziko predĺženia QTc intervalu je pri modifikovanej schéme Invirase/ritonavir znížené, a to na základe porovnania vykonaného naprieč štúdiami u rôznej populácie (tabuľka 4). V tejto štúdiu sa podiel pacientov, u ktorých bolo hlásené predĺženie PR intervalu o > 200 ms pohyboval od 3/22 (14 %) (3. deň) do 8/21 (38 %) (14. deň).

Pri modifikovanej schéme Invirase/ritonavir sa dosiahla maximálna expozícia sachinaviru počas prvého týždňa na 3. deň a klesla na najnižšiu expozíciu na 7. deň pri indukčných účinkoch ritonaviru, zatiaľ čo FK parametre sachinaviru namerané na 14. deň (po plných dávkach Invirase/ritonaviru v druhom týždni) sa priblížili rozsahu priemerných hodnôt sachinaviru v rovnovážnom stave zistených v minulosti u pacientov infikovaných HIV-1 (tabuľka 9). Pri modifikovanej schéme Invirase/ritonavir bola u pacientov infikovaných HIV-1 počas dní štúdie priemerná hodnota C_{max} Invirase približne o 53 - 83 % nižšia v porovnaní s priemernou hodnotou C_{max} dosiahnutou na 3. deň u zdravých dobrovoľníkov v TQT štúdiu. Kontinuálny pokles HIV-RNA sa pozoroval u všetkých predtým neliečených pacientov, ktorí dostávali modifikovanú dávkovaciú schému Invirase/ritonavir počas 2-týždňového obdobia liečby, čo poukazuje na supresiu vírusu HIV počas trvania štúdie. Dlhodobá účinnosť sa pri modifikovanej schéme nehodnotila.

Tabuľka 4: Prehľad elektrokardiografických parametrov pri podávaní modifikovanej schémy Invirase/ritonavir u predtým neliečených pacientov infikovaných HIV-1, ktorí začínali liečbu s Invirase/ritonavírom

Parameter	3. deň 500/100 mg (n=22)	4. deň 500/100 mg (n=21)	7. deň 500/100 mg (n=21)	10. deň 1 000/100 mg (n=21)	14. deň 1 000/100 mg (n=21)	TQT štúdia 3. deň* (n=57)
Priemerná maximálna hodnota $\Delta QTcF_{dense}$ ms (SD)	3,26 ± 7,01	0,52 ± 9,25	7,13 ± 7,36	11,97 ± 11,55	7,48 ± 8,46	32,2 ± 13,4
Pacienti s maximálnou hodnotou $\Delta QTcF_{dense} \geq 30$ ms (%)	0	0	0	2/21 (9 %)	0	29/57 (51 %)

*Údaje zistené v minulosti v štúdiu overujúcej vplyv na QT interval vykonanej so zdravými dobrovoľníkmi

Antivírusová aktivita in vitro: Sachinavir vykazuje antivírusovú účinnosť voči skupine laboratórnych kmeňov a klinických izolátov HIV-1 s typickými hodnotami EC_{50} v rozmedzí 1 - 10 nM a hodnotami EC_{90} v rozmedzí 5 - 50 nM, bez zreteľného rozdielu medzi B a non-B podtypmi. Zodpovedajúce sérum (50 % ľudského séra) upravilo rozmedzie hodnôt EC_{50} na 25 – 250 nM. Klinické izoláty HIV-2 preukázali hodnoty EC_{50} v rozmedzí 0,3 – 2,4 nM.

Rezistencia

Antivírusová účinnosť podľa východiskového genotypu a fenotypu:

Genotypové a fenotypové klinické hraničné hodnoty predikujúce klinickú účinnosť sachinaviru posilneného ritonavírom boli odvodené z retrospektívnej analýzy klinických štúdií RESIST 1 a 2, a z analýzy veľkej nemocničnej skupiny (Marcelin et al 2007).

Preukázalo sa, že východiskový fenotyp sachinaviru (zmena citlivosti vzhľadom na referenčnú hodnotu, stanovenie "PhenoSense") bol prediktívnym faktorom virologického výsledku. Pokles virologickej odpovede sa prvýkrát pozoroval, keď zmena citlivosti presiahla 2,3-násobok; zatiaľ čo virologický benefit sa nepozoroval pri 12-násobku.

Marcelin et al (2007) zistili deväť kodónov proteázy (*L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M*), ktoré sa spájali so zníženou virologickou odpoveďou na sachinavir/ritonavir (1000/100 mg dvakrát denne) u 138 pacientov predtým neliečených sachinavírom. Prítomnosť 3 alebo väčšieho množstva mutácií sa spájala s poklesom odpovede na sachinavir/ritonavir. Spojenie medzi množstvom týchto rezistentných mutácií, spájaných so sachinavírom, a virologickou odpoveďou sa potvrdilo v nezávislej klinickej štúdií (RESIST 1 a 2), ktorá zahŕňala populáciu oveľa intenzívnejšie už liečených pacientov, vrátane 54 % pacientov, ktorí predtým dostali sachinavir ($p=0,0133$, pozri tabuľku 5). Mutácia G48V, predtým zistená *in vitro* ako signatúra mutácie sachinaviru, bola prítomná v základnej línii vírusu u troch pacientov, pri čom ani jeden neodpovedal na liečbu.

