

Prodott medičinali li m'għadux awtorizzat

**ANNES I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

INVIRASE 500 mg pilloli miksija b'rita.

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Pillola waħda miksija b'rita fiha 500 mg saquinavir bħala saquinavir mesylate.

Eċċipjent b'effett magħruf: Lactose anhydrous: 38.5 mg.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola miksija b'rita orangjo ċar għal griż jew kannella, b'forma ovali cilindrika u tonda miż-żewġ naħat bil-marki "SQV 500" fuq naħa u "ROCHE" fuq in-naħa l-oħra.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Invirase huwa indikat għall-kura ta' adulti infettati bl-HIV-1 (ara sezzjoni 4.2). Invirase għandu jingħata biss flimkien ma' ritonavir u prodotti medċinali antiretrovirali oħrajn (ara sezzjoni 4.2).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

#### Pożoloġija

It-terapija b'Invirase għandha tinbeda minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġar ta' l-infezzjoni ta' l-HIV.

#### *Flimkien ma' ritonavir*

Id-doża rakkomandata ta' Invirase hija ta' 1000 mg (2 x 500 mg pilloli miksija b'rita) mogħtija darbtejn kuljum flimkien ma' 100 mg ta' ritonavir mogħtija darbtejn kuljum, flimkien ma' sustanzi antiretrovirali oħrajn. Għall-pazjenti li qatt ma' ħadu kura qabel li se jibdew kura b'Invirase/ritonavir, id-doża tal-bidu rakkomandata ta' Invirase hija ta' 500 mg (pillola miksija b'rita 1 x 500 mg) darbtejn kuljum ma' ritonavir 100 mg darbtejn kuljum flimkien ma' sustanzi antiretrovirali oħra għall-ewwel 7 ijiem ta' kura. Wara 7 ijiem, id-doża rakkomandata ta' Invirase hija ta' 1000 mg darbtejn kuljum flimkien ma' 100 mg ritonavir darbtejn kuljum flimkien ma' sustanzi antiretrovirali oħra. Pazjenti li jaqilbu immedjatement minn kura b'inibitur ta' protease ieħor meħud ma' ritonavir jew minn kors ibbażat fuq inibitur ta' non-nucleoside reverse transcriptase, għajr rilpivirine (ara sezzjoni 4.5), mingħajr perijodu ta' *wash-out*, madankollu għandhom jibdew u jkomplu Invirase fid-doża standard irrakkomandata ta' 1000 mg darbtejn kuljum flimkien ma' ritonavir 100 mg darbtejn kuljum.

#### ***Indeboliment tal-kliewi:***

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għall-pazjenti b'indeboliment ħafif sa moderat tal-kliewi. Għandu jkun hemm attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4).

#### ***Indeboliment tal-fwied:***

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għall-pazjenti infettati bl-HIV b'indeboliment ħafif tal-fwied. Ibbażat fuq dejta limitata, jidher li aġġustament fid-doża għall-pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied. Sorveljanza b'attenzjoni tas-sigurtà (inkluż sinjali ta' aritmija kardijaka) u tar-rispons viroloġiku hija rakkomandata minħabba varjabilità miżjuda ta' l-esponiment

f' din il-popolazzjoni. Invirase/ritanovir huwa kontra-indikat f' pazjenti b' indeboliment dekompensat tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

**Popolazzjoni pedjatrika:** Is-sigurtà u l-attività ta' saquinavir imsaħħah b' ritonavir f' pazjenti li ilhom infettati bl-HIV għal inqas minn sentejn ma' għewx determinati s' issa. Ma jistgħux jigu stabbiliti rakkomandazzjonijiet ta' doża għall-pazjenti pedjatriki b' età ta'  $\geq$  sentejn li huma kemm effettivi kif ukoll taht limiti ta' thassib għal titwil tal-intervalli QT u PR.

**Adulti b' età 'l fuq minn 60 sena:**

L-esperjenza b' Invirase f' adulti b' età 'l fuq minn 60 sena hija limitata.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Invirase pilloli miksija b' rita għandhom jinbelgħu shaħ u jittieħdu fl-istess hin ma' ritonavir mal-ikel jew wara l-ikel (ara sezzjoni 5.2).

### 4.3 Kontraindikazzjonijiet

Invirase huwa kontra-indikat f' pazjenti b':

- sensitività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1
- mard mhux kumpensat tal-fwied (ara sezzjoni 4.4)
- **titwil ta' QT miksub b' mod kongenitali jew dokumentat**
- **disturbi fl-elettroliti, speċjalment ipokalimja mhux ikkoreguta**
- **bradikardija ta' rilevanza klinika**
- **insuffiċjenza tal-qalb ta' rilevanza klinika b' porzjon imbuttat 'l barra mill-ventriklju tax-xelluġ imnaqqas**
- **passat ta' aritmija sintomatika**
- terapija fl-istess waqt b' xi waħda mill-medicini li ġejjin, li jista' jkollhom effett fuq xulxin u jwasslu għal effetti mhux mixtieqa b' potenzjal li jkunu fatali (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 4.8)
  - **medicini li jtawlu l-intervall QT u/jew PR (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5)**
  - midazolam mogħti mill-halq (għall-kawtela dwar midazolam mogħti b' mod parenterali, ara sezzjoni 4.5), triazolam (potenzjal għal sedazzjoni mtawla jew aktar qawwija, dipressjoni respiratorja)
  - simvastatin, lovastatin (żjieda fir-riskju ta' mijopatija inkluż rhabdomyolysis)
  - ergot alkaloids (eż. ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, u methylergonovine) (potenzjal għal tossiċità akuta ta' ergot)
  - rifampicin (riskju ta' tossiċità epatoċellulari severa) (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5, u 4.8)
  - quetiapine (riskju ta' koma, ara sezzjoni 4.5).
  - lurasidone (potenzjal għal reazzjonijiet serji u/jew ta' theddida għall-hajja, (ara sezzjoni 4.5)

### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

**Konsiderazzjonijiet meta tibda t-terapija b' Invirase:** Invirase m'għandux jingħata bħala l-uniku inibitur tal-protease. Invirase għandu jingħata biss flimkien ma' ritonavir (ara sezzjoni 4.2). Invirase mhux rakkomandat biex jintuża flimkien ma' cobicistat għax rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ għal din it-taħlita ma' għewx stabbiliti.

Il-pazjenti għandhom ikunu nfurmati li saquinavir mhuwiex xi kura għall-infezzjoni ta' l-HIV u li huma jistgħu jkomplu jieħdu l-mard assoċjat ma' infezzjoni avanzata ta' l-HIV, inkluż infezzjonijiet opportunistiċi.

Il-pazjenti għandhom ikunu avżati wkoll li jista' jkollhom esperjenza ta' effetti mhux mixtieqa assoċjati mal-medicini mogħtija miegħu.

**Anomalitajiet fit-trażmissjoni u fir-polarizzazzjoni mill-ġdid tal-qalb:**

F'voluntiera b'saħħithom li jirċievu Invirase imsaħħaħ b'ritonavir kien osservat titwil tal-intervall QT u PR dipendenti mid-doża (ara sezzjoni 5.1). **L-użu ta' Invirase msaħħaħ b'ritonavir flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li jtawwlu l-intervall QT u/jew PR għalhekk huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).**

Peress li d-daqs tat-titwil ta' QT u PR jizdied b'żjieda fil-koncentrazzjonijiet ta' saquinavir, id-doża rrakkomandata ta' Invirase imsaħħaħ b'ritonavir m'għandhiex tinqabeż. Invirase imsaħħaħ b'ritonavir b'doża ta' 2000 mg darba kuljum flimkien ma' 100 mg ritonavir darba kuljum ma ġiex studjat rigward ir-riskju ta' titwil ta' QT u mhux irrakkomandat. Prodotti mediċinali oħra magħrufa li jżidu l-koncentrazzjoni fil-plażma ta' Invirase imsaħħaħ b'ritonavir għandhom jintużaw b'attenzjoni.

Nisa u pazjenti anzjani jistgħu jkunu aktar suxxettibli għall-effetti assoċjati mal-mediċina fuq l-intervall QT u/jew PR.

• **Immaniġġjar Kliniku:**

Wara l-bidu tal-kura wiehed għandu jikkunsidra li jwettaq elettrokardjogrammi fil-linja bazi kif ukoll wara, eż f'pazjenti li qed jieħdu medikazzjoni fl-istess waqt magħrufa li żżid l-esponiment għal saquinavir (ara sezzjoni 4.5). Jekk isehhu sinjali jew sintomi li jissuggerixxu aritmija kardijaka, għandu jsir monitoraġġ kontinwu tal-ECG. Invirase imsaħħaħ b'ritonavir għandu jitwaqqaf jekk tiġi dimostrata aritmija, jew jekk ikun hemm titwil fl-intervall QT jew PR.

**Pazjenti li jibdeu kura b'Invirase msaħħaħ b'ritonavir:**

- Għandu jsir ECG għall-pazjenti kollha qabel tindeba l-kura: pazjenti b'intervall QT ta' > 450 msec m'għandhomx jużaw Invirase msaħħaħ b'ritonavir. Għall-pazjenti b'intervall QT ta' < 450 msec, huwa rrakkomandat ECG waqt il-kura.
- Għall-pazjenti li qatt ma ħadu kura qabel li se jibdeu il-kura b'Invirase/ritonavir 500/100 mg darbtejn kuljum għall-ewwel 7 ijiem ta' kura segwit minn Invirase 1000 mg darbtejn kuljum b'ritonavir 100 mg darbtejn kuljum wara 7 ijiem u b'intervall QT fil-linja bazi ta' < 450 msec, ECG waqt il-kura hija ssuggerita wara madwar 10 ijiem ta' terapija.
- Pazjenti li juru żjieda sussegwenti fl-intervall QT għal > 480 msec jew titwil fl-intervall ta' qabel il-kura b'> 20 msec għandhom iwaqqfu Invirase msaħħaħ b'ritonavir.

**Pazjenti stabbli fuq Invirase msaħħaħ b'ritonavir li jeħtieġu medikazzjoni fl-istess waqt li għandha potenzjal li żżid l-espożizzjoni għal saquinavir jew pazjenti fuq medikazzjoni b'potenzjal li żżid l-espożizzjoni għal saquinavir li jeħtieġu Invirase msaħħaħ b'ritonavir fl-istess waqt fejn ma tkunx disponibbli terapija alternattiva u l-benefiċċji jkunu akbar mir-riskji**

- Għandu jsir ECG qabel tindeba kura fl-istess waqt: pazjenti b'intervall QT > 450 msec m'għandhomx jibdeu it-terapija fl-istess waqt (ara sezzjoni 4.5).
- Għall-pazjenti b'intervall QT fil-linja bazi ta' < 450 msec, għandu jitwettaq ECG waqt il-kura. Pazjenti li juru żjieda sussegwenti fl-intervall QT għal > 480 msec jew żjieda b'> 20 msec wara li tindeba t-terapija fl-istess waqt, it-tabib għandu juża l-aħjar ġudizzju kliniku biex iwaqqaf Invirase imsaħħaħ b'ritonavir jew it-terapija fl-istess waqt jew it-tnejn.

• **Tagħrif Essenzjali għall-Pazjent:**

*It-tobba għandhom jiżguraw li l-pazjenti jkunu informati b'mod shiħ dwar it-tagħrif li ġej dwar anomalitajiet fit-trażmissjoni u fir-polarizzazzjoni mill-ġdid tal-qalb:*

- Pazjenti li se jibdeu terapija b'Invirase imsaħħaħ b'ritonavir għandhom jiġu mwissija dwar ir-riskju aritmjoġeniku assoċjat ma' titwil ta' QT u PR u mwissija biex jirraportaw lit-tabib tagħhom kull sinjal jew sintomu li jista' jissuggerixxi aritmija kardijaka (eż., palpitazzjonijiet fis-sider, sinkope, presinkope).
- It-tobba għandhom isaqsu dwar jekk kien hemm membri tal-familja tal-pazjenti tagħhom li mietu f'daqqa ta' età żgħira għax dan jista' jissuggerixxi titwil kongenitali f'QT.
  - Il-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar l-importanza li ma jaqbzux id-doża rrakkomandata.
  - Kull pazjent (jew persuna li qed tiehu ħsieb il-pazjent) għandhom jiġu mfakkra biex jaqraw il-Fuljett ta' Tagħrif inkluz fil-Pakkett ta' Invirase.

**Mard tal-fwied:** Is-sigurtà u l-effikaċja ta' saquinavir/ritonavir ma kinetx stabbilita f'pazjenti b'mard prinċipali sinifikattiv tal-fwied, għalhekk saquinavir/ritonavir għandu jintuża b'attenzjoni f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti. Invirase/ritonavir huwa kontra-indikat f'pazjenti b'marda tal-fwied dikompensat (ara sezzjoni 4.3). Pazjenti b'epatite kronika B jew C u kkurati b'terapija mhallta antiretrovirali huma f'riskju akbar għall-effetti avversi serji u potenzjalment fatali tal-fwied. Fil-każ ta' terapija antivirali fl-istess waqt għall-epatite B jew C, jekk joghgbok irreferi wkoll għall-informazzjoni rilevanti tal-prodott għal dawn il-prodotti mediċinali.

Pazjenti b'disfunzjoni tal-fwied li kienet teżisti minn qabel inkluz epatite attiva kronika għandhom frekwenza akbar ta' abnormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied waqt it-terapija mhallta antiretrovirali u għandhom ikunu osservati skond il-prattika standard. Jekk hemm evidenza ta' mard tal-fwied li qed imur għall-aġġar f'dawn il-pazjenti, l-interruzzjoni jew il-waqfien tal-kura irid ikun kunsidrat.

Ibbażat fuq dejta limitata, jidher li aġġustament fid-dożaġġ mhux iġġustifikat għall-pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied. Sorveljanza b'attenzjoni tas-sigurtà (inkluz sinjali ta' aritmija kardijaka) u tar-rispons viroloġiku hija rrakkomandata minhabba varjabilità miżjuda ta' l-esponiment f'din il-popolazzjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2). Kien hemm rapporti ta' aggravar ta' abnormalità kronika tal-fwied, li tinkludi pressjoni portali għolja, f'pazjenti b'epatite B jew C prinċipali, ċirrozi u abnormalitajiet prinċipali oħrajn tal-fwied.

**Indeboliment tal-kliewi:** Il-clearance mill-kliewi hija biss mezz minuri ta' l-eliminazzjoni, ir-rotta prinċipali tal-metabolizmu u ta' tneħhija mill-ġisem għal saquinavir hija mill-fwied. Għalhekk, l-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu m'huwa meħtieġ għall-pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Madankollu, pazjenti b'indeboliment serju tal-kliewi għandhom ma kienux studjati u attenzzjoni għandha tinghata meta saquinavir/ritonavir ikun preskritt f'dan il-grupp ta' nies.

**Pazjenti b'dijareja kronika jew b'disturbi fl-assorbiment:** M'hemmx informazzjoni dwar saquinavir msahħah u hemm biss tagħrif limitat dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' saquinavir mhux msahħah għal pazjenti li jsofru minn dijareja kronika jew disturbi fl-assorbiment. Mhux magħruf jekk pazjenti b'kondizzjonijiet bħal dawn jistgħux jirċievu livelli ta' saquinavir taħt il-livell terapewtiku.

**Popolazzjoni pedjatrika:** Is-sigurtà u l-attività ta' saquinavir imsaħħah b'ritonavir f'pazjenti li ilhom infettati bl-HIV għal inqas minn sentejn ma ġewx determinati s'issa. Ma jistgħux jiġu stabbiliti rakkomandazzjonijiet ta' doża għall-pazjenti pedjatriċi b'età ta'  $\geq$  sentejn li huma kemm effettivi kif ukoll taħt limiti ta' tħassib għal titwil tal-intervalli QT u PR. Għalhekk, użu f'din il-popolazzjoni mhux irrakkomandat.

**Adulti b'età 'l fuq minn 60 sena:** L-esperjenza b'Invirase f'adulti b'età 'l fuq minn 60 sena hija limitata. Pazjenti anzjani jistgħu jkunu aktar suxxettibbli għall-effetti assoċjati mal-mediċina fuq l-intervall QT u/jew PR.

**Intolleranza għall-lattosju:** Kapsuli ta' Invirase 500 mg fihom lattosju. Pazjenti bi problema rari ereditarji ta' intolleranza għall-galattosju, defiċjenza ta' Lapp lactase jew assorbiment hażin ta' glukozju-galattosju n'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

**Il-pazjenti b'emofilja:** Kien hemm rapporti ta' zjieda fil-fsada (ħruġ ta' demm), inkluz ematomi u emartrozi spontanji tal-ġilda, f'pazjenti b'emofilja tat-tip A u B ikkurati bl-inibituri tal-protease. F'xi pazjenti, inghata wkoll il-fattur VIII. F'aktar minn nofs il-każijiet irrappurtati, l-kura bl-inibituri tal-protease tkomplet, jew inbdiet mill-ġdid jekk il-kura kienet twaqfet. Relazzjoni kawżali kienet ipotizzata, għalkemm il-mekkaniżmu ta' l-azzjoni ma kienx spjegat. Pazjenti emofiliċi għandhom għalhekk ikunu mgħarrfa bil-possibbiltà ta' zjieda fil-fsada.

**Parametri tal-piż u metabolici:** Matul terapija antiretrovirali tista' sseħħ zieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demm. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment ikunu marbutin ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' ħajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effett tal-kura, filwaqt li għaż-zieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwija li tirrelata dan ma' xi kura partikolari. Għall-monitoraġġ tal-

lipidi u glukozju fid-demm issir referenza għal-linji gwida stabbiliti għall-kura tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti b' mod klinikament xieraq.