Tabuľka 5: Virologická odpoveď na sachinavir/ritonavir stratifikovaná množstvom východiskových rezistentných mutácií spájaných so sachinavírom

Množstvo východiskových rezistentných mutácií spájaných so sachinavírom*	Marcelin et al (2007) Populácia predtým neliečená SQV		RESIST 1 & 2 Populácia predtým neliečená/už liečená SQV	
	N=138	Zmena hodnoty východiskovej plazmatickej HIV-1 RNA v 12.-20. týždni	N=114	Zmena hodnoty východiskovej plazmatickej HIV-1 RNA v 4. týždni
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

* Mutácie mutačného skóre sachinaviru: *L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M*

Klinické výsledky zo štúdií predtým neliečených pacientov a už liečených pacientov

V štúdií MaxCmin1 bola bezpečnosť a účinnosť mäkkých kapsúl sachinaviru/ritonaviru 1000/100 mg dvakrát denne plus 2 NIRT/nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNIRT) porovnávaná s bezpečnosťou a účinnosťou indinaviru/ritonaviru 800/100 mg dvakrát denne plus 2 NIRT/NNIRT u vyše 300 jedincov (aj predtým ešte neliečených aj už liečených inhibítormi proteáz). Kombinácia sachinaviru a ritonaviru prejavila lepšiu virologickú aktivitu v porovnaní so skupinou užívajúcou indinavir a ritonavir, keď sa zmena zo stanovenej liečby považovala za virologický neúspech.

V štúdií MaxCmin2 sa bezpečnosť a účinnosť mäkkých kapsúl sachinaviru/ritonaviru 1000/100 mg dvakrát denne plus 2 NIRT/NNIRT porovnávala s lopinavírom/ritonavírom 400/100 mg dvakrát denne

plus 2 NIRT/NNIRT u 324 (aj predtým ešte neliečených aj už liečených inhibítormi proteáz) jedincov. Žiadny z jedincov v skupine, ktorá dostávala lopinavir/ritonavir, nebol exponovaný voči lopinaviru pred randomizáciou, zatiaľ čo 16 jedincov v skupine, ktorá dostávala sachinavir/lopinavir bolo predtým exponovaných voči sachinaviru.

Tabuľka 6: Demografické charakteristiky MaxCmin1 a MaxCmin2[†]

	MaxCmin1 SQV/r N=148	IDV/r N=158	MaxCmin2 SQV/r N=161	LPV/r N=163
Pohlavie				
Muž	82 %	74 %	81 %	76 %
Rasa (Beloch/Černoch/Azijec) %	86/9/1	82/12/4	75/19/1	74/19/2
Vek, medián, roky	39	40	40	40
CDC kategória C (%)	32 %	28 %	32 %	31 %
Bez predchádzajúcej liečby antiretrovirotikami (%)	28 %	22 %	31 %	34 %
Bez predchádzajúcej liečby PI (%)	41 %	38 %	48 %	48 %
Priemerná východisková hodnota HIV-1 RNA, log ₁₀ kópií/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)
Priemerná východisková hodnota počtu CD4 ⁺ buniek, bunky/mm ³ (IQR)	272 (135-420)	280 (139-453)	241 (86-400)	239 (95-420)

[†] hlásené údaje z klinickej štúdie

Tabuľka 7: Výsledky MaxCmin1 and MaxCmin2[†] v 48. týždni

Výsledky	MaxCmin1		MaxCmin2	
	SQV/r	IDV/r	SQV/r	LPV/r
Zahájenie pridelenej liečby, n (%)	148 (94 %)	158 (99 %)	161 (94 %)	163 (98 %)
Prerušenie pridelennej liečby, n (%)	40 (27 %)	64 (41 %)	48 (30 %)	23 (14 %)
	P=0,01		P=0,001	
Virologické zlyhanie ITT/e*#	36/148 (24 %)	41/158 (26 %)	53/161 (33 %)	29/163 (18 %)
	P=0,76		P=0,002	
Podiel s VL < 50 kópií/ml v 48. týždni, ITT/e [#]	97/144 (67 %)	106/154 (69 %)	90/158 (57 %)	106/162 (65 %)
	P > 0,05 [‡]		P=0,12	
Podiel s VL < 50 kópií/ml v 48. týždni, počas liečby	82/104 (79 %)	73/93 (78 %)	84/113 (74 %)	97/138 (70 %)
	P > 0,05 [‡]		P=0,48	
Priemerné zvýšenie počtu CD4 buniek v 48. týždni (bunky/mm ³)	85	73	110	106

* Pre obe štúdie: Pre pacientov zaradených do štúdie s VL < 200 kópií/ml, VF definované ako ≥ 200 kópií/ml. MaxCmin1: Pre zaradených s VL ≥ 200 kópií/ml, VF definované ako každé zvýšenie ≥ 0,5 log a/alebo VL ≥ 50 000 kópií/ml v 4. týždni, ≥ 5 000 kópií/ml v 12. týždni, alebo ≥ 200 kópií/ml v 24. týždni alebo neskôr. MaxCmin2: každé zvýšenie ≥ 0,5 log pri špecifickej kontrole; zníženie ≤ 0,5 log, ak VL ≥ 200 kópií/ml v 4. týždni; zníženie ≤ 1,0 log z východiskovej hodnoty, ak VL ≥ 200 kópií/ml v 12. týždni; a VL ≥ 200 kópií/ml v 24. týždni.

ITT/e = Zámer liečiť/liečeni

[†] Hlásené údaje z klinickej štúdie

[‡] Publikované údaje MaxCmin1

Klinické výsledky pediatrických štúdií

V otvorenej, multicentrickej štúdií sa hodnotila farmakokinetika, bezpečnosť a účinnosť sachinaviru u 18 detí vo veku 4 mesiacov až 6 rokov, v ktorej bol sachinavir podávaný (v dávke 50 mg/kg dvakrát denne až po dávku pre dospelých 1000 mg dvakrát denne) v kombinácii s perorálnym roztokom ritonaviru (3 mg/kg telesnej hmotnosti dvakrát denne od 5 až < 15 kg hmotnosti dieťaťa, 2,5 mg/kg telesnej hmotnosti dvakrát denne pre 15 až 40 kg hmotnosti dieťaťa a 100 mg dvakrát denne na telesnú hmotnosť > 40kg) plus ≥ 2 ďalšie základné ARVs. Dojčatá a malé deti boli rozdelené do 2 skupín: skupina A "nižšia veková skupina" od veku 4 mesiacov do 2 rokov (n = 5) a skupina B "vyššia veková skupina" deti vo veku od 2 rokov do 6 rokov (n = 13).