**Osteonekrozi:** Għalkemm l-etjoloġija hija kkunsidrata bħala multifattoralja (inkluż użu ta' kortikosteroidi, konsum ta' alkohol, immunosoppressjoni severa, indiċi tal-massa tal-ġisem għola), każijiet ta' osteonekrozi kienu rrapportati speċjalment f' pazjenti b' marda ta' l-HIV avvanzata u/jew espożizzjoni fit-tul għal terapija antiretrovirali kombinata (CART). Il-pazjenti għandhom jiġu avzati sabiex ifittxu parir mediku jekk iħossu wegħat u ugiġh fil-ġogi, eġbusija fil-ġogi jew diffikultà fil-moviment.

**Sindromu tar-Rijattivazzjoni Mmuni:** f' pazjenti nfettati b' HIV b' defiċjenza qawwija fl-immunità fiż-żmien li nbdiat it-terapija antiretrovirali kombinata (CART), reazzjoni nfjammatorja għall-patoġeni opportunistiċi astintomatiċi jew residwi tista' sseħh u tikkawża kondizzjonijiet kliniċi serji, jew taggrava s-sintomi. Tipikament, reazzjonijiet bħal dawn ġew osservati sa fl-ewwel flit ġimghat jew xhur mill-bidu ta' CART. Eżempji rilevanti huma retinite minn cytomegalovirus, infezzjonijiet ġeneralizzati u/jew lokalizzati minn mikobakterja, u pneumonja ikkawżata minn Pneumocystis carinii. Kull sintomu inflammatorju għandu jiġi evalwat u kura mibdija skond il-bżonn.

Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrapportati wkoll li jseħhu fl-isfond ta' attivazzjoni mill-ġdid immuni; madankollu, iż-żmien irrapportat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħhu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura.

**Interazzjonijiet ta' CYP3A4:** Saquinavir jista' jkollu interazzjoni ma' u jimmodifika l-farmakokinetika ta' mediċini oħra li huma sottostrati ta' CYP3A4 u/jew P-gp u għandu jintuża b' attenzjoni. Bil-maqlub, mediċini oħra li jinduċu CYP3A4 ukoll jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' saquinavir fil-plażma. Jista' jiġi ndikat monitoraġġ tal-konċentrazzjoni ta' saquinavir fil-plażma. Ara tabella 1, sezzjoni 4.5 għall-mediċini li huma magħrufa u/jew li għandhom potenzjal li jkollhom interazzjoni ma' saquinavir u rakkomandazzjonijiet speċifiċi.

**Interazzjoni ma' ritonavir:** Id-doża rakkomandata ta' Invirase u ta' ritonavir hija ta' 1000 mg ta' Invirase flimkien ma' 100 mg ta' ritonavir darbtejn kuljum. Intwera li dozi oġhla ta' ritonavir kienu assoċjati ma' inċidenza għola ta' effetti avversi. L-użu flimkien ta' saquinavir u ta' ritonavir wassal għall-effetti avversi serji, l-aktar il-ketoaċidożi dijabetika u mard tal-fwied, speċjalment f' pazjenti b' mard tal-fwied li kien jeżisti minn qabel.

**Interazzjoni ma' tipranavir:** L-użu flimkien ta' saquinavir msahħaħ u tipranavir, flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir f' dożaġġ msahħaħ doppju, wassal għal tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet ta' saquinavir fil-plażma (ara sezzjoni 4.5). Għalhekk, l-għotja flimkien ta' saquinavir u tipranavir msahħa, flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, mhux rakkomandat.

**Interazzjoni ma' inibituri ta' l-HMG-CoA reductase:** Attenzjoni trid tittiehed jekk Invirase/ritonavir jkun użat flimkien ma' atorvastatin, li huwa metabolizzat fi grad inqas mis-CYP3A4. F' din is-sitwazzjoni, doża mnaqqsa ta' atorvastatin għandha tiġi kkunsidrata. Jekk kura b' inibitur ta' l-HMG-CoA reductase hija ndikata, pravastatin jew fluvastatin huma rakkomandati b' monitoraġġ b' attenzjoni (ara sezzjoni 4.5).

**Kontracetivi mill-halq:** Minħabba li l-konċentrazzjoni ta' ethinyl estradiol tista' tonqos meta jingħata flimkien ma' Invirase/ritonavir, miżuri alternattivi jew addizzjonali ta' kontraċezzjoni iridu jintużaw meta kontraċettivi b' bażi ta' estrogeni jingħataw fl-istess hin (ara sezzjoni 4.5).

**Glukokortikoidi:** L-użu ta' saquinavir msahħaħ flimkien ma' fluticasone jew glukokortikoidi oħra li huma metabolizzati minn CYP3A4 mhux rakkomandat sakemm il-benefiċċju potenzjali tal-kura ma jkunx akbar mir-riskju ta' effetti kortikosteroidi sistemici, inkluż is-sindromu ta' Cushing u soppressjoni ta' l-adrenali (ara sezzjoni 4.5).

**Interazzjoni ma' Efavirenz:** Il-kombinazzjoni ta' saquinavir u ritonavir ma' efavirenz intweriet li hija assoċjata ma' riskju għola ta' tossiċità fil-fwied; funzjoni tal-fwied għandha tiġi sorveljata meta saquinavir u ritonavir jingħataw flimkien ma' efavirenz. L-ebda tibdiliet klinkament sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet ta' saquinavir jew efavirenz ma' ġew osservati fi studji f'voluntiera f'saħħithom jew f'pazjenti infettati b'HIV (ara sezzjoni 4.5).

#### 4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ħafna mill-istudji ta' interazzjoni ma' mediċini b'saquinavir tlestew b'Invirase mhux msaħħa jew b'kapsuli rotob ta' saquinavir mhux imsaħħa. Numru limitat ta' studji ġew kompluti b'kapsuli rotob ta' saquinavir msaħħa b'ritonavir jew Invirase msaħħa b'ritonavir.

Osservazzjonijiet minn studji ta' interazzjoni li saru b'saquinavir mhux msaħħa jistgħu ma' jkunux rappreżentattivi ta' l-effetti li deheru b'kura ta' saquinavir /ritonavir. Ukoll, ir-riżultati li deheru b'kapsuli rotob ta' saquinavir jistgħu ma' jipprevedux il-qawwa ta' dawn l-interazzjonijiet ma' Invirase/ritonavir.

Il-metabolizmu ta' saquinavir huwa medjat miċ-ċitokromju P450 bl-izoenzima speċifiku CYP3A4 responsabbli għal 90 % tal-metabolizmu mill-fwied. Ukoll, studji *in vitro* wrew li saquinavir huwa sottostrat u inibitur għal glikoprotejina-P (P-gp). Għalhekk, prodotti mediċinali li jew jaqsmu l-istess passagġ metaboliku jew jimmodifikaw lil CYP3A4 u/jew l-attività ta' P-gp (ara "*Interazzjonijiet potenzjali oħra*") jistgħu jimmodifikaw il-farmakokinetika ta' saquinavir. B'mod simili, saquinavir jista' wkoll jimmodifika il-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali oħra li huma sottostrati ta' CYP3A4 jew P-gp.

Ritonavir jista' jaffettwa l-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali oħra minhabba li huwa inibitur qawwi ta' CYP3A4 u P-gp. Għalhekk, meta saquinavir jingħata flimkien ma' ritonavir, iridu jiġu kkunsidrati l-effetti potenzjali ta' ritonavir fuq prodotti mediċinali oħra (ara s-Sommarju ta' Karatteristiċi tal-Prodott għal Norvir).

Ibbażat fuq is-sejba ta' titwil dipendenti mid-doża tal-intervalli QT u PR f'voluntiera b'saħħithom li jirċievu Invirase/ritonavir (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1), jista' jkun hemm effetti addittivi fuq it-titwil tal-intervall QT u PR. Għalhekk, l-użu ta' Invirase imsaħħa b'ritonavir flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li jtawwlu l-intervall QT u/jew PR huwa kontra-indikat. It-tahlita ta' Invirase/ritonavir ma' mediċini magħrufa li jżidu l-esponiment ta' saquinavir mhux irrakkomandata u għandha tiġi evitata meta jkunu disponibbli għażiet ta' kura alternattiva. Jekk l-użu fl-istess waqt huwa meġjus neċessarju minhabba li l-benefiċċju potenzjali għall-pazjent jegħleb ir-riskju, hija rrakkomandata attenzjoni partikolari (ara sezzjoni 4.4; għal informazzjoni dwar il-mediċini ndividwali, ara Tabella 1).

Tabella 1: Interazzjonijiet u rakkomandazzjonijiet tad-doża ma' prodotti mediċinali oħra

Prodott mediċinali skont is-settur terapewtiku (doża ta' Invirase użata fl-istudju)	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet li jikkonċernaw l-ghoti fl-istess waqt
<b><i>Sustanzi antiretrovirali</i></b>		
<b><i>Inibituri ta' nucleoside reverse transcriptase (NRTIs)</i></b>		
- Zalcitabine u/jew Zidovudine	- Ma ntemmewx studji dwar l-interazzjoni farmakokinetika. - Ġie studjat l-użu ta' saquinavir mhux imsahhaħ flimkien ma' zalcitabine u/jew zidovudine fl-adulti. Assorbiment, distribuzzjoni u eliminazzjoni ta' kull waħda mill-mediċini ma jinbidlux meta dawn jintużaw flimkien.  - Interazzjoni ma' zalcitabine mhux probabbli minhabba rotot differenti ta' metabolizmu u tnehhija. Għal zidovudine (200 mg kull 8 sigħat), kien irrapportat tnaqqis ta' 25 % fl-AUC ta' zidovudine meta kkombinat ma' ritonavir (300 mg kull 6 sigħat). Il-farmakokinetika ta' ritonavir baqgħet ma nbidlitx.	- M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
Didanosine doża waħda ta' 400 mg (saquinavir/ritonavir 1600/100 mg qd)	Saquinavir AUC ↓ 30 % Saquinavir C <sub>max</sub> ↓ 25 % Saquinavir C <sub>min</sub> ↔	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg qd (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid)	Saquinavir AUC ↓ 1 % Saquinavir C <sub>max</sub> ↓ 7 % Saquinavir C <sub>min</sub> ↔	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
<b><i>Inibituri ta' non-nucleoside reverse transcriptase (NNRTIs)</i></b>		
- Delavirdine (saquinavir/ritonavir)	- L-interazzjoni ma' Invirase/ritonavir ma' ġietx studjata.	
- Delavirdine (saquinavir mhux imsahhaħ)	- Saquinavir AUC ↑ 348 %. Hemm tagħrif limitat dwar is-sigurtà u m'hemmx tagħrif disponibbli dwar l-effikaċja mill-użu ta' din it-tahlita. Fi studju żgħir, preliminari, żjiedet fl-enżima epatoċellulari seħhew fi 13 % ta' l-individwi matul l-ewwel diversi ġimghat tat-tahlita ta' delavirdine u saquinavir (6 % kienu ta' Grad 3 jew 4).	- Bidliet epatoċellulari għandhom jiġu sorveljati ta' spiss jekk din it-tahlita tiġi preskritta.



<b>Prodott mediċinali skont is-settur terapewtiku (doża ta' Invirase użata fl-istudju)</b>	<b>Interazzjoni</b>	<b>Rakkomandazzjonijiet li jikkonċernaw l-ghoti fl-istess waqt</b>
Efavirenz 600 mg qd (saquinavir/ritonavir 1600/200 mg qd, <i>jew</i> saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid, <i>jew</i> saquinavir/ritonavir 1200/100 mg qd)	Saquinavir ↔ Efavirenz ↔	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża. Il-funzjoni tal-fwied għandha tigi mmonitorjata (ara sezzjoni 4.4).
Rilpivirine		Il-qlib dirett minn kors li fih rilpivirine għat Invirase/ritonavir huwa kontra-indikat bħalma hu l-użu fl-istess waqt minħabba aritmija kardijaka li tista' tkun ta' theddida għall-hajja (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).
- Nevirapine (saquinavir/ritonavir)	- L-interazzjoni ma' Invirase/ritonavir ma' gietx studjata.	
- Nevirapine (saquinavir mhux imsahħah)	- Saquinavir AUC ↓ 24 % Nevirapine AUC ↔	- M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
<b><i>Inibituri tal-protease tal-HIV (Pis)</i></b>		
Atazanavir 300 mg qd (saquinavir/ritonavir 1600/100 mg qd)	Saquinavir AUC ↑ 60 % Saquinavir C <sub>max</sub> ↑ 42 % Ritonavir AUC ↑ 41 % Ritonavir C <sub>max</sub> ↑ 34 % Atazanavir ↔ M'hemmx taġġirif kliniku disponibbli għat-taħlita ta' saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid u atazanavir.	Kontra-indikat flimkien ma' Invirase/ritonavir minħabba l-potenzjal ta' aritmija kardijaka ta' periklu għall-hajja (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

<b>Prodott mediċinali skont is-settur terapewtiku (doża ta' Invirase użata fl-istudju)</b>	<b>Interazzjoni</b>	<b>Rakkomandazzjonijiet li jikkonċernaw l-ghoti fl-istess waqt</b>
Fosamprenavir 700 mg bid (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid)	Saquinavir AUC ↓ 15 % Saquinavir C <sub>max</sub> ↓ 9 % Saquinavir C <sub>min</sub> ↓ 24 % (baqgħet il-fuq mil-livell immirat għal terapija effettiva.)	M'hemmx bżonn ta' agġustament fid-doża għal Invirase/ritonavir.
- Indinavir (saquinavir/ ritonavir)	- Doża baxxa ta' ritonavir iżżid il-konċentrazzjoni ta' indinavir.	Żjidiet fil-konċentrazzjonijiet ta' indinavir jistgħu jwasslu għal nefrolitijasi
- Indinavir 800 mg tid (saquinavir 600- 1200 mg doża waħda)	- Saquinavir AUC ↑ 4.6-7.2 darbiet Indinavir ↔ M'hemmx tagħrif disponibbli dwar is-sigurtà u l-effikaċja mill-użu ta' din it-tahlita. Ma għewx stabbiliti d-doži xierqa għal din it-tahlita.	
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg bid (saquinavir 1000 mg bid f'tahlita ma' 2 jew 3 NRTIs)	Saquinavir ↔ Ritonavir ↓ (l-effettività bhala sustanza li ssahħah ma nbidlitx). Lopinavir ↔ (ibbażat fuq paragon storiku b'lopinavir mhux imsahħah)	Kontra-indikat flimkien ma' Invirase/ritonavir minhabba l-potenzjal ta' aritmija kardijaka ta' periklu għall-hajja (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).
- Nelfinavir 1250 mg bid (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid)	- Saquinavir AUC ↑ 13 % (90 % CI: 27↓ - 74↑) Saquinavir C <sub>max</sub> ↑ 9 % (90 % CI: 27↓ - 61↑) Nelfinavir AUC ↓ 6 % (90 % CI: 28↓ - 22↑) Nelfinavir C <sub>max</sub> ↓ 5 % (90 % CI: 23↓ - 16↑)	Tahlita mhux irrakkomandata.

<b>Prodott mediċinali skont is-settur terapewtiku (doża ta' Invirase użata fl-istudju)</b>	<b>Interazzjoni</b>	<b>Rakkomandazzjonijiet li jikkonċernaw l-ghoti fl-istess waqt</b>
Ritonavir 100 mg bid (saquinavir 1000 mg bid)	Saquinavir ↑ Ritonavir ↔ F'pazjenti infettati b'HIV, Invirase jew kapsuli rotob ta' saquinavir flimkien ma' ritonavir f'doži ta' 1000/100 mg darbtejn kuljum jipprovdu esponiment sistemiku ta' saquinavir tul perijodu ta' 24 siegħa simili jew aktar minn dak li ntlahaq b'kapsuli rotob ta' saquinavir 1200 mg tliet darbiet kuljum (ara sezzjoni 5.2).	Dan huwa l-kors ta' taħlita approvat. Mhux irrakkomandat aġġustament fid-doża.
Tipranavir/ritonavir (saquinavir/ritonavir)	Saquinavir $C_{min}$ ↓ 78 % Terapija kombinata imsaħħa b'żewġ inibituri tal-protease f'pazjenti adulti bl-HIV b'esperjenza ta' kura multipla.	L-ghoti fl-istess waqt ta' tipranavir, l-ghoti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' saquinavir/ritonavir, mhux irrakkomandat. Jekk din it-taħlita hija meqjusa bhala neċessarja, sorveljanza tal-livelli ta' saquinavir fil-plażma hija inkoraġġuta hafna (ara sezzjoni 4.4).
<b><i>Inibitur tal-fużjoni ta' l-HIV</i></b>		
Enfuvirtide (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid)	Saquinavir ↔ Enfuvirtide ↔ Ma giet infutata l-ebda interazzjoni ta' sinifikanza klinika.	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
<b><i>Antagonisti ta' CCR5 tal-HIV</i></b>		
Maraviroc 100 mg bid (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid)	Maraviroc $AUC_{12}$ ↑ 8.77 Maraviroc $C_{max}$ : ↑ 3.78 Koncentrazzjonijiet ta' saquinavir/ritonavir mhux imkejla, mhux mistenni l-ebda effett.	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' saquinavir/ritonavir. Id-doża ta' maraviroc għandha titnaqqas għal 150 mg bid b'sorveljanza.
<b><i>Prodotti mediċinali li fihom cobicistat</i></b>		
Cobicistat	Interazzjoni ma' Invirase/ritonavir ma gietx studjata. Cobicistat mhux rakkomandat flimkien ma' programme ta' kura li fihom ritonavir minhabba effetti simili ta' cobicistat u ritonavir fuq CYP3A.	Mhux rakkomandat li Invirase/ritonavir jingħataw flimkien ma' prodotti li fihom cobicistat (ara sezzjoni 4.4).

<b>Prodott mediċinali skont is-settur terapewtiku (doża ta' Invirase użata fl-istudju)</b>	<b>Interazzjoni</b>	<b>Rakkomandazzjonijiet li jikkonċernaw l-ghoti fl-istess waqt</b>
<b><i>Prodotti mediċinali oħra</i></b>		
<b><i>Antagonisti tal-adrenoriċetturi Alpha 1</i></b>		
Alfuzosin	Uża ta' alfuzosin flimkien ma' saquinavir/ritonavir huwa mistenni li jżid il-livelli fil-plażma ta' alfuzosin.	Kontra-indikat flimkien ma' Invirase/ritonavir minhabba potenzjal ta' żjieda fil-koncentrazzjoni ta' alfuzosin li tista' twassal għall-pressjoni baxxa u aritmija kardijaka li potenzjalment tista' tkun ta' theddida għas-saħħa.
<b><i>Mediċini kontra tahbit tal-qalb irregolari</i></b>		
Bepridil Lidocaine (sistemiku) Quinidine Hydroquinidine (saquinavir/ritonavir)	Koncentrazzjonijiet ta' bepridil, lidocaine sistemiku, quinidine jew hydroquinidine jistgħu jiżiedu meta jingħataw flimkien ma' Invirase/ritonavir.	Kontra-indikat flimkien ma' Invirase/ritonavir minhabba aritmija kardijaka b'potenzjal ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).
Amiodarone flecainide propafenone (saquinavir/ritonavir)	Koncentrazzjonijiet ta' amiodarone, flecainide jew propafenone jistgħu jiżiedu meta jingħataw flimkien ma' Invirase/ritonavir.	Kontra-indikat flimkien ma' saquinavir/ritonavir minhabba aritmija kardijaka b'potenzjal ta' periklu għal ħajja (ara sezzjoni 4.3).
Dofetilide (saquinavir/ritonavir)	Għalkemm ma sarux studji speċifiċi, l-ghoti ta' Invirase/ritonavir flimkien ma' prodotti mediċinali li huma metabolizzati primarjament permezz tar-rotta ta' CYP3A4 jista' jwassal għall-koncentrazzjonijiet elevati fil-plażma ta' dawn il-prodotti mediċinali.	Kontra-indikat flimkien ma' Invirase/ritonavir minhabba aritmija kardijaka b'potenzjal ta' periklu għal ħajja (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).
Ibutilide Sotalol (saquinavir/ritonavir)		Kontra-indikat flimkien ma' Invirase/ritonavir minhabba l-potenzjal ta' aritmija kardijaka ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).
<b><i>Sustanzi kontra il-koagulazzjoni tad-demem</i></b>		
Warfarin (saquinavir/ritonavir)	Koncentrazzjonijiet ta' warfarin jistgħu jiġu affettwati meta jingħataw flimkien ma' Invirase/ritonavir.	Huwa rakkomandat li l-INR (il-proporzjon normalizzat internazzjonali) jiġi sorveljat.
<b><i>Sustanzi kontra l-konvulżjonijiet</i></b>		
- Carbamazepine Phenobarbital Phenytoin (saquinavir/ ritonavir)	- L-interazzjoni ma' Invirase/ritonavir ma' gietx studjata. Dawn il-prodotti mediċinali jinduċu CYP3A4 u għalhekk jistgħu jnaqqsu l-koncentrazzjonijiet ta' saquinavir.	Uża b'attenzjoni.  Huwa rakkomandat monitoraġġ tal-koncentrazzjoni ta' saquinavir fil-plażma (ara sezzjoni 4.4)

<b>Prodott mediċinali skont is-settur terapewtiku (doża ta' Invirase użata fl-istudju)</b>	<b>Interazzjoni</b>	<b>Rakkomandazzjonijiet li jikkonċernaw l-għoti fl-istess waqt</b>
<b>Anti-depressanti</b>		
Anti-depressanti triċikliči (eż. amitriptyline, imipramine, clomipramine) (saquinavir/ritonavir)	Invirase/ritonavir jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' anti-depressanti triċikliči.	Kontra-indikat flimkien ma' Invirase/ritonavir minhabba aritmija kardijaka b'potenzjal ta' periklu għal hajja (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).
Maprotiline	Il-metaboliżmu ta' maprotiline jidher li jinvolvi l-isoenzimi CYP2D6 u CYP 1A2 taċ-ċitokromu P450 Assoċjat ma' titwil tal-intervalli QTc.	Kontra-indikat flimkien ma' Invirase/ritonavir minhabba aritmija kardijaka b'potenzjal ta' periklu għal hajja (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).
- Nefazodone (saquinavir/ritonavir)	- L-interazzjoni ma' saquinavir/ritonavir ma gietx stmata. Nefazodone jinibixxi lil CYP3A4. Il-konċentrazzjonijiet ta' saquinavir jistgħu jiżdiedu.	Kombinazzjoni mhux rakkomandata. Uża b'attenzjoni minhabba l-possibbiltà ta' aritmiji kardjaċi. Huwa rakkomandat monitoraġġ għat-tossicità ta' saquinavir (ara sezzjoni 4.4).
Trazodone (saquinavir/ritonavir)	Il-konċentrazzjonijiet ta' trazodone fil-plażma jistgħu jiżdiedu. Wara għoti flimkien ta' trazodone u ritonavir kienu osservati avvenimenti avversi ta' tqalligh, sturdament, pressjoni baxxa u sinkope.	Kontra-indikat flimkien ma' Invirase/ritonavir minhabba aritmija kardijaka b'potenzjal ta' periklu għal hajja (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).
<b>Preparazzjoni kontra l-gotta</b>		
Colchicine	Użu ta' colchicine flimkien ma' saquinavir/ritonavir huwa mistenni li jżid il-livelli fil-plażma ta' colchicine minhabba inibizzjoni ta' P-gp u/jew CYP3A4 mill-inibitur ta' protease.	Minhabba żieda potenzjali ta' tossicità relatata ma' colchicine (avvenimenti newromuskolari inkluż rabdomijolisi), l-użu tiegħu flimkien ma' saquinavir/ritonavir mhux irrakkomandat, speċjalment f'każ ta' indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied (ara sezzjoni 4.4)
<b>Antistaminiċi</b>		
Terfenadine Astemizole (saquinavir/ritonavir)	Terfenadine AUC ↑, assoċjata ma' titwil ta' l-intervalli ta' QTc. Interazzjoni simili ma' astemizole hija probabbli.	Kontra-indikat flimkien ma' Invirase/ritonavir minhabba l-potenzjal ta' aritmija kardijaka ta' periklu għall-hajja (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

<b>Prodott mediċinali skont is-settur terapewtiku (doża ta' Invirase użata fl-istudju)</b>	<b>Interazzjoni</b>	<b>Rakkomandazzjonijiet li jikkonċernaw l-ghoti fl-istess waqt</b>
Mizolastine (saquinavir/ritonavir)		Kontra-indikat flimkien ma' Invirase/ritonavir minhabba l-potenzjal ta' aritmija kardijaka ta' periklu għall-hajja (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).
<b>Anti-infettivi</b>		
Clarithromycin (saquinavir/ ritonavir)	L-interazzjoni ma' Invirase/ritonavir ma' gietx studjata. Clarithromycin huwa sottostrat ta' CYP3A4 u huwa assoċjat ma' titwil ta' QT.	Kontra-indikat flimkien ma' Invirase/ritonavir minhabba l-potenzjal ta' aritmija kardijaka ta' periklu għall-hajja (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).
- Clarithromycin 500 mg bid (saquinavir mhux imsaħħaħ 1200 mg tid)	- Saquinavir AUC ↑ 177 % Saquinavir C <sub>max</sub> ↑ 187 % Clarithromycin AUC ↑ 40 % Clarithromycin C <sub>max</sub> ↑ 40 %	Kontra-indikat flimkien ma' Invirase/ritonavir minhabba l-potenzjal ta' aritmija kardijaka ta' periklu għall-hajja (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).
Erythromycin (saquinavir/ ritonavir)	L-interazzjoni ma' Invirase/ritonavir ma' gietx studjata. Erythromycin huwa sottostrat ta' CYP3A4 u huwa assoċjat ma' titwil ta' QT.	Kontra-indikat flimkien ma' Invirase/ritonavir minhabba l-potenzjal ta' aritmija kardijaka ta' periklu għall-hajja (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).
- Erythromycin 250 mg qid (saquinavir mhux imsaħħaħ 1200 mg tid)	- Saquinavir AUC ↑ 99 % Saquinavir C <sub>max</sub> ↑ 106 %	Kontra-indikat flimkien ma' Invirase/ritonavir minhabba l-potenzjal ta' aritmija kardijaka ta' periklu għall-hajja (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).
Fusidic acid (saquinavir/ritonavir)	Ma gietx studjat. Għoti flimkien ta' fusidic acid u Invirase/ritonavir jista' jikkawża żjieda tal-konċentrazzjoni fil-plażma kemm ta' fusidic acid kif ukoll ta' saquinavir/ritonavir.	
Anti-bijotiċi streptogramin (saquinavir/ ritonavir)	L-interazzjoni ma' Invirase/ritonavir ma' gietx studjata. Anti-bijotiċi streptogramin bħal quinupristin/dalfopristin jinibixxu li CYP3A4. Il-konċentrazzjonijiet ta' saquinavir jistgħu jiżjedu.	Uża b'attenzjoni minhabba l-possibbiltà ta' aritmiji kardijaci. Huwa rakkomandat monitoraġġ għat-tossiċità ta' saquinavir (ara sezzjoni 4.4).
Halofantrine Pentamidine Sparfloxacin (saquinavir/ritonavir)		Kontra-indikat flimkien ma' Invirase/ritonavir minhabba l-potenzjal ta' aritmija kardijaka ta' periklu għall-hajja (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

<b>Prodott mediċinali skont is-settur terapewtiku (doża ta' Invirase użata fl-istudju)</b>	<b>Interazzjoni</b>	<b>Rakkomandazzjonijiet li jikkonċernaw l-ghoti fl-istess waqt</b>
<b><i>Sustanzi kontra l-moffa</i></b>		
Ketoconazole 200 mg qd (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid)	Saquinavir AUC ↔ Saquinavir C <sub>max</sub> ↔ Ritonavir AUC ↔ Ritonavir C <sub>max</sub> ↔ Ketoconazole AUC ↑ 168 % (90 % CI 146 %-193 %) Ketoconazole C <sub>max</sub> ↑ 45 % (90 % CI 32 %-59 %)	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża meta saquinavir/ritonavir jingħata flimkien ma' ketoconazole ≤ 200 mg/kuljum. Dożi għolja ta' ketoconazole (> 200 mg/kuljum) mhux irrakkomandati.
Itraconazole (saquinavir/ritonavir)	L-interazzjoni ma' Invirase/ritonavir ma' gietx studjata. Itraconazole huwa inibitur qawwi b'mod moderat ta' CYP3A4. Interazzjoni hija possibbli.	Uża b'attenzjoni minhabba l-possibbiltà ta' aritmiji kardijaċi. Huwa rakkomandat monitoraġġ għat-tossicità ta' saquinavir (ara sezzjoni 4.4).
Fluconazole/miconazole (saquinavir/ritonavir)	L-interazzjoni ma' Invirase/ritonavir ma' gietx studjata. Iż-żewġ mediċini huma inibituri ta' CYP3A4 u jistgħu jżidu l-koncentrazzjoni fil-plażma ta' saquinavir.	Uża b'attenzjoni minhabba l-possibbiltà ta' aritmiji kardijaċi. Huwa rakkomandat monitoraġġ għat-tossicità ta' saquinavir (ara sezzjoni 4.4).
<b><i>Sustanzi kontra l-mycobacteria</i></b>		
Rifampicin 600 mg qd (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid)	Fi studju kliniku 11 minn 17-il voluntier b'saħħithom (65 %) żviluppaw tossicità epatoċellulari qawwija b'żjeda fit-transaminase sa > 20 darba l-għola limitu normali wara ġurnata sa 5 granet ta' għotja fl-istess waqt.	Rifampicin huwa kontra-indikat flimkien ma' Invirase/ritonavir (ara sezzjoni 4.3).

Prodott mediċinali skont is-settur terapewtiku (doża ta' Invirase użata fl-istudju)	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet li jikkonċernaw l-ghoti fl-istess waqt
Rifabutin 150 mg q3d (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid) f'voluntiera f'sahhithom	<p>Saquinavir AUC<sub>0-12</sub> ↓ 13 % (90 % CI: 31↓ - 9↑)            Saquinavir C<sub>max</sub> ↓ 15 % (90 % CI: 32↓ - 7↑)            Ritonavir AUC<sub>0-12</sub> ↔ (90 % CI: 10↓ - 9↑)            Ritonavir C<sub>max</sub> ↔ (90 % CI: 8↓ - 7↑)</p> <p>Parti attiva ta' rifabutin* AUC<sub>0-72</sub> ↑ 134 % (90 % CI 109 %-162 %)            Parti attiva ta' rifabutin* C<sub>max</sub> ↑ 130 % (90 % CI 98 %-167 %)            Rifabutin AUC<sub>0-72</sub> ↑ 53 % (90 % CI 36 %-73 %)            Rifabutin C<sub>max</sub> ↑ 86 % (90 % CI 57 %-119 %)</p> <p>* Ghadd totali ta' rifabutin + il-metabolit 25-O-desacetyl rifabutin</p>	<p>Biex jiġi evitat l-iżvilupp possibbli ta' rezistenza għal rifabutin f'pazjenti ko-infettati bit-TB u l-HIV, id-doża rakkomandata ta' rifabutin hija ta' 150 mg kull jumejn jew tliet darbiet fil-gimgha, bid-doża ta' saquinavir/ritonavir mhux mibdula (1000/100 mg bid).</p> <p>Huwa rakkomandat monitoraġġ tan-newtrogenija u tal-livelli tal-enzimi tal-fwied.</p>
<b>Antipsikotiċi</b>		
Lurasidone	Minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A minn saquinavir/ritonavir, konċentrazzjonijiet ta' lurasidone huma mistennija li jiżdiedu	L-ghoti ta' Invirase flimkien ma' lurasidone huwa kontraindikata peress li tista' tidied it-tossicità relatata ma' lurasidone (ara sezzjoni 4.3).
Quetiapine	Minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A minn saquinavir/ritonavir, konċentrazzjonijiet ta' quetiapine huma mistennija li jiżdiedu	L-ghoti ta' Invirase flimkien ma' quetiapine huwa kontraindikata peress li jista' jżid it-tossicità relatata ma' quetiapine. Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' quetiapine tista' twassal għal koma (ara sezzjoni 4.3).
Pimozide (saquinavir/ritonavir)	Il-konċentrazzjonijiet ta' pimozide jistgħu jiżdiedu meta jingħata ma' Invirase/ritonavir. Pimozide huwa sottostrat ta' CYP3A4 u hu assoċjat ma' titwil tal-QT.	Kontraindikata meta jingħata flimkien ma' Invirase/ritonavir minhabba aritmija kardijaka li tista' tkun ta' theddida għall-ħajja (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4)
Clozapine Haloperidol Chlorpromazine Mesoridazine Phenothiazines Sertindole Sultopride Thioridazine Ziprasidone (saquinavir/ritonavir)		Kontraindikata meta jingħata flimkien ma' Invirase/ritonavir minhabba aritmija kardijaka li tista' tkun ta' theddida għall-ħajja (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4)