Počet pacientov „vyššej vekovej skupiny“ s vírusovou záťažou < 400 kópií/ml v 48. týždni bolo 11 z 13. Počet pacientov s vírusovou záťažou < 50 kópií/ml bolo 9 z 13 za rovnaké obdobie. Priemerné zvýšenie východiskovej hodnoty CD4 lymfocytov (vyjadrené v percentách priemeru CD4) vzrástlo v priemere o 2,97 % počas rovnakého obdobia 48 týždňov. Vzhľadom na veľkosť štúdie klinický prínos nebol preukázaný.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Sachinavir je v podstate úplne metabolizovaný prostredníctvom CYP3A4. Ritonavir inhibuje metabolizmus sachinaviru, a tým zvyšuje („posilňuje“) plazmatické hladiny sachinaviru.

Absorpcia: U HIV-infikovaných dospelých pacientov Invirase v kombinácii s ritonavírom v dávkach 1000/100 mg dvakrát denne, predstavuje systémovú expozíciu sachinaviru počas 24-hodinového obdobia podobnú alebo vyššiu ako v prípade mäkkých kapsúl sachinaviru podávaného v dávke 1200 mg trikrát denne (pozri tabuľku 8). Farmakokinetika sachinaviru je počas dlhodobej liečby stabilná.

Tabuľka 8: Priemerné (% CV) AUC, C_{max} a C_{min} sachinaviru u pacientov po viacnásobnom dávkovaní Invirase, mäkkých kapsúl sachinaviru, Invirase/ritonaviru a mäkkých kapsúl sachinaviru/ritonaviru

Liečba	N	AUC τ (ng·h/ml)	AUC $_{0-24}$ (ng·h/ml) †	C_{max} (ng/ml)	C_{min} (ng/ml)
Invirase (tvrdá kapsula) 600 mg tid	10	866 (62)	2,598	197 (75)	75 (82)
sachinavir mäkká kapsula 1200 mg tid	31	7,249 (85)	21,747	2,181 (74)	216 (84)
Invirase (tableta) 1000 mg bid a ritonavir 100 mg bid* (nalačno)	22	10,320 (2,530-30,327)	20,640	1509 (355-4,101)	313 (70-1,725) ††
Invirase (tableta) 1000 mg bid a ritonavir 100 mg bid* (jedlo s vysokým obsahom tuku)	22	34,926 (11,826-105,992)	69,852	5208 (1,536-14,369)	1,179 (334-5,176) ††

τ = dávkovací interval, napr. 8 hodín pri dávkovaní tid a 12 hodín pri dávkovaní bid

C_{min} = plazmatická koncentrácia pozorovaná na konci dávkovacieho intervalu

bid = dvakrát denne

tid = trikrát denne

* = výsledky sú geometrickým priemerom (min - max)

† = odvodené z tid alebo bid dávkovacej schémy

†† C_{trough} hodnoty (trough = na konci dávkového intervalu)

Absolútna biologická dostupnosť dosahovala priemer 4 % (CV 73 %, rozsah: 1 % až 9 %) u 8 zdravých dobrovoľníkov, ktorí dostali jednu 600 mg dávku (3 x 200 mg tvrdé kapsuly) Invirase po výdatných raňajkách. Nízka biologická dostupnosť je zrejme spôsobená kombináciou neúplnej absorpcie a rozsiahleho first-pass metabolizmu. Dokázalo sa, že pH žalúdka len minimálne ovplyvňuje veľké zvýšenie biologickej dostupnosti, keď sa liek podáva s jedlom. Absolútna biologická dostupnosť sachinaviru podávaného súbežne s ritonavírom nebola u ľudí stanovená.

Bioekvivalencia Invirase tvrdých kapsúl a filmom obalených tabliet v kombinácii s ritonavírom sa dokázala za podmienok dávkovania.

Účinná liečba predtým neliečených pacientov je spojená s C_{min} približne 50 ng/ml a s AUC_{0-24} približne 20 000 ng·h/ml. Účinná liečba pacientov, ktorí už mali skúsenosti s liečbou, je spojená s C_{min} približne 100 ng/ml a s AUC_{0-24} približne 20 000 ng·h/ml.

U predtým neliečených pacientov infikovaných HIV-1, ktorí začínali liečbu s Invirase/ritonavírom s modifikovanou dávkovacou schémou Invirase/ritonaviru pozostávajúcou z Invirase v dávke 500 mg dvakrát denne s ritonavírom v dávke 100 mg dvakrát denne počas prvých 7 dní liečby a zvýšenou na dávku 1000 mg Invirase dvakrát denne s ritonavírom 100 mg dvakrát denne v nasledujúcich 7 dňoch, sa počas dní štúdie expozícia sachinavírom zvyčajne priblížila alebo prekročila rozsah rovnovážnych hodnôt zistených v minulosti pri štandardnej dávkovacej schéme Invirase/ritonavir 1 000 mg/100 mg dvakrát denne (pozri tabuľky 9 a 8).

Tabuľka 9: Priemerné (CV%) FK parametre po podávaní modifikovanej schémy Invirase/ritonavir u predtým neliečených pacientov infikovaných HIV-1, ktorí začínali liečbu s Invirase/ritonavírom

Parameter	3. deň 500/100 mg (n=22)	4. deň 500/100 mg (n=21)	7. deň 500/100 mg (n=21)	10. deň 1 000/100 mg (n=21)	14. deň 1 000/100 mg (n=21)
AUC_{0-12} (ng·h/ml)	27 100 (35,7)	20 300 (39,9)	12 600 (54,5)	34 200 (48,4)	31 100 (49,6)
C_{max} (ng/ml)	4 030 (29,1)	2 960 (40,2)	1 960 (53,3)	5 300 (36,0)	4 860 (46,8)
C_{12} (ng/ml)	899 (64,9)	782 (62,4)	416 (98,5)	1 220 (91,6)	1 120 (80,9)

In vitro štúdie ukázali, že sachinavir je substrátom pre P-glykoproteín (P-gp).