<b>Prodott mediċinali skont is-settur terapewtiku (doża ta' Invirase użata fl-istudju)</b>	<b>Interazzjoni</b>	<b>Rakkomandazzjonijiet li jikkonċernaw l-ghoti fl-istess waqt</b>
<b><i>Benzodiazepines</i></b>		
Midazolam 7.5 mg doża waħda (orali) (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid)	Midazolam AUC ↑ 12.4 darbiet Midazolam C <sub>max</sub> ↑ 4.3 darbiet Midazolam t <sub>1/2</sub> ↑ minn 4.7 h għal 14.9 h L-ebda tagħrif ma huwa disponibbli dwar l-użu fl-istess waqt ta' saquinavir imsaħħaħ b'ritonavir flimkien ma' midazolam fil-vini. Studji ta' modulaturi oħra ta' CYP3A u midazolam i.v. jissuggerixxu l-possibbiltà ta' żjieda ta' 3-4 darbiet fil-livelli ta' midazolam fil-plażma.	L-ghoti ta' Invirase/ritonavir flimkien ma' midazolam orali huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3). Għandha tintuża kawtela meta Invirase jingħata flimkien ma' midazolam mogħti b' mod parenterali. Jekk Invirase jingħata flimkien ma' midazolam parenterali dan għandu jsir f' sala ta' kura intensiva (ICU) jew post simili li jista' jassigura sorveljanza klinika mill-viċin u mmaniġġjar mediku xieraq f'każ ta' depressjoni respiratorja u/jew sedazzjoni mtawwla. Aggustament fid-doża għandha jiġi kkunsidrat, speċjalment jekk tingħata aktar minn doża waħda ta' midazolam.
Alprazolam Clorazepate Diazepam Flurazepam (saquinavir/ritonavir)	Konċentrazzjonijiet ta' dawn il-prodotti mediċinali jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' Invirase/ritonavir.	Sorveljanza b'attenzjoni tal-pazjenti rigward l-effetti sedattivi hija rakkomandata. Tista' tkun meħtieġa tnaqqis fid-doża tal-benzodiazepine.
Triazolam (saquinavir/ritonavir)	Konċentrazzjonijiet ta' triazolam jistgħu jiżdiedu meta jingħata flimkien ma' Invirase/ritonavir.	Kontra-indikat flimkien ma' saquinavir/ritonavir, minhabba r-riskju potenzjali ta' titwil jew żjieda fis-sedazzjoni u depressjoni respiratorja (ara sezzjoni 4.3).
<b><i>Imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju</i></b>		
Felodipine, nifedipine, nicardipine, diltiazem, nimodipine, verapamil, amlodipine, nisoldipine, isradipine (saquinavir/ritonavir)	Konċentrazzjonijiet ta' dawn il-prodotti mediċinali jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' Invirase/ritonavir.	Hija rakkomandata attenzjoni u sorveljanza klinika tal-pazjenti.
<b><i>Kortikosteroidi</i></b>		
- Dexamethasone (saquinavir/ritonavir)	- L-interazzjoni ma' Invirase/ritonavir ma gietx studjata. - Dexamethasone jinduċi lil CYP3A4 u jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' saquinavir.	Uża b'attenzjoni. Huwa rakkomandat monitoraġġ għall-konċentrazzjoni ta' saquinavir fil-plażma (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skont is-settur terapewtiku (doża ta' Invirase użata fl-istudju)	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet li jikkonċernaw l-ghoti fl-istess waqt
Fluticasone propionate 50 mcg qid, mill-imnieher (ritonavir 100 mg bid)	<p>Fluticasone propionate ↑ Cortisol intrinsiku ↓ 86 % (90 % CI 82 %-89 %)</p> <p>Wieħed jista' jistenna effetti akbar meta fluticasone propionate jittiehed man-nifs. Effetti sistemici tal-kortikosteroidi inkluż is-sindrome ta' Cushing u soppresjoni adrenali kienu irrapportati f'pazjenti li ngħataw ritonavir u fluticasone propionate mogħti man-nifs mill-halq jew mill-imnieher; dan jista' jseħħ wkoll ma' kortikosteroidi oħra metabolizzati mir-rotta ta' P450 3A eż. budesonide.</p> <p>L-effetti ta' esponiment sistemiku għoli ta' fluticasone fuq il-livelli fil-plażma ta' ritonavir għadhom mhux magħrufa.</p>	<p>L-ghoti fl-istess waqt ta' saquinavir imsahhaħ u fluticasone propionate u kortikosteroidi oħra metabolizzati permezz tar-rotta ta' P450 3A (eż. budesonide) mhux irrakkomandat sakemm il-benefiċċju potenzjali tal-kura ma jkun akbar mir-riskju ta' effetti sistemici tal-kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.4).</p> <p>Tnaqqis fid-doża tal-glukokortikoid għandha tiġi kkunsidrata ma' sorveljanza mill-vicin ta' effetti lokali u sistemici jew bidla għall-glukokortikoid li mhux substrat għal CYP3A4 (eż. beclometasone).</p> <p>F'każ ta' rtirar tal-glukokortikoidi, jista' jkun hemm bżonn ta' tnaqqis gradwali fid-doża fuq perijodu ta' żmien itwal.</p>
<b><i>Antagonist tar-riċettur tal-endotilju</i></b>		
Bosentan	Ma kienx studjat. Użu ta' bosentan flimkien ma' saquinavir/ritonavir jista' jżid il-livelli fil-plażma ta' bosentan u jista' jnaqqas il-livelli fil-plażma ta' saquinavir/ritonavir.	Jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża ta' bosentan. Meta bosentan jingħata flimkien ma' saquinavir/ritonavir, it-tolleranza tal-pazjent għal bosentan għandha tiġi ssorveljata. Sorveljanza tat-terapija tal-HIV tal-pazjent hija rrakkomandata wkoll.
<b><i>Prodotti mediċinali li huma substrati ta' P-glycoprotein Glycosides ta' Digitalis</i></b>		
Digoxin 0.5 mg doża waħda (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid)	Digoxin AUC <sub>0-72</sub> ↑ 49 % Digoxin C <sub>max</sub> ↑ 27 % Livelli ta' digoxin jistgħu jkunu differenti maż-żmien. Żidiet kbar ta' digoxin jistgħu jkunu mistennija meta saquinavir/ritonavir jinbeda f'pazjenti diġa kkurati b' digoxin.	Għandu jkun hemm attenzjoni meta Invirase/ritonavir u digoxin jingħataw flimkien. Il-konċentrazzjoni ta' digoxin fis-serum għandha tiġi sorveljata u jekk hemm bżonn għandha tiġi kkunsidrata tnaqqis fid-doża.

<b>Prodott mediċinali skont is-settur terapewtiku (doża ta' Invirase użata fl-istudju)</b>	<b>Interazzjoni</b>	<b>Rakkomandazzjonijiet li jikkonċernaw l-ghoti fl-istess waqt</b>
<b><i>Antagonisti tar-riċetturi H<sub>2</sub> ta' l-istamina</i></b>		
- Ranitidine (saquinavir/ritonavir) - Ranitidine (saquinavir mhux imsahħaħ)	- L-interazzjoni ma' Invirase/ritonavir ma' ġietx studjata. - Saquinavir AUC ↑ 67 %	- Iż-żjieda mhix maħsuba li hija ta' rilevanza klinika. L-ebda aġġustament fid-doża ta' saquinavir ma' hija rakkomandata.
<b><i>Inibituri ta' HMG-CoA reductase</i></b>		
Pravastatin Fluvastatin (saquinavir/ritonavir)	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. Il-metabolizmu ta' pravastatin u fluvastatin mhux dipendenti fuq CYP3A4. Ma tistax tiġi eskluża interazzjoni permezz ta' effetti fuq proteini tat-trasport.	Interazzjoni mhux magħrufa. Jekk m'hemmx kura alternattiva disponibbli, uża flimkien ma' sorveljanza b'attenzjoni (ara sezzjoni 4.4).
Simvastatin Lovastatin (saquinavir/ritonavir)	Simvastatin ↑↑ Lovastatin ↑↑ Konċentrazzjonijiet fil-plażma huma dipendenti ħafna fuq metabolizmu minn CYP3A4.	Konċentrazzjonijiet miżjuda ta' simvastatin u lovastatin ġew assoċjati ma' rabdomijolisi. Dawn il-prodotti mediċinali huma kontra-indikati għall-użu flimkien ma' Invirase/ritonavir (ara sezzjoni 4.3).
Atorvastatin (saquinavir/ritonavir)	Atorvastatin huwa inqas dipendenti minn CYP3A4 għall-metabolizmu.	Meta wżat ma' Invirase/ritonavir, għandha tingħata l-inqas doża possibbli ta' atorvastatin u l-pazjent għandu jiġi sorveljat b'attenzjoni għal sinjali/sintomi ta' mijopatija (dġhufija tal-muskoli, uġiġh fil-muskoli, żjieda ta' creatinine kinase fil-plażma, ara sezzjoni 4.4).
<b><i>Immunosoppressanti</i></b>		
Tacrolimus	Tacrolimus huwa sottostrat ta' CYP3A4 u ta' P-glycoprotein. Użu ta' tacrolimus flimkien ma' saquinavir/ritonavir huwa mistenni li jżid il-livelli fil-plażma ta' tacrolimus. Tacrolimus jista' jiġi assoċjat ma' torsades de pointes.	Kontra-indikat flimkien ma' Invirase/ritonavir minħabba l-potenzjal ta' aritmija kardijaka ta' periklu għall-hajja (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).
Ciclosporin Rapamycin (saquinavir/ritonavir)	Konċentrazzjonijiet ta' dawn il-prodotti mediċinali jiżdiedu b'ħafna drabi meta jingħataw flimkien ma' Invirase/ritonavir.	Sorveljanza terapewtika tal-mediċina b'attenzjoni hija meħtieġa għal dawn l-immunosoppressanti meta jingħataw flimkien ma' Invirase/ritonavir.

<b>Prodott mediċinali skont is-settur terapewtiku (doża ta' Invirase użata fl-istudju)</b>	<b>Interazzjoni</b>	<b>Rakkomandazzjonijiet li jikkonċernaw l-ghoti fl-istess waqt</b>
<b><i>Agonisti adrinerġiċi ta' beta2 li jahdmu fit-tul</i></b>		
Salmeterol	Użu ta' salmeterol flimkien ma' saquinavir/ritonavir huwa mistenni li jżid il-livelli fil-plażma ta' salmeterol.	It-tahlita mhux irrakkomandata peress li tista' tirriżulta f'riskju akbar ta' avvenimenti kardjovaskulari avversi assoċjati ma' salmeterol, inkluż titwil ta' QT, palpatazzjonijiet, u takikardija tas-sinus (ara sezzjoni 4.4).
<b><i>Analġeżiċi narkotiċi</i></b>		
Methadone 60-120 mg qd (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid)	Methadone AUC ↓ 19 % (90 % CI 9 % sa 29 %) L-ebda wieħed mit-12-il pazjent ma kellu esperjenza ta' sintomi ta' rtirar.	Kontra-indikat flimkien ma' Invirase/ritonavir minħabba l-potenzjal ta' aritmija kardijaka ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).
<b><i>Kontraċettivi orali</i></b>		
Ethinyl estradiol (saquinavir/ritonavir)	Konċentrazzjoni ta' ethinyl estradiol tista' tonqos meta jinghata flimkien ma' Invirase/ritonavir.	Miżuri ta' kontraċezzjoni alternattivi jew addizzjonali għandhom jiġu wżati meta kontraċettivi orali b'bażi ta' estroġenu jinghataw fl-istess waqt (ara sezzjoni 4.4).
<b><i>Inibituri ta' phosphodiesterase tat-tip 5 (PDE5)</i></b>		
- Sildenafil (saquinavir/ritonavir)	- L-interazzjoni ma' Invirase/ritonavir ma' gietx studjata.	
- Sildenafil 100 mg (doża waħda) (saquinavir mhux imsahħaħ 1200 mg tid)	- Saquinavir ↔ Sildenafil C <sub>max</sub> ↑ 140 % Sildenafil AUC ↑ 210 % Sildenafil huwa substrat ta' CYP3A4.	- Kontra-indikat flimkien ma' Invirase/ritonavir minħabba l-potenzjal ta' aritmija kardijaka ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).
Vardenafil (saquinavir/ritonavir)	Konċentrazzjonijiet ta' vardenafil jistgħu jiżdedu meta jinghata flimkien ma' Invirase/ritonavir.	Kontra-indikat flimkien ma' Invirase/ritonavir minħabba l-potenzjal ta' aritmija kardijaka ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).
Tadalafil (saquinavir/ritonavir)	Konċentrazzjonijiet ta' tadalafil jistgħu jiżdedu meta jinghata flimkien ma' Invirase/ritonavir.	Kontra-indikat flimkien ma' Invirase/ritonavir minħabba l-potenzjal ta' aritmija kardijaka ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

<b>Prodott mediċinali skont is-settur terapewtiku (doża ta' Invirase użata fl-istudju)</b>	<b>Interazzjoni</b>	<b>Rakkomandazzjonijiet li jikkonċernaw l-ghoti fl-istess waqt</b>
<b><i>Inibituri tal-proton pump</i></b>		
Omeprazole 40 mg qd (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid)	Saquinavir AUC ↑ 82 % (90 % CI 44-131 %) Saquinavir C <sub>max</sub> ↑ 75 % (90 % CI 38-123 %) Ritonavir ↔	Tahlita mhux irrakkomandata.
Inibituri tal-proton pump oħra (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid)	L-ebda tagħrif ma huwa disponibbli dwar l-ghoti ta' Invirase/ritonavir flimkien ma' inibituri oħra tal-proton pump.	Tahlita mhux irrakkomandata.
<b><i>Impedituri ta' tryrosine kinase</i></b>		
L-impedituri ta' tyrosine kinase kollha b'riskju ta' titwil ta' QT eż. dasatinib sunitinib	L-interazzjoni ma' Invirase/ritonavir ma' gietx studjata	Kontraindikata meta jintuża f' kombinazzjoni ma' Invirase/ritonavir minhabba aritmija kardijaka li potenzjalment tista' tkun ta' theddida għall-ħajja (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4)
<b><i>Oħrajn</i></b>		
Alkalojdi ergot (eż. ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, u methylergonovine) (saquinavir/ritonavir)	Invirase/ritonavir jista' jżid l-espożizzjoni għall-alkalojdi ergot, u b'hekk iżid il-potenzjal għal tossiċità akuta ta' ergot.	L-użu ta' Invirase/ritonavir flimkien ma' alkalojdi ergot huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).
- Meraq tal-grejpfrut (saquinavir/ritonavir)	- L-interazzjoni ma' Invirase/ritonavir ma' gietx studjata.	
- Meraq tal-grejpfrut (doża waħda) (saquinavir mhux imsahħaħ)	- Saquinavir ↑ 50 % (meraq tal-grejpfrut ta' qawwa normali) Saquinavir ↑ 100 % (meraq tal-grejpfrut ta' qawwa doppja)	- Iż-żjieda mhix maħsuba li hija ta' rilevanza klinika. Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża..

<b>Prodott mediċinali skont is-settur terapewtiku (doża ta' Invirase użata fl-istudju)</b>	<b>Interazzjoni</b>	<b>Rakkomandazzjonijiet li jikkonċernaw l-ghoti fl-istess waqt</b>
- Kapsuli tat-tewm (saquinavir/ritonavir)	- L-interazzjoni ma' Invirase/ritonavir ma' gietx studjata.	
- Kapsuli tat-tewm (doża ekwivalenti għal madwar żewġ sinniet tewm ta' 4 g kuljum) (saquinavir mhux imsaħħaħ 1200 mg tid)	- Saquinavir AUC ↓ 51 % Saquinavir C <sub>trough</sub> ↓ 49 % (8 sigħat wara d-doża) Saquinavir C <sub>max</sub> ↓ 54 %.	- Pazjenti fuq kura b' saquinavir m'għandhomx jieħdu kapsuli tat-tewm minhabba r-riskju ta' konċentrazzjonijiet fil-plażma mnaqqsqa u t-telf tar-rispons viroloġiku u l-possibiltà ta' reżistenza għal wieħed jew aktar mill-komponenti tal-kors antiretrovirali.
St. John's wort (saquinavir/ritonavir)	L-interazzjoni ma' Invirase/ritonavir ma' gietx studjata.	
St. John's wort (saquinavir mhux imsaħħaħ)	Il-livelli fil-plażma ta' saquinavir mhux imsaħħaħ jistgħu jitnaqqsu bl-użu fl-istess waqt tal-preparazzjoni tal-hxejjex St. John's wort ( <i>Hypericum perforatum</i> ). Dan jigri minhabba l-induzzjoni ta' enzimi metabolizzanti tal-mediċina u/jew proteini tat-trasport minn St. John's wort.	Preparazzjonijiet tal-hxejjex li fihom St. John's wort m'għandhomx jintużaw flimkien ma' Invirase. Jekk pazjent ikun digà qed jieħu St. John's wort, waqqaf St. John's wort, iċċekja l-livelli virali u jekk possibbli l-livelli ta' saquinavir. Il-livelli ta' saquinavir jistgħu jizziedu kif jitwaqqaf St. John's wort, u d-doża ta' saquinavir jista' jkollha bżonn tiġi aġġustata. L-effett ta' induzzjoni ta' St. John's wort jista' jippersisti għal mill-inqas ġimagħtejn wara li titwaqqaf il-kura.
<b><i>Interazzjonijiet potenzjali oħra</i></b>		
<b><i>Prodotti mediċinali li huma substrati ta' CYP3A4</i></b>		
eż. dapsone, disopyramide, quinine, fentanyl, u alfentanil	Għalkemm ma sarux studji speċifiċi, l-ghoti ta' Invirase/ritonavir flimkien ma' prodotti mediċinali li fil-biċċa l-kbira huma metabolizzati mir-rotta ta' CYP3A4 jistgħu jwasslu għall-konċentrazzjonijiet elevati fil-plażma ta' dawn il-prodotti mediċinali.	Kontra-indikat flimkien ma' Invirase/ritonavir minhabba aritmija kardijaka b'potenzjal ta' periklu għal hajja (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).
<b><i>Prodotti mediċinali gastro-enteroloġiċi</i></b>		
Metoclopramide	Mhux magħruf, jekk prodotti mediċinali li jnaqqsu l-hin ta' passagġ mis-sistema gastro-intestinali jistgħux iwasslu għall-konċentrazzjonijiet aktar baxxi ta' saquinavir fil-plażma.	

<b>Prodott mediċinali skont is-settur terapewtiku (doża ta' Invirase użata fl-istudju)</b>	<b>Interazzjoni</b>	<b>Rakkomandazzjonijiet li jikkonċernaw l-ghoti fl-istess waqt</b>
Cisapride (saquinavir/ritonavir)	Għalkemm ma sarux studji speċifiċi, l-ghoti ta' Invirase/ritonavir flimkien ma' prodotti mediċinali li huma metabolizzati primarjament permezz tar-rotta ta' CYP3A4 jista' jwassal għall-konċentrazzjonijiet elevati fil-plażma ta' dawn il-prodotti mediċinali.	Kontra-indikat flimkien ma' Invirase/ritonavir minhabba aritmija kardijaka b'potenzjal ta' periklu għal hajja (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4)
Diphemanil (saquinavir/ritonavir)		Kontra-indikat flimkien ma' Invirase/ritonavir minhabba aritmija kardijaka b'potenzjal ta' periklu għal hajja (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).
<b>Vazodilataturi (periferali)</b>		
Vincamine i.v.		Kontra-indikat flimkien ma' Invirase/ritonavir minhabba l-potenzjal ta' aritmija kardijaka ta' periklu għall-hajja (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

*Indiċi:* ↓ imnaqqas, ↑ miżjud, ↔ mhux mibdul, ↑↑ miżjud b' mod sostanzjali

#### 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

**Tqala:** Il-valutazzjoni ta' studji sperimentali fl-annimali ma tindikax effetti li jagħmlu hsara diretta jew indiretta f'dak li jikkonċerna l-iżvilupp ta' l-embriju jew tal-fetu, iż-żmien tat-tqala u l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid. Esperjenza klinika f'nisa tqal hija limitata: Malformazzjonijiet kongenitali, difetti tat-twelid u mard ieħor (minghajr xi malformazzjoni kongenitali) rarament kienu rappurtati f'nisa tqal li kienu rċevew saquinavir flimkien ma' sustanzi antiretrovirali oħrajn. Madankollu, s'issa, l-informazzjoni disponibbli hija insuffiċjenti u ma tidentifikax riskji speċifiċi għat-tarbija mhux imwiilda. Saquinavir għandu jintuża waqt it-tqala biss jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali għall-fetu (ara sezzjoni 5.3).

**Treddigh:** Ma hemmx informazzjoni disponibbli minn annimali tal-laboratorju jew mill-bniedem dwar il-hruġ ta' saquinavir fil-halib tas-sider. Il-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi għal saquinavir fit-trabi li qed jerdghu ma' jistax ikun stmat, għalhekk it-treddigh għandu jitwaqqaf qabel ma jittiehed saquinavir. Huwa rakkomandat li nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddghux lit-trabi tagħhom sabiex jevitaw it-trażmissjoni tal-HIV.

#### 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Invirase jista' jkollu effett zghir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Sturdament, għeja u indeboliment fil-vista ġew irrappurtati waqt kura b'Invirase. Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

### a. Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Hemm disponibbli dejta limitata minn żewġ studji kliniċi fejn is-sigurtà ta' kapsuli rotob ta' saquinavir (1000 mg darbtejn kuljum) użati flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir (100 mg darbtejn kuljum) għal mill-anqas 48 ġimgħa kienet studjata f'311-il pazjent.

L-effetti avversi li ġejjin li għandhom tal-inqas relazzjoni possibbli ma' saquinavir msahħah b'ritonavir (i.e. reazzjonijiet avversi) kienu rrapportati l-aktar frekwenti: dardir, dijareja, gheja, rimettar, gass u uġiġh addominali.

L-avvenimenti avversi li ġejjin kienu rrapportati bl-ogħla severità (grad 3 u 4): anemija, dijabete mellitus, dijarea, tqalligh, rimettar u gheja.

Għar-rakkomandazzjonijiet komprensivi dwar aġġustament fid-doża u reazzjonijiet avversi assoċjati mal-medicina ritonavir, u prodotti medicinali ohra wżati flimkien ma' saquinavir, t-tobba għandhom jirreferu għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' kull wieħed mill-prodotti medicinali.

### b. Lista f'tabellta ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi minn żewġ studji piviali dwar kapsula ratba ta' saquinavir (1000 mg darbtejn kuljum) użat flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir (100 mg darbtejn kuljum) għal mill-anqas 48 ġimgħa huma miġbura fil-qosor f'Tabella 2. Hemm inkluz ukoll reazzjonijiet avversi serji u dawk mhux serji minn rapporti spontanji ta' wara t-tqeghid fis-suq li għalihom relazzjoni kawżali għal saquinavir ma tistax tiġi eskluđa.

Ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati skont il-klassifika tas-sistemi u tal-organi MedDRA. Il-gruppi ta' frekwenza skont il-konvenzjoni MedDRA huma: Komuni hafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $<1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $<1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $<1/1,000$ ); rari hafna ( $<1/10,000$ ); mhux magħruf (frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli).

Tabella 2: Incidenza ta' Reazzjonijiet Avversi u anormalitajiet sinnifikanti tal-laboratorju minn studji kliniċi u esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq f'pazjenti adulti.

<b>Sistema tal-gisem</b> <b>Frekwenza tar-reazzjoni</b>	<b>Reazzjonijiet avversi</b>
<i>Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika</i>	
Komuni hafna	Tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits
Komuni	Anemija, tnaqqis fl-emoglobina, tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti, tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demm
Mhux komuni	Newtopenija
<i>Disturbi fl-Għajnejn</i>	
Mhux komuni	Indeboliment fil-vista
<i>Disturbi fis-Sistema Immuni</i>	
Komuni	Sensittività eċċesiva
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	
Komuni hafna	Żjieda fil-kolesterol fid-demm, żjieda fit-trigliceridi fid-demm
Komuni	Dijabete mellitus, anoressija, żjieda fl-aptit
Mhux komuni	Tnaqqis fl-aptit
<i>Disturbi Psikjatriċi</i>	
Komuni	Tnaqqis fil-libido, disturb fl-irqad



<b>Sistema tal-ġisem Frekwenza tar-reazzjoni</b>	<b>Reazzjonijiet avversi</b>
<i>Disturbi fis-Sistema Nervuża</i>	
Komuni	Parasteżija, newropatija periferali, sturdament, disġewżja, uġiġħ ta' ras
Mhux komuni	Ħedla ta' nġhas, konvulżjonijiet
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>	
Komuni	Qtuġħ ta' nifs
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	
Komuni ħafna	Dijarea, tqalligh
Komuni	Rimettar, nefħa addominali, uġiġħ addominali, uġiġħ fin-naħa ta' fuq tal-addome, stitikezza, ħalq xott, dispepsja, tifwieq, gass, xufftejn xotti, purgar artab
Mhux komuni	Pankreatite
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	
Komuni ħafna	Żjieda ta' alanine aminotransferase, żjieda ta' aspartate aminotransferase, żjieda ta' lipoproteini ta' densità baxxa
Komuni	Żjieda ta' bilirubin fid-demm, żjieda ta' amylase fid-demm
Mhux komuni	Epatite, suffeġra
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</i>	
Komuni	Żjieda ta' krejatinina fid-demm
Mhux komuni	Indeboliment tal-kliewi
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>	
Komuni	Alopeċja, ġilda xotta, ekżema, lipoatrofija, ħakk, raxx
Mhux komuni	Sindrome ta' Stevens Johnson, dermatite bl-inafjet
<i>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	
Komuni	Spażmi fil-muskoli
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	
Komuni	Astenja, għeja, żjieda fit-tessut tax-xaħam, telqa ġenerali
Mhux komuni	Ulċerazzjoni tal-mukuża

#### **ċ. Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula**

##### *Parametri metabolici*

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demm jistgħu jiżiedu matul it-terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

Kien hemm rapporti ta' żjieda ta' fsada, inkluż ematomi u ematroži spontanji fil-ġilda, f'pazjenti bl-emofilja tat-tip A u B kkurati b'inibituri tal-protease (ara sezzjoni 4.4).

Żjieda f'CPK, mijalgja, mijosite u rament, rhabdomyolysis kienu rrapportati b'inibituri tal-protease, speċjalment f'tahlita ma' analogy ta' nucleoside.

Każijiet ta' osteonekrozi kienu rrapportati, speċjalment f'pazjenti b'fatturi ta' riskju ġeneralment magħrufa, marda ta' l-HIV avvanzata jew espożizzjoni fit-tul għal terapija antiretrovirali kombinata (CART). Il-frekwenza ta' dawn mhux magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

F'pazjenti nfettati bl-HIV b'defiċjenza immunitarja severa fiż-żmien li nbdiet il-kura antiretrovirali kombinata (CART), jista' jkun hemm reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet opportunistiċi bla

sintomi jew li għad hemm. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jsejtnu hafna xhur wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4).

#### **d. Popolazzjoni pedjatrika**

Hemm disponibbli dejta limitata dwar is-sigurta minn studju pedjatriku (NV20911, n=18) fejn is-sigurta ta' kapsuli iebesin ta' saquinavir (50 mg/kg bid, mhux aktar minn 1000 mg bid) użati flimkien ma' doża baxxa ta' soluzzjoni orali ta' ritonavir (3 mg/kg bid għal piż tal-ġisem minn 5 sa <15-il kg, 2.5 mg/kg bid għal piż tal-ġisem minn 15 sa 40 kg u 100 mg bid għal piż tal-ġisem >40 kg) kienet studjata f'pazjenti pedjatriki b'età minn 4 xhur sa 6 snin.

Erba' pazjenti fl-istudju kellhom hames avvenimenti avversi li kienu kkunsidrati bħala relatati mal-kura tal-prova. Dawn l-avvenimenti kienu rimettar (3 pazjenti), uġiġh addominali (pazjent wiehed) u dijarea (pazjent wiehed). F'dan l-istudju ma kienux osservati avvenimenti avversi mhux mistennija.

#### **Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati**

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali immiżzla f' [Appendiċi V](#).

#### **4.9 Doża eċċessiva**

Hemm esperjenza limitata ta' doża eċċessiva b'saquinavir. Filwaqt li doża eċċessiva akuta jew kronika ta' saquinavir waħdu ma rriżultatx f'kumplikazzjonijiet magħgħuri, flimkien ma' inibituri ta' protease oħra ġew osservati sinjali u sintomi ta' doża eċċessiva bħal debbulizza ġenerali, għejja, dijarea, tqalligħ, rimettar, telf ta' xagħar, ħalq xott, iponatrimja, telf ta' piż u ipotensjoni ortostatika. M'hemmxx antidotu speċifiku għal doża eċċessiva b'saquinavir. Kura ta' doża eċċessiva b'saquinavir għandha tikkonsisti minn miżuri ta' support ġenerali, inkluż sorveljanza tas-sinjali vitali u ECG, u osservazzjonijiet ta' l-istat kliniku tal-pazjent. Jekk indikat, prevenzjoni ta' aktar assorbiment tista' tiġi kkunsidrata. Minhabba li saquinavir jehel b'mod qawwi mal-proteini, x'aktarx li dijalisi ma tkunx ta' benefiċċju biex tneħħi s-sustanza attiva b'mod sinifikanti.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanza antiretrovirali, Kodiċi ATC: J05A E01

**Mekkaniżmu ta' azzjoni:** Il-protease tal-HIV hija enżima virali essenzjali meħtieġa għall-qsim speċifiku tal-poliproteini virali gag u gag-pol. Saquinavir jinibixxi b'mod selettiv il-protease tal-HIV u b'hekk jipprewvjeni il-formazzjoni ta' partċelli nfettivi tal-virus maturi.

**Titwil ta' QT u PR fuq l-elettrokardjogram:** L-effetti ta' doži terapewtiċi (1000/100 mg darbtejn kuljum) u supra-terapewtiċi (1500/100 mg darbtejn kuljum) ta' Invirase/ritonavir fuq l-intervall QT kienu evalwati fi studju 4-way crossover, double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo u b'mod attiva (400 mg moxifloxacin) f'voluntiera rġiel u nisa b'saħħithom b'età minn 18 sa 55 sena (N=59). F'Ġurnata 3 tad-dożaġġ, il-kejl tal-ECG sar fuq perijodu ta' 20 siegħa. Il-punt ta' ħin ta' Ġurnata 3 intaġħzel peress li l-esponiment farmakokinetiku kien l-ogħla f'din il-ġurnata fi studju farmakokinetiku preċedenti b'doži multipli fuq medda ta' 14-il ġurnata. F'Ġurnata 3, il-valuri medji ta'  $C_{max}$  kienu madwar 3 darbiet u 4 darbiet oġħla b'doži terapewtiċi u supra-terapewtiċi, rispettivament, relattiv għal  $C_{max}$  medja osservata fi stat fess bid-doża terapewtika mogħtija lill-pazjenti bl-HIV. F'Ġurnata 3, l-ogħla intervall ta' kunfidenza ta' 95% fuq naħa waħda tad-differenza massima medja f'QTcS ta' qabel id-doża kkoreġut għal-linja bażi (QT ikkoreġut għar-rata tal-qalb speċifiku għall-istudju) bejn il-gruppi ta' mediċina attiva u dawk tal-plaċebo kienet > 10 msec għaž-żewġ gruppi

ta' kura ta' Invirase imsaħħah b'ritonavir (ara r-riżultati f'Tabella 3). Filwaqt li d-doża supra-terapewtika ta' Invirase/ritonavir dehret li għandha effett akbar fuq l-intervall QT minn doża terapewtika ta' Invirase/ritonavir, mhux ċert jekk l-effett massimu għaż-żewġ doži kienx osservat. Fil-grupp terapewtiku u supra-terapewtiċi 11% u 18% tal-individwi, rispettivament, kellhom QTcS bejn 450 u 480 msec. Ma kien hemm l-ebda titwil ta' QT ta' > 500 msec u l-ebda torsade de pointes fl-istudju (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Tabella 3: Medja massima ta' ddQTcS<sup>†</sup> (msec) f'gurnata 3 għad-doża terapewtika ta' Invirase/ritonavir, doża sopra terapewtika ta' Invirase/ritonavir u l-kontroll attiv moxifloxacin f'voluntiera f'saħħithom fl-Istudju bir-reqqa dwar QT (TQT - *Thorough QT*)

Kura	Punt ta' Żmien Wara d-Doża	Medja ta' ddQTcS	Żball Standard	L-ogħla 95%-CI ta' ddQTcS
Invirase/ritonavir 1000/100 mg BID	12-il siegħa	18.86	1.91	22.01
Invirase/ritonavir 1500/100 mg BID	20 siegħa	30.22	1.91	33.36
Moxifloxacin <sup>^</sup>	4 sigħat	12.18	1.93	15.36

<sup>†</sup> Differenza derivata ta' QTcS ta' qabel id-doża ikkoreġut għal-linja bażi bejn il-gruppi ta' kura attiva u tal-plaċebo

<sup>^</sup> 400 mg ingħata biss f'Gurnata 3

Nota: QTcS f'dan l-istudju kien QT/RR<sup>0.319</sup> għall-irġiel u QT/RR<sup>0.337</sup> għan-nisa, li huma simili għall-korrezzjoni ta' Fridericia (QTcF=QT/RR<sup>0.333</sup>).

F'dan l-istudju, intervall PR ta' > 200 msec kien osservat ukoll f'40% u f'47% ta' l-individwi li rċevew Invirase/ritonavir 1000/100 mg darbtejn kuljum u 1500/100 mg darbtejn kuljum, rispettivament, f'Gurnata 3. Intervalli PR ta' > 200 msec kien osservat fi 3% tal-individwi fil-grupp ikkontrollat b'mod attiv (moxifloxacin) u f'5% fil-grupp tal-plaċebo. Il-bidliet massimi medji fl-intervall ta' PR relattiv għall-valur ta' qabel id-doża fil-linja bażi kienu ta' 25 msec u 34 msec fiż-żewġ gruppi ta' kura ta' Invirase imsaħħah b'ritonavir, 1000/100 mg darbtejn kuljum u 1500/100 mg darbtejn kuljum, rispettivament (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Avvenimenti ta' sinkope/presinkope seħħew b'rata ogħla minn dik mistennija u dehru aktar ta' spiss taħt kura b'saquinavir (11 minn 13). Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet minn dan l-istudju f'voluntiera b'saħħithom għall-użu ta' Invirase/ritonavir f'pazjenti infettati bl-HIV mhux ċara, iżda doži ta' Invirase/ritonavir akbar minn 1000/100 mg darbtejn kuljum għandhom jiġu evitati.

L-effett ta' bidu ta' kura b'kors ta' dożaġġ ta' Invirase/ritonavir 500 /100 mg darbtejn kuljum flimkien ma' 2 NRTIs għall-ewwel 7 ijiem ta' kura segwit minn Invirase/ritonavir 1000 /100 mg darbtejn kuljum flimkien ma' 2 NRTIs fis-7 ijiem ta' wara fuq l-interval QTc, PK, u l-viral load kien evalwat fi studju ta' osservazzjoni open-label ta' gimagħtejn fi 23 pazjent infettati b'HIV-1 li qatt ma ħadu kura qabel, li bdew terapija b'Invirase/ritonavir. Kejl ta' ECG u PK sar f'jiem 3, 4, 7, 10, u 14 tal-kura b'kura modifikata ta' Invirase/ritonavir. Il-varjabbli primarja tal-istudju kienet il-bidla massima mil-linja bażi densa ta' qabel id-doża f'QTcF ( $\Delta$ QTcF<sub>dense</sub> - *change from dense predose baseline in QTcF*). Il-kors modifikat ta' Invirase/ritonavir naqqas  $\Delta$ QTcF<sub>dense</sub> massima medja fl-ewwel gimgħa ta' kura meta mqabbel mal-istess valur f'voluntiera f'saħħithom li rċievew dożaġġ standard ta' Invirase/ritonavir fl-istudju TQT f'Jum 3, (Tabella 4) ibbażat fuq paragun bejn l-istudji f'popolazzjoni differenti. 2/21 (9%) pazjent biss tul il-ġranet kollha tal-istudju kellhom bidla massima f'QTcF mil-linja bażi densa ta' qabel id-doża ta'  $\geq 30$  ms wara l-ghoti tal-kors modifikat ta' Invirase/ritonavir fil-popolazzjoni ta' pazjenti infettati b'HIV-1 li qatt ma ħadu kura qabel; u l-bidla massima medja mil-linja bażi densa ta' qabel id-doża ta' QTcF kienet ta' < 10 ms tul il-ġranet kollha tal-istudju. Dawn ir-riżultati jissuggerixxu li r-responsabbiltà ta' QTc hija mnaqqsa b'kors ta' dożaġġ modifikat ta' Invirase/ritonavir, ibbażat fuq paragun bejn l-istudji f'popolazzjoni differenti (Tabella 4). Il-proporzjon ta' pazjenti b'rapport ta' titwil fl-interval PR ta' > 200 ms f'dan l-istudju kien ivarja minn 3/22 (14%) (jum 3) sa 8/21 (38%) (jum 14).

Wara l-kors modifikat ta' Invirase/ritonavir, l-esponiment għal saquinavir matul l-ewwel ġimgħa żdied għall-massimu f' Jum 3 u naqas għall-inqas esponiment f' Jum 7 b'effetti ta' induzzjoni ta' ritonavir, filwaqt li l-parametri PK ta' saquinavir f' Jum 14 (wara doži shah ta' Invirase/ritonavir fit-tieni ġimgħa) avviċinaw il-firxa ta' valuri storiċi medji għall-valuri fi stat fiss ta' saquinavir f' pazjenti infettati b' HIV-1 (Tabella 9).  $C_{max}$  medja ta' Invirase b'kors modifikat ta' Invirase/ritonavir kienet madwar 53-83% inqas tul il-ġranet tal-istudju fil-pazjenti infettati b' HIV-1 imqabbel ma'  $C_{max}$  medja li ntlahqt f' voluntiera f' saħħithom fl-istudju TQT f' Jum 3. Tnaqqis kontinwu fl-RNA ta' HIV kien osservat fil-pazjenti kollha li qatt ma ħadu kura qabel li kienu qed jiċievu kors ta' dożagg modifikat ta' Invirase/ritonavir matul il-perjodu ta' kura ta' ġimgħatejn, li jissuggerixxi soppressjoni virali tal-HIV matul iż-żmien tal-istudju. Ma gietx evalwata l-effikaċja fit-tul bil-kors modifikat.