Vplyv jedla: V skríženej štúdiu u 22 HIV-infikovaných pacientov, ktorí sa liečili Invirase/ritonavírom 1000 mg/100 mg dvakrát denne a dostávali tri následné dávky nalačno alebo po jedle s vysokým obsahom tuku, po vysokokalorickom jedle (46 g tuku, 1,091 Kcal), boli hodnoty AUC_{0-12} , C_{max} a C_{trough} sachinaviru nalačno približne o 70 percent nižšie ako po jedle s vysokým obsahom tuku. Všetci okrem jedného z pacientov dosiahli nalačno hodnoty C_{trough} sachinaviru nad terapeutickým prahom (100 ng/ml). Vo farmakokinetickom profile ritonaviru nalačno a po jedle neboli klinicky významné rozdiely, ale C_{trough} ritonaviru (geometrický priemer 245 verzus 348 ng/ml) bola nižšia nalačno v porovnaní s podaním spolu s jedlom. Invirase/ritonavir sa má podávať s jedlom alebo po jedle.

Distribúcia u dospelých: Sachinavir sa vo veľkej miere distribuuje do tkanív. Priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave po intravenóznom podaní 12 mg sachinaviru bol 700 l (CV 39 %). Ukázalo sa, že približne 97 % sachinaviru sa viaže na plazmatické bielkoviny, až do 30 µg/ml. U dvoch pacientov, ktorí užívali Invirase 600 mg trikrát denne, koncentrácie sachinaviru boli v cerebrospinálnej tekutine zanedbateľné v porovnaní s koncentraciami zodpovedajúcich plazmatických vzoriek.

Biotransformácia a vylučovanie u dospelých: *In vitro* štúdie s použitím ľudských pečenevých mikrozómov ukázali, že metabolizmus sachinaviru je sprostredkovaný cytochrómom P450 so špecifickým izoenzýmom CYP3A4, ktorý je zodpovedný za viac ako 90 % pečenevého metabolizmu.

Na základe *in vitro* štúdií je sachinavir rýchlo metabolizovaný na mono- a dihydroxylované inaktívne produkty. V hmotnostnej rovnovážnej štúdií, v ktorej sa používalo 600 mg ^{14}C -sachinaviru (n = 8), bolo v priebehu 4 dní 88 % perorálne podanej rádioaktivity detekovanej v stolici a 1 % v moči. U ďalších štyroch jedincov, ktorým bol počas 4 dní podávaný intravenózne ^{14}C -sachinavir v dávke 10,5 mg, 81 % intravenózne podanej rádioaktivity bolo detekovanej v stolici a 3 % v moči. Po perorálnom podaní bolo 13 % cirkulujúceho sachinaviru v plazme v nezmenenej forme a zvyšok bol prítomný vo forme metabolitov. Po intravenóznom podaní je 66 % cirkulujúceho sachinaviru v nezmenenej forme a zvyšok vo forme metabolitov, čo nasvedčuje tomu, že sachinavir podlieha výraznému „first-pass“ metabolizmu. *In vitro* experimenty ukázali, že pečenný metabolizmus sachinaviru sa stáva saturateľným pri koncentráciách nad 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Systémový klírens sachinaviru bol vysoký, 1,14 l/h/kg (CV 12 %), čo je mierne vyššie než hepatálny prietok v plazme a po intravenózných dávkach 6, 36 a 72 mg bol klírens konštantný. Priemerný čas zotrávania sachinaviru bol 7 hodín (n = 8).

Osobité skupiny pacientov

Vplyv pohlavia na liečbu Invirase/ritonavírom: Rozdiel medzi pohlaviami sa pozoroval v bioekvivalenčnej štúdií porovnávajúcej Invirase 500 mg filmom obalené tablety s Invirase 200 mg tvrdé kapsuly, obidve v kombinácii s ritonavírom, kde ženy preukázali vyššiu expozíciu sachinavírom ako muži (AUC v priemere vyššie o 56 % a C_{max} v priemere vyššie o 26 %). Neexistuje žiadny dôkaz o vplyve veku a telesnej hmotnosti na rozdiel medzi pohlaviami v tejto štúdií. Obmedzené údaje z kontrolovaných klinických štúdií so schváleným dávkovacím režimom nenaznačujú väčší rozdiel v profile účinnosti a bezpečnosti lieku u mužov a žien.

Pacienti s poruchou funkcie pečene: Vplyv poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku v rovnovážnom stave sachinaviru/ritonavíru (1 000 mg/100 mg dvakrát denne počas 14 dní) sa skúmal u 7 pacientov infikovaných HIV so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (stupeň B podľa Childa-Pugha, skóre 7 až 9). Do štúdie bola zaradená aj kontrolná skupina, ktorú tvorilo 7 pacientov infikovaných HIV s normálnou funkciou pečene a ktorá zodpovedala pacientom s ochorením pečene, čo sa týka veku, pohlavia, telesnej hmotnosti a fajčenia. Stredné (% koeficient variácie v zátvorkách) hodnoty sachinaviru AUC_{0-12} a C_{max} boli 24,3 (102 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ a 3,6 (83 %) $\mu\text{g}/\text{ml}$, v danom poradí, pre pacientov infikovaných HIV so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Zodpovedajúce hodnoty v kontrolnej skupine boli 28,5 (71 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ a 4,3 (68 %) $\mu\text{g}/\text{ml}$. Geometrický stredný pomer (pomer farmakokinetických parametrov u pacientov s poruchou funkcie pečene voči pacientom s normálnou funkciou pečene) (90 %-ný interval spoľahlivosti) bol 0,7 (0,3 až 1,6) pre AUC_{0-12} aj pre C_{max} , čo poukazuje na približne 30 %-nú redukciu farmakokinetickej expozície u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Výsledky vychádzajú z celkových koncentrácií (viazané aj neviazané na proteíny). Koncentrácie neviazané v rovnovážnom stave sa nestanovili. Na základe obmedzených údajov sa zdá, že nie je potrebná úprava dávkovania u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Odporúča sa starostlivé monitorovanie z hľadiska bezpečnosti (vrátane známok srdcovej arytmie) a virologickej odpovede vzhľadom na zvýšenú variabilitu expozície u tejto populácie (pozri časť 4.2 a 4.4).