Tabella 4: Sommarju tal-Parametri tal-Elettrokardjogramm wara l-ġhoti ta' Kors Modifikat ta' Invirase/ritonavir fil-Kura ta' Pazjenti li Qatt ma Ħadu Kura Qabel Infettati b' HIV-1 li bdew kura b' Invirase/ritonavir

Parametru	Jum 3 500/100 mg (n=22)	Jum 4 500/100 mg (n=21)	Jum 7 500/100 mg (n=21)	Jum 10 1000/100 mg (n=21)	Jum 14 1000/100 mg (n=21)	Jum 3 ta' Studju TQT* (n=57)
$\Delta QTcF_{dense}$ massima medja 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
Pazjenti b' $\Delta QTcF_{dense}$ massima ta' $\geq 30$ ms (%)	0	0	0	2/21 (9%)	0	29/57 (51%)

\* Dejta storika mill-istudju bir-reqqa dwar QT li twettaq fuq voluntiera f' saħħithom.

**Attività antivirali in vitro:** Saquinavir juri attività antivirali kontra firxa ta' razez tal-laboratorju u iżolati kliniċi ta' HIV-1 b'valuri tipiċi ta'  $EC_{50}$  u  $EC_{90}$  fil-firxa ta' 1-10 nM u 5-50 nM rispettivament, bl-ebda differenza evidenti bejn il-gruppi tas-sottotip B u mhux B. L- $EC_{50}$  korrispondenti aġġustat tas-serum (50 % serum uman) varja minn 25-250 nM. Iżolati kliniċi ta' HIV-2 urew valuri ta'  $EC_{50}$  fil-firxa ta' 0.3-2.4 nM.

### Reżistenza

*Attività antivirali skond il-ġenotip u fenotip fil-linja bażi:*

Punti kliniċi ġenotipiċi u fenotipiċi ta' waqfien li jpassru l-effikaċja klinika ta' saquinavir imsaħħaħ b'ritonavir ġew derivati minn analiżi retrospettiva ta' l-istudji kliniċi RESIST 1 u 2 u analiżi ta' ko-orti kbir ta' l-isptar (Marcelin et al 2007).

Fenotip ta' saquinavir fil-linja bażi (bidla fis-suxxettibilità relattiva għar-referenza, PhenoSense Assay) intwera li huwa fattur ta' tbassir għar-riżultat viroloġiku. Meta d-drabi ta' bidla kienet aktar minn 2.3 darbiet, ir-rispons viroloġiku kien osservat li l-ewwel jonqos; filwaqt li l-benefiċċju viroloġiku ma kienx osservat meta d-drabi ta' bidla kienet aktar minn 12-il darba.

Marcelin et al (2007) identifika disa' kodons tal-protease (L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M) li kienu assoċjati ma' tnaqqis fir-rispons viroloġiku għal saquinavir/ritonavir (1000/100 mg darbtejn kuljum) f' 138 pazjent li qatt ma ħadu saquinavir qabel. Il-preżenza ta' 3 mutazzjonijiet jew aktar kienet assoċjata ma' rispons imnaqqas għal saquinavir/ritonavir. L-assoċjazzjoni bejn in-numru ta' dawn il-mutazzjonijiet ta' reżistenza assoċjati ma' saquinavir u rispons viroloġiku kien ikkonfermat fi studju kliniku indipendenti (RESIST 1 u 2) li nvolva popolazzjoni ta' pazjenti b'esperjenza ta' kura aktar qawwija, inkluż 54 % li kienu rċevew saquinavir minn qabel ( $p=0.0133$ , ara Tabella 5). Il-mutazzjoni G48V, identifikat qabel in vitro bħala

mutazzjoni karatteristika ta' saquinavir, kienet preżenti fil-linja bażi fil-virus minn tliet pazjenti, li l-ebda wiehed minnhom ma rrisponda għat-terapija.

Tabella 5: Rispons viroloġiku għal saquinavir/ritonavir stratifikat bin-numru ta' mutazzjonijiet ta' rezistenza assoċjati ma' saquinavir fil-linja bażi

Numru ta' Mutazzjonijiet ta' Rezistenza Assoċjati ma' Saquinavir fil-Linja Bażi*	Marcelin et al (2007) Popolazzjoni li Qatt ma Hadu SQV qabel		RESIST 1 & 2 Popolazzjoni li Qatt ma Hadu SQV Qabel/b'Esperjenza ta' SQV	
	N=138	Bidla fl-RNA ta' HIV-1 fil-Plażma fil-Linja Bażi f'Gimgha 12-20	N=114	Bidla fl-RNA ta' HIV-1 fil-Plażma fil-Linja Bażi f'Gimgha 4
0	35	-2.24	2	-2.04
1	29	-1.88	3	-1.69
2	24	-1.43	14	-1.57
3	30	-0.52	28	-1.41
4	9	-0.18	40	-0.75
5	6	-0.11	17	-0.44
6	5	-0.30	9	0.08
7	0	-	1	0.24

\* Mutazzjonijiet ta' Puntegġ ta' Mutazzjoni għal Saquinavir: L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M

#### **Riżultati kliniċi mill-istudji b'pazjenti li qatt ma hadu kura qabel u pazjenti b'esperjenza ta' kura**

Fl-istudju MaxCmin1, is-sikurtà u l-effikaċja ta' kapsoli rotob ta' saquinavir/ritonavir 1000/100 mg darbtejn kuljum ma' 2 NRTIs/Inibituri tar- Reverse Transcriptase Non-Nucleoside (NNRTIs) kienu mqabbla ma' indinavir/ritonavir 800/100 mg darbtejn kuljum ma' 2 NRTIs/NNRTIs f'aktar minn 300 (kemm b'esperjenza ta' kura b'inibituri tal-protease kif ukoll bla esperjenza) soġġett. It-taħlita ta' saquinavir u ritonavir uriet attività viroloġika superjuri meta mqabbla mal-kategorija ta' indinavir u ritonavir meta bdil mill-kura assenjata kienet meqjusa bħala falliment viroloġiku.

Fl-istudju MaxCmin2, is-sikurtà u l-effikaċja ta' kapsoli rotob ta' saquinavir/ritonavir 1000/100 mg darbtejn kuljum flimkien ma' 2 NRTIs/NNRTIs kienu mqabbla ma' lopinavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum ma' 2 NRTIs/NNRTIs f'324 (kemm b'esperjenza ta' kura b'inibituri tal-protease kif ukoll bla esperjenza) soġġett. L-ebda wiehed mis-soġġetti fil-kategorija ta' lopinavir/ritonavir ma kien espost għal lopinavir qabel ma saret l-għażla bl-addoċċ, filwaqt li 16-il soġġett fil-kategorija saquinavir/ritonavir kienu esposti minn qabel għal saquinavir.

Tabella 6: Demografija tas-Suġġetti f'MaxCmin1 u MaxCmin2<sup>†</sup>

	<b>MaxCmin1</b>		<b>MaxCmin2</b>	
	<b>SQV/r</b> <b>N=148</b>	<b>IDV/r</b> <b>N=158</b>	<b>SQV/r</b> <b>N=161</b>	<b>LPV/r</b> <b>N=163</b>
Sess Rġiel	82 %	74 %	81 %	76 %
Rażża (Bojod/Suwed/Asjatiċi) %	86/9/1	82/12/4	75/19/1	74/19/2
Eta', medjana, snin	39	40	40	40
Categorija C ta' CDC (%)	32 %	28 %	32 %	31 %
Bla esperjenza ta' Antiretrovirali (%)	28 %	22 %	31 %	34 %
Bla esperjenza ta' PI (%)	41 %	38 %	48 %	48 %
Linja bażi Medjana HIV-1 RNA, log <sub>10</sub> kopji/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)
Linja bażi Medjana ta' l-Ghadd taċ-ċelluli CD4 <sup>+</sup> , ċelluli/mm <sup>3</sup> (IQR)	272 (135-420)	280 (139-453)	241 (86-400)	239 (95-420)

<sup>†</sup> tagħrif miġbur mir-rapport ta' l-istudju kliniku

Tabella 7: Riżultati wara 48 Ġimġha f'MaxCmin1 u MaxCmin2<sup>†</sup>

<b>Riżultat</b>	<b>MaxCmin1</b>		<b>MaxCmin2</b>	
	<b>SQV/r</b>	<b>IDV/r</b>	<b>SQV/r</b>	<b>LPV/r</b>
Bdew il-kura assenjata, N (%)	148 (94 %)	158 (99 %)	161 (94 %)	163 (98 %)
Waqqu il-kura assenjata, n (%)	40 (27 %)	64 (41 %)	48 (30 %)	23 (14 %)
	P=0.01		P=0.001	
Falliment viroloġiku ITT/e*#	36/148 (24 %)	41/158 (26 %)	53/161 (33 %)	29/163 (18 %)
	P=0.76		P=0.002	
Proporzjon b'VL < 50 kopji/ml wara 48 ġimġha, ITT/e <sup>#</sup>	97/144 (67 %)	106/154 (69 %)	90/158 (57 %)	106/162 (65 %)
	P > 0.05 <sup>‡</sup>		P=0.12	
Proporzjon b'VL < 50 kopji/ml wara 48 ġimġha, B'Kura	82/104 (79 %)	73/93 (78 %)	84/113 (74 %)	97/138 (70 %)
	P > 0.05 <sup>‡</sup>		P=0.48	
Żjieda medjana fl-ghadd taċ-ċelluli wara 48 ġimġha (ċelluli/mm <sup>3</sup> )	85	73	110	106

\* Għaż-żewġ studji: Għall-pazjenti li daħlu fl-istudju b'VL < 200 kopji/ml, VF iddefinit bhala ≥ 200 kopji/ml. MaxCmin1: Għal dawki li daħlu fl-istudju b'VL ≥ 200 kopji/ml, VF iddefinit bhala kull żjieda ≥ 0.5 logs u/jew VL ≥ 50,000 kopji/ml wara 4 ġimġha, ≥ 5,000 kopji/ml wara 12-il ġimġha, jew ≥ 200 kopji/ml wara 24-il ġimġha u il-quddiem. MaxCmin2: kull żjieda ≥ 0.5 log f'vista speċifika; ≤ 0.5 log tnaqqis jekk VL ≥ 200 kopji/ml wara 4 ġimġha; ≤ 1.0 log tnaqqis mill-linja bażi jekk VL ≥ 200 kopji/ml wara 12-il ġimġha; u VL ≥ 200 kopji/ml wara 24 ġimġha.

# ITT/e = Hsieb-biex-tikkura/espost

<sup>†</sup> Tagħrif miġbur mir-rapport ta' l-istudju kliniku

<sup>‡</sup> Tagħrif mill-publikazzjoni ta' MaxCmin1

## Riżultati kliniċi minn studji pedjatriċi

Il-farmakokinetika, is-sigurtà u l-attività ta' saquinavir kienu evalwati fi studju open label, b'hafna ċentri fi 18-il tifel/tifla b'età minn 4 xhur sa inqas minn 6 snin fejn saquinavir (50 mg/kg bid sad-doża għall-adulti ta' 1000 mg bid) ingħata flimkien ma' soluzzjoni orali ta' ritonavir (3 mg/kg bid għal piż tal-ġisem minn 5 sa <15 kg, 2.5 mg/kg bid għal piż tal-ġisem minn 15 sa 40 kg u 100 mg bid għal piż tal-ġisem >40 kg) flimkien ma'  $\geq 2$  ARVs fl-isfond. It-trabi u t-tfal żgħira kienu stratifikati f'żewġ gruppi: Grupp A "Grupp ta' Età Żgħira" b'età minn 4 xhur sa inqas minn sentejn (n=5) u Grupp B "Grupp ta' Età Akbar" tfal b'età minn sentejn sa inqas minn 6 snin (n=13).

Fil-"Grupp ta' Età Akbar", in-numru ta' pazjenti b'viral load ta' <400 kopja/mL wara 48 ġimgha kien ta' 11 minn 13. In-numru ta' pazjenti b'viral load ta' <50 kopja/mL kien ta' 9 minn 13 għall-istess perijodu. L-għadd ta' limfoċiti CD4 (imfisser bhala perċentwali ta' CD4 medja) żdied b' medja ta' 2.97% matul l-istess perijodu ta' 48 ġimgha. Id-daqs tal-istudju kien żgħir wisq biex jippermetti konkluzjonijiet dwar benefiċċju kliniku.

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Saquinavir huwa essenzjalment metabolizzat kompletament minn CYP3A4. Ritonavir jinibixxi l-metabolizmu ta' saquinavir, u b'hekk iżid ("isahħaħ") il-livelli fil-plażma ta' saquinavir.

**Assorbiment:** F'pazjenti adulti infettati bl-HIV, Invirase flimkien ma' ritonavir f'doži ta' 1000/100 mg mogħtija darbtejn kuljum jipprovdu espożizzjonijiet sistemici ta' saquinavir fuq perijodu ta' 24 siegħa simili għal, jew akbar minn dawk miksuba b' 1200 mg ta' kapsoli rotob ta' saquinavir tliet darbiet kuljum (ara Tabella 8). Il-farmakokinetiċi ta' saquinavir huma stabbli waqt kura fit-tul.

Tabella 8: Medja (% CV) ta' AUC, tas- $C_{max}$  u ta- $C_{min}$  f'pazjenti wara doži multipli ta' Invirase, kapsoli rotob ta' saquinavir, u Invirase/ritonavir, u kapsoli rotob ta' saquinavir/ritonavir

Kura	N	AUC $\tau$ (ng·h/ml)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	C <sub>min</sub> (ng/ml)
Invirase (kapsula iebša) 600 mg tid	10	866 (62)	2,598	197 (75)	75 (82)
kapsoli rotob ta' saquinavir 1200 mg tid	31	7,249 (85)	21,747	2,181 (74)	216 (84)
Invirase (pillola) 1000 mg bid ma' ritonavir 100 mg bid* (stat sajjem)	22	10,320 (2,530-30,327)	20,640	1,509 (355-4,101)	313 (70-1,725) <sup>††</sup>
Invirase (pillola) 1000 mg bid ma' ritonavir 100 mg bid* (ikla b'hafna xaham)	22	34,926 (11,826-105,992)	69,852	5,208 (1,536-14,369)	1,179 (334-5,176) <sup>††</sup>

$\tau$  = interval tad-dożaġġ, i.e. 8 siegħa għal tid u 12-il siegħa għal għotja tad-doži bid

C<sub>min</sub> = il-konċentrazzjoni fil-plażma osservata fl-aħħar ta' l-intervall tad-doża

bid = darbtejn kuljum

tid = tliet darbiet kuljum

\* riżultati huma l-medja ġeometrika (min - max)

<sup>†</sup> derivati minn skeda ta' dożaġġ ta' tid jew bid

<sup>††</sup> valuri ta' C<sub>trough</sub>

Il-bijodisponibilità assoluta kienet medja ta' 4 % (CV 73 %, varjazzjoni: 1 % għal 9 %) fi 8 volontiera b'saħħithom li ngħataw doża waħda ta' 600 mg (3 x 200 mg kapsula iebša) ta' Invirase wara kolazzjon kbira. Il-bijodisponibilità baxxa huwa maħsub li hija minħabba l-kombinazzjoni ta' assorbiment inkomplet u metabolizmu first-pass estensiv. Intwera li l-pH ta' l-istonku huwa biss komponent minuri

fiż-żjieda kbira fil-bijodisponibilità li sseħħ meta jingħata ma' l-ikel. Il-bijodisponibilità assoluta ta' saquinavir meta jingħata flimkien ma' ritanovir ma ġiex stabbilita fil-bnedmin.

F'taħlita flimkien ma' ritonavir, ġiet dimostrata bijoekwivalenza ta' kapsoli iebes ta' Invirase u pilloli miksija b'rita taht kondizzjonijiet ta' wara l-ikel.

Terapija effettiva fil-kura ta' pazjenti bla esperjenza tal-kura hija assoċjata ma'  $C_{min}$  ta' bejn wieħed u ieħor 50 ng/ml u  $AUC_{0-24}$  ta' madwar 20,000 ng\*h/ml. It-terapija effettiva fil-kura ta' pazjenti b'esperjenza hija assoċjata ma'  $C_{min}$  ta' bejn wieħed u ieħor 100 ng/ml u  $AUC_{0-24}$  ta' madwar 20,000 ng\*h/ml.

F'pazjent infettati b'HIV-1 li qatt ma ħadu kura qabel, li bdew kura b'Invirase/ritonavir b'kors ta' dożaġġ modifikat ta' Invirase/ritonavir ta' Invirase 500 mg darbtejn kuljum b'ritonavir 100 mg darbtejn kuljum għall-ewwel 7 ijiem ta' kura u žiedu għal Invirase 1000 mg darbtejn kuljum b'ritonavir 100 mg darbtejn kuljum fis-7 ijiem ta' wara, l-esponiment sistemiku għal saquinavir b'mod ġenerali avvicina jew qabeż il-firxa ta' valuri storiċi fi stat fiss bil-kors ta' dożaġġ standard ta' Invirase/ritonavir 1000 mg/100 mg bid tul il-jiem tal-istudju (ara Tabelli 9 u 8).

Tabella 9: Parametri PK medji (CV%) wara l-ġhoti ta' kors modifikat ta' Invirase/ritonavir lill-Pazjent infettati b'HIV-1 li Qatt ma Ħadu Kura Qabel li bdew kura b'Invirase/ritonavir

	<b>3</b> <b>500/100 mg</b> <b>(n=22)</b>	<b>4</b> <b>500/100 mg</b> <b>(n=21)</b>	<b>7</b> <b>500/100 mg</b> <b>(n=21)</b>	<b>10</b> <b>1000/100 mg</b> <b>(n=21)</b>	<b>14</b> <b>1000/100 mg</b> <b>(n=21)</b>
<b>AUC<sub>0-12</sub></b> <b>(ng*hr/ml)</b>	27100 (35.7)	20300 (39.9)	12600 (54.5)	34200 (48.4)	31100 (49.6)
<b>C<sub>max</sub></b> (ng/ml)	4030 (29.1)	2960 (40.2)	1960 (53.3)	5300 (36.0)	4860 (46.8)
<b>C<sub>12</sub></b> (ng/ml)	899 (64.9)	782 (62.4)	416 (98.5)	1220 (91.6)	1120 (80.9)

Studji in vitro wrew li saquinavir huwa sottostrat għall-glikoproteina P (P-gp).

**Effett tal-ikel:** Fi studju cross-over f' 22 pazjenti infetti b'HIV kkurati b'Invirase/ritonavir 1000 mg/100 mg darbtejn kuljum u li rċevew tliet doži konsekuttivi fi stat sajjem jew wara ikla b'ħafna xaħam u ħafna kalorji (46 g xaħam, 1,091 Kcal), il-valuri ta' l- $AUC_{0-12}$ ,  $C_{max}$  u  $C_{trough}$  ta' saquinavir fi stat sajjem kienu madwar 70 fil-mija inqas minn dawk ma' ikla b'ħafna xaħam. Il-pazjenti kollha minbarra wieħed laħqu valuri ta'  $C_{trough}$  ta' saquinavir 'l fuq mill-limitu terapewtiku (100 ng/ml) fi stat sajjem. Ma kienx hemm differenzi kliniċi sinifikanti fil-profil farmakokinetiku ta' ritonavir fi stat sajjem u wara l-ikel iżda  $C_{trough}$  ta' ritanovir (medja ġeometrika 245 vs. 348 ng/ml) kienet inqas fi stat sajjem meta mqabbel ma' l-ġhotja ma' ikla. Invirase/ritonavir għandu jingħata ma' l-ikel jew wara l-ikel.

**Distribuzzjoni fl-adulti:** Saquinavir jitqassam b'mod estensiv fit-tessuti. Il-medja tal-volum tad-distribuzzjoni fi stat fiss wara l-ġhotja ġol-vini ta' doża ta' 12 mg ta' saquinavir kienet ta' 700 l (CV 39 %). Intwera li saquinavir huwa bejn wieħed u ieħor 97 % magħqud mal-proteini tal-plażma sa 30 µg/ml. F'żewġ pazjenti li kienu qed jirċievu 600 mg ta' Invirase tlett darbtejn kuljum, il-koncentrazzjonijiet fil-fluwidu ċerebrospinali ta' saquinavir kienu negliġibbli meta mqabbla mal-koncentrazzjonijiet f'kampjuni parigħhom tal-plażma.

**Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni fl-adulti:** Studji in vitro li użaw mikrosomi tal-fwied uman urew li l-metaboliżmu ta' saquinavir huwa medjat miċ-ċitokromju P450 permezz ta' l-iżosima speċifika, CYP3A4, responsabbli għal aktar minn 90 % tal-metaboliżmu fil-fwied. Ibbażat fuq studji in vitro, saquinavir huwa metabolizzat malajr għal sustanzi inattivi tat-tip mono- u di-hydroxylated. Fi studju mass balance bl-użu ta' 600 mg ta' <sup>14</sup>C-saquinavir (n = 8), 88 % u 1 % tar-radjuattività mogħtija mill-ħalq, kienet irkuprata fl-ippurgar u fl-awrina, rispettivament, sa 4 ijiem mill-ġhotja tad-doża. F'erba' soġġetti oħra li ngħataw 10.5 mg ta' <sup>14</sup>C-saquinavir ġol-vina 81 % u 3 % tar-radjuattività mogħtija ġol-



vina kienet irkuprata fl-ippurjar u fl-awrina, rispettivament, sa 4 ijiem mill-ghotja tad-doza. 13 % ta' saquinavir li kien jicċirkola fil-plażma kien preżenti bhala mediċina mhux mibdula, wara l-ghotja mill-halq u l-bqija bhala metaboli. Wara ghotja gol-vini, 66 % ta' saquinavir li kien jicċirkola kien preżenti bhala mediċina mhux mibdula u l-bqija bhala metaboli, li jissuġġerixxi li saquinavir jghaddi minn metabolizmu first pass estensiv. Esperimenti *in vitro* wrew li l-metabolizmu fil-fwied ta' saquinavir isir saturabbli f'konċentrazzjonijiet ta' 'l fuq minn 2 µg/ml.

It-tneħħija sistematika ta' saquinavir kienet għolja, 1.14 l/h/kg (CV ta' 12 %), f'it aktar miċ-ċirkolazzjoni tal-plażma fil-fwied, u kostanti wara l-ghotja ta' dozi gol-vini ta' 6, 36 u 72 mg. Il-hin ta' residenza medja ta' saquinavir kien ta' 7 sigħat (n = 8).

### **Popolazzjonijiet speċjali**

**Effett tas-sess wara kura b'Invirase/ritonavir:** Kienet osservata differenza fis-sess, bin-nisa juru espożizzjoni ta' saquinavir għola mill-irġiel (AUC b' medja ta' 56 % għola u  $C_{max}$  b' medja ta' 26 % għola) fl-istudju ta' bijoekwivalenza li qabel pilloli miksija b'rita ta' Invirase 500 mg ma' kapsoli iebes ta' Invirase 200 mg, it-tnejn f'taħlita ma' ritonavir. Ma kienx hemm evidenza li eta' u piż tal-ġisem jispjegaw id-differenza fis-sess f'dan l-istudju. Tagħrif limitat minn studji kliniċi kontrollati b'kors ta' dożagġ approvat ma jindikawx differenza maġġuri fil-profil tal-effikaċja u s-sikurtà bejn rġiel u nisa.

**Pazjenti b'indeboliment tal-fwied:** L-effett ta' indeboliment tal-fwied fuq il-farmakokinetika fi stat fiss ta' saquinavir/ritonavir (1000 mg/100 mg darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata) kien investigat f'7 pazjenti infettati bl-HIV b'indeboliment moderat tal-fwied (Child Pugh Grad B punteġġ 7 sa 9). L-istudju kien jinkludi grupp ta' kontroll li kien jikkonsisti minn 7 pazjenti infettati bl-HIV b'funzjoni tal-fwied normali mqabbla mal-pazjenti b'indeboliment tal-fwied għall-età, sess, piż u l-użu tat-tabakk. Il-valuri medja (koeffiċjent % ta' varjazzjoni fil-parentesi) ta' l-AUC<sub>0-12</sub> u  $C_{max}$  għal saquinavir kienu 24.3 (102%) µg·hr/ml u 3.6 (83%) µg/ml, rispettivament, għall-pazjenti infettati bl-HIV b'indeboliment moderat tal-fwied. Il-valuri li jikkorrispondu fil-grupp ta' kontroll kienu 28.5 (71%) µg·hr/ml u 4.3 (68%) µg/ml. Il-proporzjon tal-medja ġeometrika (proporzjon ta' parametri farmakokinetiċi f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ma' pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali) (intervall ta' konfidenza ta' 90%) kien ta' 0.7 (0.3 sa 1.6) kemm għall-AUC<sub>0-12</sub> kif ukoll għal  $C_{max}$ , li tissuggerixxi tnaqqis ta' madwar 30% fl-esponiment farmakokinetiku f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied. Ir-riżultati huma bbażati fuq konċentrazzjonijiet totali (marbuta mal-proteini u mhux marbuta mal-proteini). Konċentrazzjonijiet tas-sustanza mhux marbuta fi stat fiss ma kinux evalwati. Ibbażat fuq dejta limitata, jidher li aġġustament fid-dożagġ mhux iġġustifikat għall-pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied. Sorveljanza b'attenzjoni tas-sigurtà (inkluż sinjali ta' aritmija kardijaka) u tar-rispons virologiku hija rakkomandata minħabba varjabilità miżjuda ta' l-esponiment f'din il-popolazzjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

**Pazjenti pedjatriċi:** Tagħrif farmakokinetiku fi stat fiss huwa disponibbli minn pazjenti pedjatriċi infettati b'HIV mill-istudju NV20911. F'dan l-istudju, 5 pazjenti kienu fil-grupp ta' età ta' < sentejn u 13 kienu fil-grupp ta' bejn sentejn sa < 6 snin u rċevew 50 mg/kg saquinavir bid (mhux aktar minn 1000 mg bid) imsaħħa b'ritonavir b'3 mg/kg għall-pazjenti b'piż tal-ġisem li jvarja minn 5 sa <15 kg jew 2.5 mg/kg għall-pazjenti b'piż tal-ġisem li jvarja minn 15 sa 40 kg (mhux aktar minn 100 mg bid). Sittax minn 18-il tifel u tifla ma setgħux jibilgħu Invirase kapsuli iebesin u rċevew il-medikazzjoni billi nfethu il-kapsuli u l-kontenut ġie mħallat ma sustanzi differenti. Il-parametri farmakokinetiċi ta' espożizzjoni għall-“Grupp ta' Età Akbar” huma elenkati f'Tabella 10 taħt. Ir-riżultati tal-“Grupp ta' Età Żgħira” mhux murija għax id-dejta hija limitata minħabba d-daqs żgħir tal-grupp.

Tabella 10 Parametri farmakokinetiċi ta' saquinavir fi stat fiss f' pazjenti pedjatriċi infettati b' HIV

Studu	Grupp ta' Età (Snin)	N	Medja ± SD (%CV) tal-Parametri Farmakokinetiċi ta' Saquinavir *		
			AUC <sub>0-12h</sub> (ng•h/mL)	C <sub>trough</sub> (ng/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)
NV20911	sentejn sa < 6 snin	13	38000 ± 18100 (48%)	1860 ± 1060 (57%)	5570 ± 2780 (50%)

\* Il-parametri kollha normalizzati għal doża ta' 50 mg/kg

Esponimenti għal saquinavir fi stat fiss osservati fi provi pedjatriċi kienu sostanzjalment oġġla minn dejta storika fl-adulti fejn kienu osservati titwil ta' QTc u PR dipendenti mid-doża u l-esponiment (ara sezzjoni 4.4).

### 5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

**Tossiċità akuta u kronika:** Saquinavir kien ittolerat tajjeb fi studji dwar it-tossiċità akuta u kronika mill-halq, fi ġrieden, firien, klieb u marmoseti.

**Mutaġenesi:** Studji ta' mutaġeniċità u ġenotossiċità, bi jew bla attivazzjoni metabolika fejn xieraq, urew li saquinavir m'għandu l-ebda attività mutaġenika *in vitro* f'ċelluli tal-batterja (test ta' Ames) jew tal-mammali (test V79/HPRT tal-pulmun tal-ħamster Ċiniż). Saquinavir ma jinduċix ħsara lill-kromosomi *in vivo* fl-assay tal-mikronukleju tal-ġrieden jew *in vitro* fil-limfoċiti umani periferali tad-dem u ma jinduċix ħsara primarja fid-DNA *in vitro* fit-test ta' sintesi mhux iprogrammata tad-DNA.

**Karċinoġenesi:** Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' attività karċinoġenika wara l-ghotja ta' saquinavir mesylate għal 96 sa 104 ġimgħa lill-firien u ġrieden. L-espożizzjonijiet fil-plażma (valuri ta' l-AUC) fil-firien (doża massima ta' 1000 mg/kg/kuljum) u fil-ġrieden (doża massima ta' 2500 mg/kg/kuljum) kienu inqas mill-espożizzjonijiet mistennija fil-plażma miksuba fil-bniedem fid-doża klinika rakkomandata ta' Invirase imsaħħa b' ritonavir.

**Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva:** Il-fertilità u l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid ma kienux affettwati ueffetti embrijotossiċi / teratoġeniċi ma kienux osservati fil-firien jew fniek f' espożizzjonijiet fil-plażma inqas minn dawk li ntlahqu fil-bnedmin bid-doża klinikament irrakkomandata ta' Invirase imsaħħa b' ritonavir. Studji tad-distribuzzjoni f' dawn l-ispeċi wera li t-trasferiment ta' saquinavir mill-plaċenta huwa baxx (inqas minn 5 % tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma matern).

**Sigurtà farmakoloġika:** Waqt studji *in vitro*, l-ittraffikar fil-kanali kardijaċi tal-potassium umani (hERG) ikklonati kien impedit b' 75% f' konċentrazzjoni ta' 30 μM ta' saquinavir. Fi studji elettrofizjoloġiċi, saquinavir impedixxa l-kurrent tal-hERG b' IC<sub>50</sub> ta' 4.7 μM u impedixxa il-kurrent tal-kanali tal-Ca<sup>++</sup> tat-tip L b' IC<sub>50</sub> ta' 6.3 μM. Fi studju dwar distribuzzjoni mijokardijaka fil-far kienet osservata akkumulazzjoni ta' saquinavir ta' madwar darbtejn fil-qalb meta mqabbla mal-plażma wara għoti ta' saquinavir flimkien ma' ritonavir. Ir-rilevanza klinika ta' dawn ir-riżultati ta' qabel l-użu kliniku mhux magħrufa, madankollu fil-bniedem kienu osservati anormalitajiet fil-konduktività u r-ripolarizzazzjoni tal-qalb b' terapija mħallta ta' saquinavir u ritonavir (ara sezzjoni 4.4 u 5.1).

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

*Mili tal-pillola:*

Microcrystalline cellulose,  
Croscarmellose sodium,  
Povidone,  
Lactose (monohydrate),  
Magnesium stearate.

*Rita tal-pillola:*

Hypromellose,  
Titanium dioxide (E 171),  
Talc,  
Glycerol triacetate,  
Iron oxide isfar u aħmar (E172).

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni speċjali għall-ħażna.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Fliexken tal-plastika (HDPE) li fihom 120 pillola.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Il-Ġermanja

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/96/026/002

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 4 ta' Ottubru 1996  
Data tal-aħħar tiġdid: 04 ta' Ottubru 2006

## 10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

**ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHD FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (Ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETTJA' TAGHRIF**

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

**A. TIKKETTAR**



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA  
KLIEM GHAL FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Invirase 500 mg pilloli miksija b'rita  
Saquinavir

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 500mg ta' saquinavir bhala saquinavir mesilate.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll lattsosju (monohydrate) 38.5 mg, kulur (titanium dioxide E 171, iron oxide E 172) u sustanzi oħra. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

120 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għall-użu mll-halq  
Il-pilloli miksija b'rita għandhom jinbelghu sħaħ  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN  
MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

**7. TWISSIJA (IET) SPEĊJALI OħRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI  
MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK  
HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/96/026/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott medicinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

invirase 500 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D**

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**KLIEM GHAL FUQ IT-TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Invirase 500 mg pilloli miksija b'rita  
Saquinavir

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 500 mg ta' saquinavir bhala saquinavir mesilate.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll lactose (monohydrate) 38.5 mg, sustanzi koloranti (titanium dioxide E 171, iron oxide E 172) u kosittwenti oħra. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

120 pilloli miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali  
Il-pilloli miksija b'rita għandhom jinbelgħu shaħ  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

**7. TWISSIJA(I)ET SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/96/026/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott medicinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D**

Mhux applikabbli

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

Mhux applikabbli

Prodott medičinali li m'gradux awtorizzat

**B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Invirase 500 mg pilloli miksija b'rita Saquinavir

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett:**

1. X'inhu Invirase u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Invirase
3. Kif għandek tiehu Invirase
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Invirase
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhu Invirase u għalxiex jintuża**

Invirase fih is-sustanza attiva saquinavir li huwa sustanza antivirali. Huwa membru ta' klassi ta' prodotti mediċinali msejhin inibituri tal-protease. Huwa użat għall-kura ta' infezzjoni bil-vajrus uman li jikkawża immunodeficjenza (HIV).

Invirase huwa użat minn adulti infettati bl-HIV-1. Invirase huwa preskritt biex jintuża flimkien ma' ritonavir (Norvir) u mediċini antiretrovirali oħrajn.

#### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Invirase**

##### **Tihux Invirase jekk għandek:**

- allergija għal saquinavir, ritonavir jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (ara "Invirase fih lactose" aktar l-isfel f'din is-sezzjoni u "X'fih Invirase" f'Sezzjoni 6).
- kwalunkwe problema tal-qalb li tidher fuq elettrokardjogramm (ECG, irrekordjar elettriku tal-qalb) li stajt twelidt biha,
- rata li tħabbat il-qalb baxxa ħafna (bradikardija),
- qalb dgħajfa (insufficjenza tal-qalb)
- passat ta' ritmi tal-qalb mhux normali (arritmija)
- żbilanċ ta' melħ fid-demem tiegħek, speċjalment koncentrazzjonijiet baxxi ta' potassju fid-demem (ipokalinjja) li fil-preżent mhux ikkontrollat b'kura,
- problemi severi tal-fwied bħal suffejra, epatite jew insufficjenza tal-fwied - fejn żaqkek tintela bi fluwidu, tkun konfuż jew l-esofagu tiegħek (it-tubu li jmur minn halqek għall-istonku tiegħek) inixxi d-demem
- riċentement hadt il-mediċina rilpivirine għall-HIV.

Tihux Invirase jekk xi waħda minn ta' fuq tgħodd għalik. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tiehu Invirase.