Deti: Zo štúdie NV20911 s HIV-infikovanými deťmi sú k dispozícii farmakokinetické informácie v rovnovážnom stave. V tejto štúdií, 5 pacientov malo < 2 roky a 13 medzi 2 až < 6 rokmi dostali 50 mg/kg sachinaviru dvakrát denne (nie viac ako 1000 mg dvakrát denne) s ritonavírom v dávke 3 mg/kg u pacientov s telesnou hmotnosťou v rozmedzí od 5 až <15 kg alebo 2,5 mg/kg u pacientov s telesnou hmotnosťou v rozmedzí 15 – 40 kg (nie viac ako 100 mg dvakrát denne). Šestnásť z 18 detí nevedeli prehltnúť Invirase tvrdé kapsuly a dostali liek po otvorení kapsuly a zmiešaním s rôznymi požívatinami. Farmakokinetické parametre sú uvedené nižšie v tabuľke 10. Výsledky „nižšej vekovej skupiny“ nie sú uvedené, vzhľadom na malú veľkosť skupiny.

Tabuľka 10 Farmakokinetické parametre sachinaviru v rovnovážnom stave u HIV-infikovaných detí

			Stredná hodnota ± SD (% CV) Sachinaviru Farmakokinetické parametre*		
Štúdia	Veková skupina (Roky)	N	AUC _{0-12h} (ng•h/ml)	C _{trough} (ng/ml)	C _{max} (ng/ml)
NV20911	2 až < 6 rokov	13	38000 ± 18100 (48 %)	1860 ± 1060 (57 %)	5570 ± 2780 (50 %)

* Všetky parametre sú štandardizované na dávku 50 mg/kg

Dávky sachinaviru vedúce k jeho ustáleným hladinám (steady state) v štúdiách u detí boli zásadne vyššie, ako staršie údaje u dospelých, pri ktorých bolo pozorované od dávky a dĺžky podávania závislé predĺženie QTc a PR intervalu (pozri časť 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna a chronická toxicita: V štúdiách zameraných na akútnu a chronickú toxicitu pri perorálnom podávaní sa sachinavir dobre toleroval u myší, potkanov, psov a u kosmáčov.

Mutagenéza: Veľkou pomocou boli štúdie mutagenity a genotoxicity s metabolickou aktiváciou a bez nej, ktoré ukázali, že sachinavir nemá žiadnu mutagénnu aktivitu *in vitro* ani u bakteriálnych buniek (Amesov test) ani v bunkách cicavcov (V79/HPRT test pľúc čínskeho škrečka). Sachinavir nespôsobuje poškodenie chromozómov *in vivo* v mikronukleu u myší, ani *in vitro* v ľudských lymfocytoch periférnej krvi a nespôsobuje poškodenie primárnej DNA *in vitro* v teste neplánovanej syntézy DNA.

Karcinogenéza: Karcinogénne účinky sa po podávaní sachinavirmesilátu potkanom a myšiam počas 96 až 104 týždňov nedokázali. Plazmatické expozície (AUC hodnoty) u potkanov (maximálna dávka 1000 mg/kg/deň) a u myší (maximálna dávka 2500 mg/kg/deň) boli nižšie než očakávané plazmatické expozície získané u ľudí pri odporúčanej klinickej dávke ritonavírom posilneného Invirase.

Reprodukčná toxicita: Fertilita, peri- a postnatálny vývoj neboli postihnuté a embryotoxické/teratogenické účinky sa nepozorovali u potkanov alebo králikov pri plazmatických expozíciách nižších, ako sa dosiahli u ľudí pri odporúčanej klinickej dávke ritonavírom posilneného Invirase. Distribučné štúdie u týchto druhov ukázali, že placentárny prestup sachinaviru je nízky (menej ako 5 % materských plazmatických koncentrácií).

Farmakológia bezpečnosti: Pri sachinavire v *in vitro* bol inhibovaný transport draslíkovými kanálmi klonovaných ľudských kardiocytov (hERG) 30 µM o 75%. Sachinavir inhiboval obidva prúdy ako hERG tak aj L-typom Ca⁺⁺kanál s príslušným IC₅₀ vo výške 4,7 a 6,3 µM. V štúdiu myokardiálnej distribúcie u potkanov bola po spoločnom podaní sachinaviru a ritonavíru pozorovaná približne dvojnásobná akumulácia sachinaviru v srdci v porovnaní s plazmou. Klinický význam týchto preklinických výsledkov nie je známy, ale u človeka pri kombinovanej terapii sachinavírom a ritonavírom boli pozorované abnormality srdcového vedenia a repolarizácie (pozri časti 4.4 a 5.1).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza,
sodná soľ kroskarmelózy,
povidón,
laktóza (monohydrát),
magnéziumstearát.

Obal tablety:

hypromelóza,
oxid titaničitý (E171),
mastenec,
glyceroltriacetát,
žltý a červený oxid železitý (E172).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Plastové fľaše (HDPE) obsahujúce 120 tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/96/026/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 04.10.1996
Dátum posledného predĺženia: 04.10.2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2)

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom pláne riadenia rizík predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
ÚDAJE NA PAPIEROVEJ SKLADAČKE**

1. NÁZOV LIEKU

Invirase 500 mg filmom obalené tablety
sachinavir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg sachinaviru vo forme sachinavirmesilátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje laktózu (monohydrát) 38,5 mg, farbivá (oxid titaničitý E 171, oxid železitý E 172) a iné zložky. Pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

120 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na perorálne použitie
Kapsuly prehltajte nerozhryznuté
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/96/026/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

invirase 500 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

<Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.>

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE
ÚDAJE NA ŠTÍTKU FLAŠE**

1. NÁZOV LIEKU

Invirase 500 mg filmom obalené tablety
sachinavir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg sachinaviru vo forme sachinavirmesilátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje laktózu (monohydrát) 38,5 mg, farbivá (oxid titaničitý E 171, oxid železitý E 172) a iné zložky. Pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

120 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na perorálne použitie
Kapsuly prehltajte nerozhryznuté
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/96/026/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Neaplikovateľné

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Invirase 500 mg filmom obalené tablety sachinavir

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uchovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Invirase a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým ako užijete Invirase
3. Ako užívať Invirase
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Invirase
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Invirase a na čo sa používa

Invirase je liek s antivírusovým účinkom ktorý obsahuje liečivo sachinavir. Patrí do triedy liekov nazývaných inhibítory proteáz. Používa sa pri liečbe infekcií vyvolaných vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV).

Invirase sa používa u dospelých HIV-1-infikovaných pacientov. Invirase sa používa v kombinácii s ritonavírom (Norvirom) a inými antiretrovírusovými liekmi.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Invirase

Neužívajte Invirase ak :

- máte alergiu na sachinavir, ritonavir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek (pozri “Invirase obsahuje laktózu” nižšie v tejto časti “Čo Invirase obsahuje” v časti 6).
- máte problémy so srdcom, ktoré sú viditeľné na elektrokardiograme (EKG, elektrický záznam srdcovej činnosti), môžete ich mať vrodené
- máte veľmi pomalý pulz (bradykardia)
- máte slabé srdce (srdcové zlyhanie)
- máte už predtým sa vyskytujúci nepravidelný tep srdca (arytmia)
- máte nerovnováhu solí v krvi, hlavne nízku koncentráciu draslíka v krvi (hypokaliémia), ktorá nie je upravovaná liečbou
- máte závažné ochorenia pečene, ako žltacka alebo zlyhanie pečene - ak sa vám hromadí tekutina v bruchu, ste zmätený alebo krvácaete zo žíl pažeráka (trubica, ktorá vedie z úst do žalúdka)
- ste nedávno užívali rilpivirín na HIV.

Ak sa vás niečo z uvedeného týka, neužívajte Invirase. Ak nemáte istotu, pred začiatkom užívania Invirase sa poraďte s lekárom alebo lekárnikom.

Neužívajte Invirase, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

Lieky, ktoré môžu spôsobiť zmeny srdcového tepu, ako sú:

- niektoré lieky na HIV ako sú atazanavir, lopinavir, rilpivirín
- niektoré lieky na srdce – amiodarón, bepridil, disopyramid, dofetilid, flekainid, hydrochinidín, ibutilid, lidokaín, propafenón, chinidín, sotalol
- niektoré lieky na depresiu – amitriptylín, imipramín, trazodón, maprotilín
- lieky na iné závažné psychické zdravotné problémy – ako sú klozapín, haloperidol, mezoridazín, fenotiazíny, sertindol, sultoprid, tioridazín, ziprasidón
- niektoré lieky na infekciu – ako sú klaritromycín, dapson, erytromycín, halofantrín, pentamidín, sparfloxacín
- niektoré lieky na silnú bolesť (narkotiká) – ako sú alfentanyl, fentanyl, metadón
- lieky na erektilnú dysfunkciu – sildenafil, vardenafil, tadalafil
- niektoré lieky, ktoré sa môžu používať rôzne: cisaprid, difemanil, mizolastin, chinín, vinkamin
- niektoré lieky, ktoré slúžia na prevenciu odvrhnutia nového orgánu po transplantácii ako napríklad takrolimus
- niektoré lieky na liečbu príznakov benígnej hyperplázie prostaty (zväčšenie prostaty) ako je alfuzozín
- niektoré lieky bežne používané na liečbu alergických prejavov ako napr. terfenadín a atemizol
- niektoré lieky na závažné psychické zdravotné problémy ako napr. pimozid
- niektoré lieky (tzv. inhibítory tyrozínkinázy) používané na liečbu rôznych typov rakoviny ako napr. dasatinib a sunitinib.

Ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov:

- ergotamínové alkaloidy – na záchvaty migrény
- triazolam a midazolam (užívaný ústne) – pomáhajú zaspávať a/alebo na úzkosť
- rifampicín – na prevenciu alebo liečbu tuberkulózy
- simvastatín a lovastatín – na zníženie cholesterolu v krvi
- kvetiapín – používa sa na liečbu schizofrénie, bipolárnej poruchy a veľkej depresívnej poruchy
- lurazidón – používa sa na liečbu schizofrénie

Neužívajte Invirase so žiadnymi ďalšími liekmi, kým sa vopred neporadíte s vašim lekárom. Lieky vymenované vyššie môžu spôsobiť závažné vedľajšie účinky, ak ich užijete spolu s liekom Invirase.

Ak sa vás niečo z uvedeného týka, neužívajte Invirase. Ak si nie ste niečím istý, predtým ako začnete užívať Invirase, overte si to u svojho lekára alebo lekárničky.

Upozornenia a opatrenia

Mali by ste vedieť, že Invirase/ritonavir nevylieči HIV infekciu a môže dôjsť pri jeho užívaní k rozvoju infekcií alebo iných ochorení súvisiacich s HIV ochorením. Preto máte počas užívania Invirase/ritonaviru ostať pod dohľadom svojho lekára.

Infekciu HIV môžete preniesť napriek tomu, že užívate tento liek, hoci účinná antiretrovírusová liečba toto riziko znižuje. Porozprávajte sa so svojím lekárom o opatreniach potrebných na zabránenie nakazeniu iných ľudí.

V súčasnosti existujú len obmedzené informácie o užívaní Invirase/ritonaviru u detí a u dospelých vo veku viac ako 60 rokov.

Nezvyčajný srdcový rytmus (arytmia):

Invirase môže zmeniť tep srdca – môže to byť vážne. Môže sa to stať najmä ženám alebo starším ľuďom.

- Ak užívate nejaký liek, ktorý znižuje hladinu draslíka v krvi, informujte o tom vášho lekára skôr než užijete Invirase.

- **Ak počas liečby budete mať palpitácie (búšenie srdca) alebo nepravidelný srdcový tep, ihneď to oznámte svojmu lekárovi**, ktorý vám môže urobiť EKG a skontrolovať vám srdcový tep.

Ďalšie podmienky

Niektoré ochorenia, ktoré ste prekonali alebo nimi trpíte, vyžadujú pred začatím užívania Invirase/ritonaviru alebo počas jeho užívania zvláštnu starostlivosť. Pred začatím užívania tohto lieku informujte svojho lekára, ak trpíte hnačkami alebo máte alergie (pozri časť 4) alebo ak máte neznášanlivosť na niektoré cukry (pozri časť „Invirase obsahuje laktózu”).

Ochorenie obličiek: Informujte svojho lekára, ak trpíte ochorením obličiek.

Ochorenie pečene: Informujte svojho lekára, prosím, ak trpíte ochorením pečene. Pacienti s chronickou hepatitídou B alebo C, ktorí sú liečení antiretrovírusovými liekmi, majú zvýšené riziko závažných a potenciálne smrteľných nežiaducich udalostí na pečeň a môže byť potrebné vykonať u nich krvné testy pre kontrolu funkcie pečene.

Infekcia: U niektorých pacientov s pokročilou HIV infekciou (AIDS) a oportúnnou infekciou v anamnéze sa v krátkom čase po začatí liečby proti HIV môžu vyskytnúť známky alebo príznaky zápalu z predošlých infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú spôsobené zlepšením imunitnej odpovede tela, ktorá mu umožňuje bojovať s infekciami, ktoré môžu byť prítomné bez akýchkoľvek zjavných príznakov. Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie, prosím, informujte o tom okamžite svojho lekára (pozri časť 4).

Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorou trpíte, sa môžu okrem oportunistických infekcií objaviť poruchy imunitného systému (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Poruchy imunitného systému sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky ako je svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, palpitácie, tremor alebo hyperaktivitu, informujte o tom prosím bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.

Problémy s kosťami: U niektorých pacientov, ktorí sú liečení kombinovanou protivírusovou liečbou, sa môže rozvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumretie kostného tkaniva spôsobené prerušením prísunu krvi do kosti). Niektoré z mnohých rizikových faktorov pre rozvoj tohto ochorenia môžu byť, okrem iného, dĺžka kombinovanej protivírusovej liečby, používanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, závažné potlačenie imunitných reakcií, vyšší index telesnej hmotnosti. Prejavmi osteonekrózy sú stuhnutosť kĺbov, bolesť kĺbov (hlavne bedra, kolena a ramena) a ťažkosti pri pohybe. Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, informujte, prosím, svojho lekára.

Iné lieky a Invirase

Ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to, prosím, to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Invirase/ritonavir sa *môže užívať* s inými liekmi, ktoré sa bežne používajú pri HIV infekcii.

Existuje niekoľko liekov, ktoré sa nesmú užívať s Invirase/ritonavikom (pozri časť „Neužívajte Invirase, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov“ vyššie). Existujú tiež lieky, ktoré vyžadujú zníženie dávky príslušného lieku alebo Invirase alebo ritonaviru (pozri časť „Lieky, ktoré môžu ovplyvniť užívanie sachinaviru a/alebo ritonaviru“, nižšie). Viac informácií o užívaní Invirase/ritonaviru s inými liekmi vám poskytne váš lekár alebo lekárnik.

Lieky, ktoré môžu ovplyvniť užívanie sachinaviru a/alebo ritonaviru, sú:

- iné HIV lieky – ako sú nelfinavir, indinavir, nevirapín, delavirdín, efavirenz, maraviroc, kobicistat
- niektoré lieky ovplyvňujúce imunitný systém – ako sú cyklosporín, sirolimus (rapamycín), takrolimus

- rôzne steroidy – ako sú dexametazón, etinylestradiol, flutikazón
- niektoré lieky na srdce – ako sú blokátory kalciových kanálov, chinidín, digoxín
- lieky na zníženie cholesterolu v krvi – ako sú statíny
- antifungálne lieky – ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, mikonazol
- antikonvulzíva – ako sú fenobarbital, fenytoín, karbamazepín
- upokojujúce lieky – ako je midazolam, ktorý sa podáva formou injekcie
- niektoré antibiotiká – ako sú chinupristín/dalfopristín, rifabutín, kyselina fusidová
- lieky na liečbu depresie – ako sú nefazodón, tricyklické antidepresíva
- lieky na krvnú zrážavosť – warfarín
- rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný alebo cesnakové kapsuly
- niektoré lieky, ktoré sa používajú na liečbu ochorení súvisiacich s kyslým prostredím v žalúdku – ako sú omeprazol alebo iné inhibítory protónovej pumpy
- lieky na liečbu astmy alebo iných ochorení hrudníka ako je chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) ako je salmeterol
- lieky na liečbu dny ako je kolchicín
- lieky používané na liečbu vysokého krvného tlaku v pľúcnych cievach (ochorenie známe ako pľúcna arteriálna hypertenzia) ako je bosentan.

Preto nemáte užívať Invirase/ritonavir s inými liekmi bez súhlasu vášho lekára.

Ak užívate perorálnu antikoncepciu na zabránenie otehotnenia, máte používať doplnkovú alebo inú antikoncepciu, pretože ritonavir môže znížiť účinnosť perorálnej antikoncepcie.

Invirase a jedlo a nápoje

Invirase sa musí užívať spolu s ritonavírom, a to s jedlom alebo po jedle.

Tehotenstvo a dojčenie

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom. Informujte svojho lekára o tom, ak ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť. Tento liek sa má užívať v tehotenstve len po konzultácii s vaším lekárom.

Ak užívate Invirase/ritonavir, nemáte dojčiť svoje dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neskúmal sa vplyv Invirase na vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Avšak počas liečby liekom Invirase boli hlásené závrat, únava a zhoršené videnie. Ak pocítite tieto príznaky, nevedzte vozidlá alebo neobsluhujte stroje.

Invirase obsahuje laktózu

Každá filmom obalená tableta obsahuje 38,5 mg laktózy (monohydrát). Ak vám lekár povedal, že máte intoleranciu na niektoré cukry, skôr ako začnete užívať tento liek, vyhľadajte svojho lekára.

3. Ako užívať Invirase

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Invirase je vo forme 500 mg filmom obalenej tablety. Váš lekár vám predpíše Invirase v kombinácii s ritonavírom (Norvirom) a inými liekmi na HIV-infekciu.

Ako ho užívať

- Užívajte Invirase v rovnakom čase ako kapsuly ritonavíru (Norviru).
- Invirase filmom obalené tablety užívajte s jedlom alebo po jedle.
- Tablety prehltnite celé a zapite vodou.

Koľko tabliet sa má užívať

Odporúčaná dávka

- Užívajte dve 500 mg filmom obalené tablety Invirase dvakrát denne.
- Užívajte jednu 100 mg kapsulu ritonaviru (Norviru) dvakrát denne.

Ak je toto váš prvý liek na liečbu HIV infekcie, alebo ak užívate ritonavir (Norvir) prvý krát potrebujete nižšiu dávku Invirase počas prvého týždňa liečby.

1. týždeň:

- Užívajte jednu 500 mg filmom obalenú tabletu Invirase dvakrát denne.
- Užívajte jednu 100 mg kapsulu ritonaviru (Norviru) dvakrát denne.

2. a nasledujúci týždeň:

- Pokračujte odporúčanou dávkou.

Ak užijete viac Invirase ako máte

Ak ste užili väčšiu dávku Invirase/ritonaviru ako vám bola predpísaná, vyhľadajte svojho lekára alebo lekárnika.

Ak zabudnete užiť Invirase

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak zabudnete užiť jednu dávku, užite ju hneď ako si na to spomeniete spolu s nejakým jedlom. Potom pokračujte v bežnom dávkovaní tak, ako to máte predpísané. Nemeňte svojvoľne predpísanú dávku.

Ak prestanete užívať Invirase

Pokračujte v užívaní tohto lieku dovtedy, kým vám lekár neodporučí inú liečbu.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Pri liečbe HIV infekcie nie je vždy možné odlíšiť, či sa jedná o vedľajšie účinky spôsobené Invirase alebo inými liekmi, ktoré užívate v rovnakom čase, alebo sa jedná o komplikácie infekcie. Z tohto dôvodu je veľmi dôležité informovať vášho lekára o každej zmene zdravotného stavu.

Najčastejšie (*môžu postihovať viac ako desať zo sto osôb*) uvádzané vedľajšie účinky sachinaviru podaného s ritonavikom, sa týkajú gastrointestinálneho traktu, a patrí k nim nevoľnosť, hnačka, únava, vracanie, plynatosť a bolesť brucha. Taktiež boli veľmi často hlásené zmeny laboratórnych ukazovateľov (napr. vyšetrenia krvi alebo moču).

Ďalšími vedľajšími účinkami (*môžu postihovať viac ako jednu zo sto osôb, ale menej ako jednu z desiatich osôb*) môžu byť: vyrážka, svrbenie, ekzém a suchá koža, vypadávanie vlasov, chorobná suchosť ústnej sliznice, bolesť hlavy, periférna neuropatia (porucha nervov v chodidlách a v rukách, ktorá môže mať formu necitlivosti, pichania akoby špendlíkmi alebo ihlami, vystreľovacej alebo pálivej bolesti), slabosť, závrat, problémy s libidom, zmeny chuti, tvorba vredov v ústach, suché pery, abdominálna nevoľnosť, poruchy trávenia, strata hmotnosti, zápcha, zvýšená chuť do jedla, svalové kŕče a dýchavičnosť.

Medzi ďalšie menej časté vedľajšie účinky (*môžu postihovať viac ako jednu z tisíc osôb, ale menej ako jednu zo sto osôb*) patria: znížená chuť do jedla, porucha zraku, zápal pečene, záchvaty, alergické reakcie, pľuzgierie, ospalivosť a porucha funkcie obličiek, zápal pankreasu, zožltnutie kože alebo očných bielok, spôsobené problémami s pečeňou, Stevenson-Johnsonov syndróm (závažné ochorenie s tvorbou pľuzgierov na koži, očiach, ústach a genitáliách).

U pacientov s hemofiliou typu A alebo B boli počas liečby týmto liekom alebo inými inhibítormi proteáz pozorované prípady zvýšenej krvácanosti. Ak by u vás k tomu došlo, okamžite vyhľadajte svojho lekára.

Boli pozorované aj prípady bolesti, citlivosti alebo slabosti svalov, najmä pri kombinovanej antiretrovírusovej liečbe vrátane inhibítorov proteáz a analógov nukleozidov. V zriedkavých prípadoch sú tieto svalové poruchy závažné (rabdomyolýza).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Invirase

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a fľaši po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Invirase nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom.

Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Invirase obsahuje

- Liečivo je sachinavir. Jedna filmom obalená tableta Invirase obsahuje 500 mg sachinaviru vo forme sachinavirmesilátu.
- Ďalšie zložky (pomocné látky) sú mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, povidón, laktóza (monohydrát) 38,5 mg, magnéziumstearát, hypromelóza, oxid titaničitý (E171), mastenec, glyceroltriacetát, žltý oxid železitý (E172) a červený oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Invirase a obsah balenia

Invirase 500 mg filmom obalené tablety svetlooranžovej až sivastej alebo hnedastej oranžovej farby, oválneho tvaru s označením „SQV 500“ na jednej strane a „ROCHE“ na strane druhej. Jedna plastová (HDPE) fľaša obsahuje 120 tabliet.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o
Tel: +385 1 4722 333

Ireland

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7 039831

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku nájdete na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>

Táto informácia pre používateľov je k dispozícii vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.