### **Tihux Invirase jekk qed tiehu xi wahda mill-medicini li ġejjin:**

#### **Kwalunkwe medicina li tista' tbiddel it-taħbit ta' qalbek, bħal:**

- ċertu medicini kontra l-HIV bħal atazanavir, lopinavir, rilpivirine
- ċertu medicini tal-qalb - amiodarone, bepridil, disopyramide, dofetilide, flecainide, hydroquinidine, ibutilide, lidocaine, propafenone, quinidine, sotalol
- ċertu medicini għad-depressjoni - amitriptyline, imipramine, trazodone, maprotiline
- medicini għall-problemi ta' saħħa mentali severa oħra - bħal clozapine, haloperidol, mesoridazine, phenothiazines, sertindole, sultopride, thioridazine, ziprasidone
- ċertu medicini għall-infezzjonijiet bħal clarithromycin, dapsone, erythromycin, halofantrine, pentamidine, sparfloxacin
- ċertu medicini qawwija li jtaffu l-uġiġħ (narkotiċi) – bħal alfentanil, fentanyl, methadone
- medicini għal disfunzjoni erettili - sildenafil, vardenafil, tadalafil
- ċertu medicini li jistgħu jintużaw għal varjetà ta' affarijiet: cisapride, diphemanil, mizolastine, quinine, vincamine
- ċertu medicini li jintużaw biex jipprevjenu rifjut ta' organi ġodda wara operazzjoni ta' trapjant bħal tacrolimus
- ċertu medicini użati biex jitrattaw is-sintomi ta' Iperplasja Benija tal-Prostata (zieda fid-daqs tal-prostata) bħal alfuzosin
- ċertu medicini użati b' mod komuni għal sintomi ta' allergija bħal terfenadine u astemizole
- ċertu medicini għal problemi tas-saħħa mentali severi bħal pimozide
- ċertu medicini (l-hekk imsejha inibituri ta' tyrosine kinase) użati biex jitrattaw tipi differenti ta' kanċer bħal dasatinib u sunitinib.

Kull wahda minn dawn il-medicini oħrajn:

- ergot alkaloids għall-attakki ta' emikranja
- triazolam u midazolam (mehud mill-ħalq) - biex jgħinuk torqod jew għall-ansjetà,
- rifampicin - biex jipprevjeni jew jikkura t-tuberkulozi
- simvastatin u lovastatin - biex ibaxxu l-kolesterol fid-demm
- quetiapine - użat biex jikkura l-iskizofrenja, disturb bipolari u disturb depressiv maġġuri
- lurasidone – użat biex jitratta l-iskizofrenja

Tihux Invirase ma' xi medicina oħra qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek. Il-medicini elenkati hawn fuq jistgħu jikkawżaw effetti sekondarji serji jekk teħodhom flimkien ma' Invirase.

Tihux Invirase jekk xi wahda minn ta' fuq tgħodd għalik. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Invirase.

### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Għandek tkun taf li Invirase/ritonavir mhuwiex kura għall-infezzjoni ta' l-HIV u li int tista' tkompli tiżviluppa infezzjonijiet jew mard iehor assoċjat mal-marda ta' l-HIV. Għalhekk int għandek tibqa' taħt il-kura tat-tabib tiegħek waqt li qed tiehu Invirase/ritonavir.

Fil-preżent, hemm biss informazzjoni limitata dwar l-użu ta' Invirase/ritonavir fi tfal u f'adulti b'età 'l fuq minn 60 sena.

### **Ritmi tal-qalb mhux normali (arritmiji):**

Invirase jista' jbidel il-mod kif thabbat il-qalb tiegħek – dan jista' jkun ta' periklu. Dan jista' tigrigi speċjalment jekk inti mara jew anzjan/a.

- Jekk qed tiehu xi medicina li tnaqqas il-livelli tal-potassju fid-demm tiegħek kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Invirase.
- **Jekk ikollok palpitazzjonijiet jew taħbit irregolari tal-qalb waqt il-kura, kellem lit-tabib tiegħek immedjament.** It-tabib tiegħek għandu mnejn ikun jixtieq jagħmel ECG biex jicċekkja it-taħbit ta' qalbek.

## Kundizzjonijiet oħra

Hemm ċertu kundizzjonijiet li jista' jkollok, jew li kellek, li jeħtieġu kura speċjali qabel jew waqt li qed tieħu Invirase/ritonavir. Għalhekk, qabel tieħu din il-medicina, suppost tkun għidt lit-tabib tiegħek jekk tbat minn dijarea, jew jekk għandek allergiji (ara Sezzjoni 4) jew intolleranza għal xi żokkrijiet (ara sezzjoni "Invirase fih lactose").

Marda tal-kliewi: Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek passat mediku ta' mard tal-kliewi.

Marda tal-fwied: Jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek passat mediku ta' mard tal-fwied. Pazjenti b'epatite kronika B jew C u qed jiġu kkurati b'sustanzi antiretrovirali huma f'riskju akbar għal effetti avversi serji u potenzjalment fatali tal-fwied u jista' jkollhom b'żonn testijiet tad-demem għall-kontroll tal-funzjoni tal-fwied.

Infezzjoni: F'xi pazjenti b'infezzjoni ta' l-HIV avanzata (AIDS) u passat ta' infezzjonijiet opportunistiċi, sinjali u sintomi minn infezzjonijiet minn qabel jistgħu jseħħu hekk kif tinbeda kura kontra l-HIV. Huwa maħsub li dawn is-sintomi jseħħu minhabba titjib fir-rispons immunitarju tal-ġisem, li jagħtati possibiltà lill-ġisem li jiġġielel infezzjonijiet li setgħa kien hemm mingħajr sintomi ovvj. Jekk tinnota xi sintomi ta' infezzjoni jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek immedjament (ara Sessjoni 4).

Flimkien mal-infezzjonijiet opportunistiċi, disturbi awtoimmuni (kundizzjoni li sseħħ meta s-sistema immuni tattakka tessuti b'saħħtu tal-ġisem) jistgħu jseħħu wkoll wara li tibda tieħu medicini għall-kura tal-infezzjoni tiegħek bl-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħħu hafna xhur wara l-bidu tal-kura. Jekk tinnota kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal dgħufija fil-muskoli, dgħufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li tinfirex 'il fuq lejn il-tronk tal-ġisem, palpitazzjonijiet, roġħda jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek immedjament biex tfittex il-kura meħtieġa.

Problemi fl-għadam: Xi pazjenti li qed jieħdu terapija antiretrovirali kombinata jistgħu jiżviluppaw marda ta' l-għadam msejja osteonekrozi (mewt tat-tessut ta' l-għadam ikkawżat minn telf tal-provvista tad-demem lill-għadam). It-tul tat-terapija antiretrovirali kombinata, użu ta' kortikosteroidi, konsum ta' l-alkohol, immunosoppressjoni severa, indiċi tal-massa tal-ġisem għola, fost oħrajn, jistgħu jkunu wħud mill-hafna fatturi ta' riskju għall-iżvilupp tal-marda. Sinjali ta' osteonekrozi huma eghbusijja tal-ġogi, wegħat u uġiġħ (speċjalment fil-ġenbejn, irkoppa u spalla) u diffikultà fil-moviment. Jekk tinnota xi wħud minn dawn is-sintomi jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek.

## Medicini oħra u Invirase

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, hađt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicini oħra.

Invirase/ritonavir *jista' jittiehed* ma' numru ta' medicini oħrajn li huma użati ta' sikwit f'infezzjoni ta' l-HIV.

Hemm xi medicini oħrajn li ma għandhomx jittieħdu ma' Invirase/ritonavir (ara sessjoni "Tihux Invirase jekk qed tieħu xi wahda mill-medicini li ġejjin" fuq). Hemm ukoll xi medicini li *għandhom b'żonn tnaqqis fid-dożagġ* ta' dik il-medicina jew ta' Invirase jew ritonavir (ara sezzjoni "Medicini li jista' jkollhom interazzjoni ma' saquinavir jew ritonavir" isfel). Staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal aktar informazzjoni dwar it-teħid ta' Invirase/ritonavir ma' medicini oħrajn.

Medicini li jista' jkollhom interazzjoni ma' saquinavir jew ritonavir jinkludu:

- medicini oħra għall-HIV - bħal nelfinavir, indinavir, nevirapine, delavirdine, efavirenz, maraviroc, cobicistat
- xi medicini b'effett fuq is-sistema immunitarja - bħal ciclosporin, sirolimus (rapamycin), tacrolimus
- diversi steroidi - bħal dexamethasone, ethinyl estradiol, fluticasone
- xi medicini għall-qalb - bħal imblokkaturi tal-kanali tal-kalcju, quinidine, digoxin
- medicini użati biex ibaxxu l-kolesterol fid-demem - bħal statins
- medicini kontra l-moffa - ketoconazole, itraconazole, fluconazole, miconazole



- antikonvulsivi - bħal phenobarbital, phenytoin, carbamazepine
- aġenti sedattivi - bħal midazolam mogħti permezz ta' injezzjoni
- xi antibijotiċi - bħal quinupristin/dalfopristin, rifabutin, fusidic acid
- mediċini biex jikkuraw id-depressjoni - bħal nefazodone, antidepressanti triciklici
- mediċini kontra l-koagulazzjoni - warfarin
- preparazzjonijiet mill-ħxejjex li fihom St. John's Wort jew kapsuli tat-tewm
- xi mediċini li jikkuraw mard relatat mal-aċidu fl-istonku - bħal omeprazole jew inibituri oħra tal-proton pump.
- mediċini użati biex jikkuraw azzma jew mard iehor fis-sider bħal Marda Kronika Ostruttiva tal-Pulmun (COPD) bħal salmeterol
- mediċini għal gotta, bħal colchicine
- mediċini użati biex jikkuraw pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun (marda magħrufa bhala pressjoni arterjali pulmonari għolja) bħal bosentan.

Għalhekk m'għandekx tieħu Invirase/ritonavir ma' mediċini oħrajn mingħajr il-kunsens tat-tabib tiegħek.

Jekk qed tieħu kontraċettiv mill-ħalq biex tevita tqala, għandek tuża kontraċettiv iehor jew ta' tip differenti għax ritonavir jista' jnaqqas l-effettività ta' kontraċettivi mill-ħalq

### **Invirase ma' ikel u xorb**

Invirase għandu jittiehed flimkien ma' ritonavir u mal-ikel jew wara l-ikel.

### **Tqala u treddiġh**

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu xi mediċina. Għarraf lit-tabib tiegħek jekk inti tqila jew jekk qed tippjana li jkollok tarbija. Din il-mediċina għandha tittiehed waqt it-tqala biss wara konsultazzjoni mat-tabib tiegħek.

It-treddiġh *mhuwiex rakkomandat* f' nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tghaddi għat-tarbija mill-ħalib tas-sider.

Jekk qed tredda', jew qed tahseb biex tredda', *għandek tiddiskuti dan* mat-tabib tiegħek *minnufih*.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Invirase ma għiex studjat għall-effetti tiegħu fuq l-abilità tiegħek li ssuq karozza jew thaddem magni. Izda, sturdament, għeja u indeboliment fil-vista għew irrapurtati waqt kura b'Invirase. M'għandekx issuq jew thaddem magni jekk ikollok dawn is-sintomi.

### **Invirase fih lactose**

Kull pillola miksija b'rita fiha 38.5mg lactose (monohydrate). Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkrijiet, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu din il-mediċina.

## **3. Kif għandek tieħu Invirase**

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. Invirase huwa disponibbli bhala pillola miksija b'rita ta' 500 mg. It-tabib tiegħek se jippreskrivilek Invirase flimkien ma' ritonavir (Norvir) u mediċini għall-HIV oħrajn.

### **Kif għandek tieħu**

- Ħu Invirase fl-istess ħin li tieħu l-kapsula ta' ritonavir (Norvir) teigħek.
- Ħu l-pilloli miksija b'rita ta' Invirase mal-ikel jew wara l-ikel.
- Iblaghahom shaħ mal-ilma.

## Kemm għandek tiehu

### Doża standard

- Hu żewġ pilloli miksija b'rita ta' Invirase 500 mg darbtejn kuljum.
- Hu kapsula waħda ta' ritonavir(Norvir) 100 mg darbtejn kuljum.

### Jekk din hija l-ewwel mediċina għall-HIV tiegħek jew l-ewwel darba li qed tiehu ritonavir (Norvir)

Fl-ewwel ġimgħa għandek tiehu doża aktar baxxa ta' Invirase.

Ġimgħa 1:

- Hu pillola waħda miksija b'rita ta' Invirase 500 darbtejn kuljum .
- Hu kapsula waħda ta' ritonavir (Norvir) 100 mg darbtejn kuljum.

Ġimgħa 2 'l quddiem:

- Kompli bid-doża standard.

### Jekk tiehu Invirase aktar milli support

Jekk inti hadt Indinavir/ritonavir aktar mid-doża preskritta, għandek tkellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

### Jekk tinsa tiehu Invirase

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu. Jekk tinsa tiehu doża waħda, hu din id-doża hekk kif tiftakar, ma' fit ikel. Wara kompli bl-iskeda regolari kif preskritta. Tbidil id-doża preskritta minn rajk.

### Jekk tiegħaf tiehu Invirase

Kompli hu din il-mediċina sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek mod ieħor.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

## 4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Waqt terapija tal-HIV jista' jkun hemm zieda fil-piż u fil-livelli tal-lipidi u tal-glucose fid-dem. Dan huwa parzjalment marbut mar-restawr tas-saħħa u tal-istil tal-hajja, u fil-każ tal-lipidi fid-dem xi kultant mal-mediċini tal-HIV mfushom. It-tabib tiegħek se jittestja għal dawn il-bidliet.

Meta tkun qed tikkura infezzjoni tal-HIV mhux dejjem possibbli li tiddistingwi bejn l-effetti mhux mixtieqa kkawżati minn Invirase jew minn xi mediċini oħrajn li int tiehu fl-istess ħin jew il-kumplikazzjonijiet ta' l-infezzjoni. Għal dawn ir-raġunijiet huwa importanti ħafna li tgharraf lit-tabib tiegħek b'xi bidla fil-kundizzjoni tiegħek.

L-aktar effetti sekondarji irrappurtati b'frekwenza (*f'aktar minn għaxra f'kull mitt persuna*) ta' saquinavir meħud flimkien ma' ritonavir, jikkonċernaw il-kanal gastrointestinali, b'dardir, dijareja, gheja, remettar, gass u uġiġ ta' żaqq bħala l-aktar komuni. Bidla fil-markaturi tal-laboratorju (e.ż., testijiet tad-dem jew tal-awrina) ukoll ġew irrappurtati b'mod komuni ħafna.

Effetti sekondarji oħra irrappurtati (*f'aktar minn wieħed kull mija iżda f'inqas minn wieħed f'kull għaxar persuni*) li jistgħu jseħħu huma: raxx, ħakk, ekżema u ġilda xotta, jaqgħa x-xaħar, ħalq xott, uġiġ ta' ras, newropatija periferali (disturbi tan-nervaturi fis-saqajn u fl-idejn li jistgħu jiehdu forma ta' tneħħim, tingis bħal labar, uġiġ qisu hruq jew li jġri mal-ġisem), dgħjufija, sturdament, problemi ta' libido, tibdil fit-togħma, ulċeri fil-ħalq, xufftejn xotti, skomdu addominali, indigestjoni, telf ta' piż, stitikezza, zjieda fl-aptit, spażmi tal-muskoli, u qtugħ ta' nifs.

Effetti sekondarji oħra, irrappurtati b'mod inqas frekwenti (*f'aktar minn wiehed kull elf persuna iżda f'inqas minn wiehed f'kull mitt persuna*) jinkludu: tnaqqis fl-aptit, disturbi fil-vista, infjammazzjoni tal-fwied, eċċessjonijiet, reazzjonijiet allergiċi, infafet, nġhas, funzjoni mhux normali tal-kliewi, infjammazzjoni tal-frixa, il-ġilda jew l-abjad tal-ġhajnejn jisfaru ikkawżat minn problemi fil-fwied u sindrome ta' Steven Johnson (marda serja b'infafet fil-ġilda, ġhajnejn, haġq u ġenitali).

F'pazjenti b'emofilja tat-tip A u B, kien hemm rapporti ta' zjieda ta' fsad ta' demm waqt li qed jiġi din il-kura jew xi inibitur tal-protease ieħor. Jekk dan jiġri lilek, għandek tiegħu parir tat-tabib tiegħek immedjament.

Kien hemm rapporti ta' uġiġh fil-muskoli, uġiġh mal-mess jew dgħjufija, speċjalment b'terapija antiretrovirali kkombinata li tinkludi inibituri tal-protease u analogi tan-nucleoside. F'okkażjonijiet rari dan il-mard tal-muskoli kien serju (rhabdomyolysis).

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Invirase**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi (JIS) li tidher fuq il-flixxkun u l-kartuna. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Invirase m'għandux bżonn kundizzjonijiet speċjali tal-ħażna.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Invirase**

- Is-sustanza attiva hi saquinavir. Pillola waħda miksija b'rita ta' Invirase fiha 500 mg ta' saquinavir bħala saquinavir mesilate.
- Is-sustanzi l-oħra (eċċipjenti) huma microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, povidone, 38.5 mg lattosju (monohydrate), magnesium stearate, hypromellose, titanium dioxide (E171), talc, glycerol triacetate, iron oxide isfar (E172) u iron oxide aħmar (E172) (ara sezzjoni 2 "Invirase fih lactose").

### **Kif jidher Invirase u l-kontenut tal-pakkett**

Invirase 500 mg, pilloli miksija b'rita huma pilloli oranġju ċar għal oranġju fil-gris jew fil-kannella, ta' forma ovali, b'marka "SQV 500" fuq naħa waħda u 'ROCHE' fuq in-naħa l-oħra. Flixxkun tal-plastik (HDPE) fih 120 pillola.

## Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Il-Ġermanja

### Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

#### **Ελλάδα**

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

#### **España**

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

#### **France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

#### **Hrvatska**

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

#### **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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κόσπος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini.