

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

INVIRASE 500 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg sakvinavirja v obliki sakvinavirjevega mesilata.

Pomožne snovi z znanim učinkom: laktoza monohidrat: 38,5 mg.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Svetlo oranžne do sivkaste ali rjavkasto oranžne filmsko obložene tablete, ovalne cilindrično bikonveksne oblike z oznako SOV 500 na eni strani in ROCHE na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Invirase je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov, okuženih s HIV-1. Zdravilo Invirase se sme dajati samo v kombinaciji z ritonavirjem in drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 4.2).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje z zdravilom Invirase naj uvede zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju okužbe s HIV.

V kombinaciji z ritonavirjem

Priporočeni odmerek zdravila Invirase je 1000 mg (2 x 500 mg filmsko obložene tablete) dvakrat na dan s 100 mg ritonavirja dvakrat na dan v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi učinkovinami. Priporočeni začetni odmerek zdravila Invirase/ritonavirja za zdravljenje bolnikov, ki predhodno niso bili zdravljeni, je 500 mg zdravila Invirase (1 x 500-mg filmsko obložena tableta) dvakrat na dan z ritonavirjem 100 mg dvakrat na dan v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili prvih 7 dni zdravljenja. Po 7 dneh je priporočeni odmerek zdravila Invirase 1000 mg dvakrat na dan s 100 mg ritonavirja dvakrat na dan v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Bolniki, ki zamenjajo zdravljenje in takoj, brez obdobja izpiranja, preidejo z zdravljenja z drugim zaviralcem proteaze v kombinaciji z ritonavirjem ali z nenukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze, razen rilpivirina (glejte poglavje 4.5), bi morali začeti in nadaljevati z zdravilom Invirase v standardnem priporočenem odmerku 1000 mg dvakrat na dan z ritonavirjem 100 mg dvakrat na dan.

Ledvična okvara:

bolnikom z blago do zmerno ledvično okvaro odmerkov ni treba prilagajati. Previdnost je potrebna pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (glejte poglavje 4.4).

Jetrna okvara:

bolnikom, okuženim s HIV, in z blago jetrno okvaro odmerkov ni treba prilagajati. Na osnovi omejenih podatkov se zdi, da prilagajanje odmerkov pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro, ni utemeljeno. Pri tej populaciji se zaradi povečane variabilnosti izpostavljenosti priporoča natančno spremljanje varnosti (vključno z znaki srčne aritmije) in virološkega odziva. Pri bolnikih z dekompenzirano boleznijo jeter je uporaba zdravila Invirase/ritonavirja kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pediatrična populacija:

varnost in delovanje sakvinavirja s podporno terapijo z ritonavirjem pri bolnikih, okuženih s HIV, starih manj kot 2 leti, nista bili dokazani. Priporočil za odmerjanje pri pediatričnih bolnikih, starih ≥ 2 leti, ki bi omogočilo, da bi bili obe zdravili učinkoviti in pod pragom tveganja za podaljšanje intervala QT in PR, niso mogli določiti.

Odrasli, starejši od 60 let:

izkušnje z zdravilom Invirase pri odraslih, starejših od 60 let, so omejene.

Način uporabe

Filmsko obložene tablete Invirase je treba pogoltniti cele in jih jemati ob istem času kot ritonavir skupaj s hrano ali po njej (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Invirase je kontraindicirano pri bolnikih s:

- preobčutljivostjo na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- dekompenzacijsko ledvično boleznijo (glejte poglavje 4.4),
- **prirojenim ali dokumentirano pridobljenim podaljšanjem intervala QT,**
- **motnjami elektrolitov, še zlasti pri nezdravljeni hipokaliemiji,**
- **klinično relevantno bradikardijo,**
- **klinično relevantnim srčnim popuščanjem z zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata,**
- **anamnezo simptomatske aritmije,**
- sočasno terapijo s katerim od naslednjih zdravil, ki lahko medsebojno delujejo in povzročijo potencialno življenjsko ogrožajoče neželene učinke, (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 4.8):
 - **zdravila, ki podaljšajo interval QT in/ali PR (glejte poglavji 4.4 in 4.5),**
 - midazolam, dan peroralno (za previdnost pri parenteralnih oblikah midazolama glejte poglavje 4.5), triazolam (možnost nastanka podaljšane ali povečane sedacije, respiratorne depresije),
 - simvastatin in lovastatin (povečano tveganje za miopatijo vključno z rabdomiolizo),
 - ergot alkaloidi (npr. ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin in metilergonovin) (možnost akutne ergot toksičnosti),
 - rifampicin (tveganje za hudo hepatocelularno toksičnost) (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 4.8),
 - kvetiapin (tveganje za nastop kome, glejte poglavje 4.5),
 - lurasidon (možnost nastanka resnih in/ali življenjsko ogrožajočih reakcij, glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opombe ob uvajanju zdravljenja z zdravilom Invirase: zdravila Invirase se ne sme dajati kot edini zaviralec proteaze. Zdravilo Invirase smemo dajati samo v kombinaciji z ritonavirjem (glejte poglavje 4.2). Zdravila Invirase ni priporočljivo uporabljati v kombinaciji s kobicistatom, ker priporočila za odmerjanje za to kombinacijo niso določena.

Bolnike je treba obvestiti, da sakvinavir ni zdravilo za ozdravitev okužbe s HIV in da lahko še vedno zbolijo za obolenji, povezanimi z napredovalo okužbo s HIV, vključno z oportunističnimi okužbami.

Bolnikom je treba tudi povedati, da lahko izkusijo neželene učinke, povezane s sočasnim dajanjem drugih zdravil.

Nepravilnosti srčnega prevajanja in repolarizacije:

pri zdravih prostovoljcih, ki so prejeli zdravilo Invirase s podporno terapijo z ritonavirjem, so opazili od odmerka odvisna podaljšanja intervalov QT in PR (glejte poglavje 5.1). **Sočasna uporaba zdravila Invirase s podporno terapijo z ritonavirjem z drugimi zdravili, ki podaljšujejo interval QT in/ali PR, je zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).**

Ker se z zvišanjem koncentracij sakvinavirja podaljšata tudi intervala QT in PR, se priporočenega odmerka zdravila Invirase s podporno terapijo z ritonavirjem ne sme preseči. Zdravilo Invirase v odmerku 2000 mg enkrat na dan s podporno terapijo z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan ni bilo proučevano glede na tveganje za podaljšanje QT intervala in se zato ne priporoča. Druga zdravila, za katera je znano, da zvišajo plazemske koncentracije zdravila Invirase s podporno terapijo z ritonavirjem, pa je treba uporabljati previdno.

Ženske in starejši bolniki so lahko bolj občutljivi na z zdravilom povezane učinke na interval QT in/ali PR.

• **Klinična obravnava:**

pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, za katera je znano, da povečajo izpostavljenost sakvinavirju, je treba po uvedbi zdravljenja razmisliti o izvedbi osnovnega in nadaljevalnih elektrokardiogramov (glejte poglavje 4.5). Če se pojavijo znaki in simptomi, ki nakazujejo srčno aritmijo, je treba EKG nenehno kontrolirati. Zdravljenje z zdravilom Invirase s podporno terapijo z ritonavirjem je treba prekiniti, če se pokažejo aritmije ali če se pojavi podaljšanje intervala QT ali PR.

Bolniki, ki začnejo zdravljenje z zdravilom Invirase s podporno terapijo z ritonavirjem:

- pred začetkom zdravljenja je treba pri vseh bolnikih napraviti EKG: bolniki z intervalom QT > 450 msec ne smejo jemati zdravila Invirase s podporno terapijo z ritonavirjem. Pri bolnikih z intervalom QT < 450 msec se priporoča EKG med zdravljenjem.
- bolniki z začetnim intervalom QT < 450 msec, ki predhodno niso bili zdravljeni, začnejo s 500 mg zdravila Invirase s 100 mg ritonavirja dvakrat na dan prvih 7 dni, ki mu po 7 dneh sledi 1000 mg zdravila Invirase s 100 mg ritonavirja dvakrat na dan; po približno 10 dneh zdravljenja je priporočljivo napraviti EKG.
- Bolniki, ki imajo kasnejšo porast intervala QT na > 480 msec ali podaljšanje intervala QT za > 20 msec od stanja pred zdravljenjem, morajo zdravljenje z zdravilom Invirase s podporno terapijo z ritonavirjem prekiniti.

Bolniki, ki so z zdravilom Invirase s podporno terapijo z ritonavirjem stabilni in potrebujejo sočasno zdravljenje z zdravilom, ki potencialno poveča izpostavljenost sakvinavirju, ali bolniki z zdravilom, ki potencialno poveča izpostavljenost sakvinavirju in potrebujejo sočasno zdravljenje z zdravilom Invirase s podporno terapijo z ritonavirjem, kjer ni na voljo drugo zdravljenje in korist pretehta tveganje:

- pred uvedbo sočasne terapije je treba napraviti EKG: bolniki z intervalom QT > 450 msec ne smejo začeti s sočasno terapijo (glejte poglavje 4.5);
- pri bolnikih z začetnim intervalom QT < 450 msec se priporoča EKG med zdravljenjem. Pri bolnikih, ki imajo po začetku sočasnega zdravljenja porast intervala QT na > 480 msec ali povečanje intervala QT za > 20 msec, morajo zdravniki po najboljši klinični presoji prekiniti zdravljenje z zdravilom Invirase s podporno terapijo z ritonavirjem ali sočasno zdravljenje ali oboje.

• **Pomembne informacije za bolnika:**

Predpisovalci morajo zagotoviti, da so bolniki popolnoma obveščeni glede naslednjih informacij o nepravilnosti srčnega prevajanja in repolarizacije:

- bolnike, ki začnejo zdravljenje z zdravilom Invirase s podporno terapijo z ritonavirjem, je treba opozoriti na aritmogeno tveganje, povezano s podaljšanjem intervala QT in PR in jim naročiti, da svojemu zdravniku poročajo kakršne koli znake in simptome, ki kažejo na sum srčne aritmije (npr. palpitacije v prsnem košu, sinkopa, presinkopa);
- zdravniki morajo povprašati o znanih družinskih anamnezah nenadne smrti v mladih letih, ker lahko to nakazuje na prirojeno podaljšanje intervala QT;
- bolnikom je treba dati navodila, kako pomembno je, da priporočenega odmerka ne prekoračijo;
- vsakega bolnika (ali bolnikovega negovalca) je treba spomniti, da preberejo Navodila za uporabo, ki so priložena v pakiranju zdravila Invirase.

Bolezni jeter: varnosti in učinkovitosti sakvinavirja/ritonavirja pri bolnikih z obstoječimi značilnimi motnjami jetrnega delovanja niso raziskali, zato se mora sakvinavir/ritonavir pri tej populaciji bolnikov uporabljati previdno. Zdravilo Invirase/ritonavir je kontraindicirano pri bolnikih z dekompenzacijsko ledvično boleznijo (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem, obstaja zvečano tveganje za hude in potencialno smrtno jetrne neželene učinke. Pri sočasnem protiretrovirusnem zdravljenju pri bolnikih s hepatitisom B ali C, prosimo, glejte tudi ustrezne podatke o teh zdravilih.

Bolniki s predhodnimi obolenji jeter, vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom, imajo med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem povečano pogostnost nepravilnosti delovanja jeter in jih je zato treba spremljati v skladu s standardnimi postopki. Če se jetrna bolezen pri teh bolnikih poslabša, je treba razmisliti o prekinitvi ali ukinitvi zdravljenja.

Na osnovi omejenih podatkov se zdi, da prilagajanje odmerkov pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro ni utemeljeno. Pri tej populaciji se zaradi povečane variabilnosti izpostavljenosti priporoča natančno spremljanje varnosti (vključno z znaki srčne aritmije) in virološkega odziva (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Pri bolnikih s prej obstoječim hepatitisom B ali C, cirozo ali drugimi prej obstoječimi anomalijami jeter so poročali o poslabšanju kroničnih motenj delovanja jeter, vključno s portalno hipertenzijo.

Ledvična okvara: ledvični očistek predstavlja le manjši del poti izločanja, poglavitna pot presnove in izločanja za sakvinavir poteka prek jeter. Pri bolnikih z okvaro ledvic zato prilagajanje začetnega odmerka ni potrebno. Vendar pa bolnikov s hudo okvaro ledvic niso proučevali, zato je pri predpisovanju sakvinavirja/ritonavirja pri tej populaciji potrebna previdnost.

Bolniki s kronično diarejo ali malabsorpcijo: za bolnike s kronično diarejo ali malabsorpcijo so na voljo le omejeni podatki o varnosti in učinkovitosti sakvinavirja brez podporne terapije, za sakvinavir s podporno terapijo pa podatkov ni. Ni znano, ali bi bolniki s takimi stanji lahko prejeli količine sakvinavirja, ki so pod terapevtskimi koncentracijami.

Pediatrična populacija: varnost in delovanje sakvinavirja s podporno terapijo z ritonavirjem pri bolnikih, okuženih s HIV, starih manj kot 2 leti, nista bili dokazani. Priporočil za odmerjanje pri pediatričnih bolnikih, starih ≥ 2 leti, ki bi omogočilo, da bi bili obe zdravili učinkoviti in pod pragom tveganja za podaljšanje intervala QT in PR, niso mogli določiti. Zato uporaba pri tej populaciji ni priporočljiva.

Odrasli, starejši od 60 let: izkušnje z zdravilom Invirase pri odraslih, starejših od 60 let, so omejene. Starejši bolniki so lahko bolj dovzetni za zdravila z učinki na interval QT in/ali PR.

Intoleranca za laktozo: Invirase 500 mg filmsko obložene tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Bolniki s hemofilijo: pri bolnikih s hemofilijo tipa A in B, zdravljenih z zaviralci proteaz, so poročali o povečanih krvavitvah, vključno s spontanimi kožnimi hematomi in hemartrozami. Nekaterim bolnikom so dajali dodaten faktor VIII. Pri več kot polovici poročenih primerov so z zdravljenjem z zaviralci proteaz nadaljevali ali ga ponovno uvedli, če je bilo zdravljenje prekinjeno. Vzročno razmerje je bilo verjetno, čeprav mehanizem delovanja ni bil pojasnjen. Bolnike s hemofilijo je zato treba opozoriti na možnost povečane krvavitve.

Telesna masa in presnovni parametri: med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko pojavijo povečana telesna masa in zvišane ravni lipidov in glukoze v krvi. Take spremembe so lahko deloma povezane z nadzorom bolezni in življenjskim slogom. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi za učinek zdravljenja, medtem ko za pridobivanje telesne mase ni trdnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za spremljanje lipidov in glukoze v krvi se lahko sklicujemo na uveljavljene smernice za zdravljenje HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati, kot je klinično ustrezno.

Osteonekroza: čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART – combination antiretroviral therapy) ali obojim. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

Sindrom imunske reaktivacije: pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART) nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis carinii* povzročena pljučnica. Kakršne koli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno. Poročajo, da se med imunske reaktivacije lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja.

Interakcije CYP3A4: sakvinavir bi lahko medsebojno deloval z drugimi zdravili, ki so substrati za CYP3A4 in/ali P-gp, in spremenil njihovo farmakokinetiko, zato ga je treba uporabljati previdno. Obratno pa lahko tudi druga zdravila, ki inducirajo CYP3A4, znižajo plazemske koncentracije sakvinavirja. Zato bo morda potrebno spremljanje koncentracije sakvinavirja v plazmi. Za zdravila z znanim in tista z možnim potencialom za medsebojno delovanje s sakvinavirjem in posebna priporočila zanje glejte preglednico 1 poglavja 4.5.

Medsebojno delovanje z ritonavirjem: priporočeni odmerek zdravila Invirase in ritonavirja je 1000 mg zdravila Invirase in 100 mg ritonavirja dvakrat na dan. Za višje odmerke ritonavirja se je izkazalo, da so povezani s povečano pojavnostjo neželenih dogodkov. Sočasno dajanje sakvinavirja in ritonavirja je vodilo v resne neželene dogodke, predvsem v diabetično ketoacidozo in motnje jetrnega delovanja, še posebno pri bolnikih s prej obstoječim obolenjem jeter.

Medsebojno delovanje s tipranavirjem: pri sočasni uporabi sakvinavirja in tipranavirja, danima sočasno s podporno terapijo nizkih odmerkov ritonavirja v režimu dvojne podporne terapije, je prišlo do značilnega znižanja koncentracij sakvinavirja v plazmi (glejte poglavje 4.5). Zato se sočasna uporaba sakvinavirja in tipranavirja, danima sočasno s podporno terapijo nizkih odmerkov ritonavirja, ne priporoča.

Medsebojno delovanje z zaviralci HMG-CoA reduktaze: previdnost je potrebna, če se zdravilo Invirase/ritonavir uporablja sočasno z atorvastatinom, ki se v manjši meri presnavlja s CYP3A4. V tem primeru je treba razmisliti o nižjem odmerku atorvastatina. Če je indicirano zdravljenje z zaviralcem HMG-CoA reduktaze, se priporoča uporaba pravastatina ali fluvastatina s skrbnim spremljanjem (glejte poglavje 4.5).

Peroralni kontraceptivi: koncentracija etinil estradiola je lahko znižana, kadar se sočasno daje z zdravilom Invirase/ritonavirjem. Kadar sočasno dajemo na estrogenih osnovane peroralne kontraceptive, je treba uporabljati druge ali dodatne kontracepcijske ukrepe (glejte poglavje 4.5).

Glukokortikoidi: sočasne uporabe sakvinavirja s podporno terapijo in flutikazona ali drugih glukokortikoidov, ki se presnavljajo s CYP3A4, ne priporočamo, razen v primerih, ko možne koristi zdravljenja prevladajo nad tveganjem za pojav sistemskih kortikosteroidnih učinkov, vključno s Cushingovim sindromom in z zaviralnim vplivom na nadledvično žlezo (glejte poglavje 4.5).

Interakcije z efavirenzom: kombinacija sakvinavirja in ritonavirja z efavirenzom je povezana s povečanim tveganjem za jetrno toksičnost. Ob sočasnem jemanju sakvinavirja in ritonavirja z efavirenzom je treba spremljati jetrno funkcijo. V študijah z zdravimi prostovoljci ali s HIV okuženimi bolniki niso opazili klinično pomembnih sprememb v koncentracijah sakvinavirja ali efavirenza (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Večina študij medsebojnega delovanja s sakvinavirjem je bila zaključena z zdraviloma Invirase ali s sakvinavir mehkimi kapsulami brez podporne terapije. Z zdravilom Invirase s podporno terapijo z ritonavirjem ali s sakvinavir mehkimi kapsulami s podporno terapijo z ritonavirjem je bilo zaključenih omejeno število študij.

Opazanja iz študij medsebojnega delovanja s sakvinavirjem brez podporne terapije verjetno niso reprezentativna za učinke zdravljenja s sakvinavirjem in ritonavirjem. Nadalje, rezultati iz študij medsebojnega delovanja s sakvinavir mehkimi kapsulami ne utegnejo napovedovati obsega medsebojnih delovanj z zdravilom Invirase/ritonavirjem.

Presnovo sakvinavirja posreduje citokrom P450 s specifičnim izoencimom CYP3A4, odgovornim za 90 % presnove prek jeter. Dodatno so *in vitro* študije pokazale, da je sakvinavir substrat in zaviralec P-glikoproteina (P-gp), zato lahko zdravila, ki ali delijo to presnovno pot ali spreminjajo aktivnost CYP3A4 in/ali P-gp (glejte "Druge možne interakcije"), spremenijo farmakokinetiko sakvinavirja. Podobno utegne tudi sakvinavir spremeniti farmakokinetiko drugih zdravil, ki so substrati CYP3A4 ali P-gp.

Ritonavir lahko vpliva na farmakokinetiko drugih zdravil, ker je močan zaviralec CYP3A4 in P-gp. Ob sočasnem dajanju sakvinavirja z ritonavirjem je zato treba upoštevati možne učinke ritonavirja na druga zdravila (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za Norvir).

Na podlagi ugotovitve o od odmerka odvisnih podaljšanih intervalov QT in PR pri zdravih prostovoljcih, ki prejema zdravilo Invirase/ritonavir (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1), se lahko pojavijo dodatni učinki na podaljšanje intervalov QT in PR. Zato je sočasna uporaba zdravila Invirase s podporno terapijo z ritonavirjem z drugimi zdravili, ki podaljšajo interval QT in/ali PR, kontraindicirana. Kombinacija zdravila Invirase/ritonavirja z zdravili, za katera je znano, da povečajo izpostavljenost sakvinavirju, se ne priporoča in se ji je treba izogibati, ko so na voljo druge možnosti zdravljenja. Potrebna je določena previdnost, če se smatra, da je sočasna uporaba potrebna, ker potencialna korist za bolnika odtehta tveganje (glejte poglavje 4.4, za podatke o posameznih zdravilih glejte preglednico 1).

Preglednica 1: Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in priporočila za odmerjanje pri sočasni uporabi drugih zdravil

Zdravila po terapevtskih področjih (odmerek zdravila Invirase, uporabljen v študiji)	Medsebojno delovanje z drugimi zdravili	Priporočila v zvezi s sočasnim dajanjem zdravil
Protiretrovirusna zdravila Nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze		
zalcitabin in/ali zidovudin	Nobena študija farmakokinetičnih interakcij s temi zdravili ni bila zaključena. Uporabo sakvinavirja brez podporne terapije z zalcitabinom in/ali zidovudinom so proučevali pri odraslih. Absorpcija, porazdelitev in izločanje vsakega od zdravil so pri sočasni uporabi nespremenjene. Medsebojno delovanje z zalcitabinom ni verjetno, ker ima to zdravilo različne poti presnove in izločanja. Ko so 200 mg zidovudina dajali vsakih 8 ur v kombinaciji z ritonavirjem (300 mg vsakih 6 ur), se je AUC zmanjšal za 25 %. Farmakokinetika ritonavirja je ostala nespremenjena.	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
didanozin 400 mg kot enkratni odmerek (sakvinavir/ritonavir 1600/100 mg enkrat na dan)	AUC sakvinavirja ↓ 30 % C_{max} sakvinavirja ↓ 25 % C_{min} sakvinavirja ↔	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
tenofovir disoproksil fumarat 300 mg enkrat na dan (sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg dvakrat na dan)	AUC sakvinavirja ↓ 1 % C_{max} sakvinavirja ↓ 7 % C_{min} sakvinavirja ↔	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
Nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze		
- delavirdin (sakvinavir/ritonavir)	Medsebojno delovanje z zdravilom Invirase/ritonavirjem ni bilo proučevano.	
- delavirdin (sakvinavir brez podporne terapije)	AUC sakvinavirja ↑ 348 %. Za uporabo te kombinacije so na voljo le skopi podatki o varnosti, podatkov o učinkovitosti pa ni. V majhni preliminarni študiji so se pojavila zvišanja koncentracij hepatocelularnih encimov pri 13 % oseb v prvih nekaj tednih kombiniranega zdravljenja z delavirdinom in sakvinavirjem (6 % stopnje 3 ali 4).	Če se predpiše to kombinacijo, je treba hepatocelularne spremembe pogosto spremljati.

Zdravila po terapevtskih področjih (odmerek zdravila Invirase, uporabljen v študiji)	Medsebojno delovanje z drugimi zdravili	Priporočila v zvezi s sočasnim dajanjem zdravil
efavirenz 600 mg enkrat na dan (sakvinavir/ritonavir 1600/200 mg enkrat na dan, <i>ali</i> sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg dvakrat na dan, <i>ali</i> sakvinavir/ritonavir 1200/100 mg enkrat na dan)	sakvinavir ↔ efavirenz ↔	Prilagajanje odmerkov ni potrebno. Spremljati je treba delovanje jeter (glejte poglavje 4.4).
rilpivirin		Neposreden prehod z režima zdravljenja z rilpivirinom na zdravilo Invirase/ritonavir je kontraindiciran, kot je tudi sočasna uporaba, zaradi možne življenjsko ogrožajoče srčne aritmije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).
- nevirapin (sakvinavir/ritonavir)	Medsebojno delovanje z zdravilom Invirase/ritonavirjem ni bilo proučevano.	
- nevirapin (sakvinavir brez podporne terapije)	AUC sakvinavirja ↓ 24 % AUC nevirapina ↔	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
Zaviralci HIV proteaz		
atazanavir 300 mg enkrat na dan (sakvinavir/ritonavir 1600/100 mg enkrat na dan)	AUC sakvinavirja ↑ 60 % C _{max} sakvinavirja ↑ 42 % AUC ritonavirja ↑ 41 % C _{max} ritonavirja ↑ 34 % atazanavir ↔ Za kombinacijo sakvinavirja/ritonavirja v odmerku 1000 mg/100 mg dvakrat na dan in atazanavirja ni kliničnih podatkov.	Zaradi možnega pojava življenjsko ogrožajoče srčne aritmije je to zdravilo kontraindicirano z zdravilom Invirase/ritonavirjem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).
fosamprenavir 700 mg dvakrat na dan (sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg dvakrat na dan)	AUC sakvinavirja ↓ 15 % C _{max} sakvinavirja ↓ 9 % C _{min} sakvinavirja ↓ 24 % (ostala nad tarčno vrednostjo za zagotovitev učinkovite terapije)	Prilagajanje odmerkov za zdravilo Invirase/ritonavir ni potrebno.
- indinavir (sakvinavir/ritonavir)	Nizek odmerek ritonavirja zviša koncentracijo indinavirja.	Zvišane koncentracije indinavirja lahko povzročijo nefrolitiazio.
- indinavir 800 mg trikrat na dan (sakvinavir 600-1200 mg kot enkratni odmerek)	AUC sakvinavirja ↑ 4,6-7,2-krat Indinavir ↔ Podatkov o varnosti in učinkovitosti pri uporabi te kombinacije ni na voljo. Ustrezni odmerki kombinacije niso bili ugotovljeni.	

Zdravila po terapevtskih področjih (odmere zdravila Invirase, uporabljen v študiji)	Medsebojno delovanje z drugimi zdravili	Priporočila v zvezi s sočasnim dajanjem zdravil
lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan (sakvinavir 1000 mg dvakrat na dan v kombinaciji z 2 ali 3 nukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze)	sakvinavir ↔ ritonavir ↓ (učinkovitost kot podpornega zdravila ni bila spremenjena) lopinavir ↔ (glede na zgodovinsko primerjavo z lopinavirjem brez podporne terapije)	Zaradi možnega pojava življenjsko ogrožajoče srčne aritmije so ta zdravila kontraindicirana z zdravilom Invirase/ritonavirjem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).
nelfinavir 1250 mg dvakrat na dan (sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg dvakrat na dan)	AUC sakvinavirja ↑ 13 % (90-% interval zaupanja: 27↓ - 74↑) C _{max} sakvinavirja ↑ 9 % (90-% interval zaupanja: 27↓ - 61↑) AUC nelfinavirja ↓ 6 % (90-% interval zaupanja: 28↓ - 22↑) C _{max} nelfinavirja ↓ 5 % (90-% interval zaupanja: 23↓ - 16↑)	Kombinacija se ne priporoča.
ritonavir 100 mg dvakrat na dan (sakvinavir 1000 mg dvakrat na dan)	sakvinavir ↑ ritonavir ↔ Pri bolnikih, okuženih s HIV, zdravilo Invirase ali sakvinavir mehke kapsule v kombinaciji z ritonavirjem v odmerkih 1000/100 mg dvakrat na dan povzroči sistemsko izpostavljenost sakvinavirju v obdobju 24 ur, podobno ali večje kot tisto, doseženo z mehкими kapsulami sakvinavirja v odmerku 1200 mg trikrat na dan (glejte poglavje 5.2).	To je odobrena kombinacijska shema. Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
tipranavir/ritonavir (sakvinavir/ritonavir)	C _{min} sakvinavirja ↓ 78 % Zdravljenje s proteaznim zaviralcem v kombinaciji z dvojno podporno terapijo pri HIV pozitivnih odraslih, ki so bili predhodno že zdravljeni z večkratno terapijo.	Sočasnega dajanja tipranavirja z nizkimi odmerki ritonavirja in sakvinavirja/ritonavirja se ne priporoča. Če se smatra, da je ta kombinacija potrebna, se spremljanje koncentracije sakvinavirja v plazmi močno priporoča (glejte poglavje 4.4).
Zaviralci fuzije HIV		
enfuvirtid (sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg dvakrat na dan)	sakvinavir ↔ enfuvirtid ↔ Klinično pomembnega medsebojnega delovanja niso opazili.	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
Zaviralci HIV CCR5		
maravirok 100 mg dvakrat na dan (sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg dvakrat na dan)	AUC ₁₂ maraviroka ↑ 8,77 C _{max} maraviroka ↑ 3,78 Koncentracij sakvinavirja/ritonavirja niso merili, učinek se ne pričakuje.	Odmerkov sakvinavirja/ritonavirja ni treba prilagajati. Odmerke maraviroka je treba zmanjšati na 150 mg dvakrat na dan in bolnika spremljati.

Zdravila po terapevtskih področjih (odmere zdravila Invirase, uporabljen v študiji)	Medsebojno delovanje z drugimi zdravili	Priporočila v zvezi s sočasnim dajanjem zdravil
Zdravila, ki vsebujejo kobicistat		
kobicistat	Medsebojno delovanje z zdravilom Invirase/ritonavirjem ni bilo proučevano. Zaradi podobnih učinkov kobicistata in ritonavirja na CYP3A kobicistata ne priporočamo v kombinaciji z režimi, ki vsebujejo ritonavir.	Sočasna uporaba zdravila Invirase/ritonavirja z zdravili, ki vsebujejo kobicistat, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
Ostala zdravila		
Antagonisti alfa-1 adrenoreceptorjev		
alfuzosin	Pri sočasni uporabi alfuzosina in sakvinavirja/ritonavirja se pričakuje zvišanje plazemskih koncentracij alfuzosina.	Zaradi možnega zvišanja koncentracije alfuzosina, ki lahko privede do hipotenzije, in možnega pojava življenjsko ogrožajoče srčne aritmije je zdravilo kontraindicirano v kombinaciji z zdravilom Invirase/ritonavirjem.
Antiarritmiki		
bepiridil, sistemski lidokain kinidin hidrokinidin (sakvinavir/ritonavir)	Koncentracije bepridila, sistemskega lidokaina, kinidina ali hidrokinidina so lahko zvišane, če jih sočasno dajemo z zdravilom Invirase/ritonavirjem.	Zaradi možnega pojava življenjsko ogrožajoče srčne aritmije so ta zdravila kontraindicirana z zdravilom Invirase/ritonavirjem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).
amiodaron flekainid propafenon (sakvinavir/ritonavir)	Koncentracije amiodarona, flekainida ali propafenona so lahko zvišane, če jih sočasno dajemo z zdravilom Invirase/ritonavirjem.	Zaradi možnega pojava življenjsko ogrožajoče srčne aritmije so ta zdravila kontraindicirana z zdravilom Invirase/ritonavirjem (glejte poglavje 4.3).
dofetilid (sakvinavir/ritonavir)	Čeprav specifične študije niso bile izvedene, sočasno dajanje zdravila Invirase/ritonavirja z zdravili, ki se presnavljajo predvsem prek CYP3A4 poti, lahko povzroči zvišanje plazemskih koncentracij teh zdravil.	Zaradi možnega pojava življenjsko ogrožajoče srčne aritmije je to zdravilo kontraindicirano z zdravilom Invirase/ritonavirjem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).
ibutilid sotalol (sakvinavir/ritonavir)		Zaradi možnega pojava življenjsko ogrožajoče srčne aritmije sta ti dve zdravili kontraindicirani z zdravilom Invirase/ritonavirjem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).
Antikoagulant		
varfarin (sakvinavir/ritonavir)	Koncentracije varfarina so lahko spremenjene, če ga dajemo sočasno z zdravilom Invirase/ritonavirjem.	Priporočljivo je spremljanje INR (mednarodno normalizirano razmerje).
Antikonvulzivi		
karbamazepin fenobarbital fenitoin (sakvinavir/ritonavir)	Medsebojno delovanje z zdravilom Invirase/ritonavirjem ni bilo proučevano. Ta zdravila inducirajo CYP3A4 in lahko znižajo koncentracijo sakvinavirja.	Uporabljajte previdno. Priporočljivo je spremljanje koncentracije sakvinavirja v plazmi (glejte poglavje 4.4).

Zdravila po terapevtskih področjih (odmerek zdravila Invirase, uporabljen v študiji)	Medsebojno delovanje z drugimi zdravili	Priporočila v zvezi s sočasnim dajanjem zdravil
Antidepresivi		
triciklični antidepresivi (npr. amitriptilin, imipramin, klomipramin) (sakvinavir/ritonavir)	Zdravilo Invirase/ritonavir lahko zviša koncentracijo tricikličnih antidepresivov.	Zaradi možnega pojava življenjsko ogrožajoče srčne aritmije so ta zdravila kontraindicirana z zdravilom Invirase/ritonavirjem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).
maprotilin	Zdi se, da sta v presnovo maprotilina vključena izoenzima citokroma P450, CYP2D6 in CYP 1A2, kar je povezano s podaljšanjem intervala QTc.	Zaradi možnega pojava življenjsko ogrožajoče srčne aritmije je to zdravilo kontraindicirano z zdravilom Invirase/ritonavirjem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).
nefazodon (sakvinavir/ritonavir)	Medsebojno delovanje z zdravilom Invirase/ritonavirjem ni bilo ovrednoteno. Nefazodon zavira CYP3A4. Koncentracije sakvinavirja se lahko zvišajo.	Kombinacija se ne priporoča. Zaradi možnega pojava srčne aritmije ga uporabljajte previdno. Priporočeno je spremljanje zaradi toksičnosti sakvinavirja (glejte poglavje 4.4).
trazodon (sakvinavir/ritonavir)	Plazemske koncentracije trazodona se lahko zvišajo. Po sočasni uporabi trazodona in ritonavirja so opazili neželene dogodke: navzea, omotica, hipotenzija in sinkopa.	Zaradi možnega pojava življenjsko ogrožajoče srčne aritmije je to zdravilo kontraindicirano z zdravilom Invirase/ritonavirjem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).
Pripravki proti protinu		
kolhicin	Ker proteazni zaviralec zavira P-gp in/ali CYP3A4, se pri sočasni uporabi kolhicina in sakvinavirja/ritonavirja pričakuje zvišanje plazemskih koncentracij kolhicina.	Zaradi možnega povečanja s kolhicinom povezane toksičnosti (nevromuskularni dogodki vključno z rabdomiolizo), se sočasna uporaba s sakvinavirjem/ritonavirjem ne priporoča, še posebno pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro (glejte poglavje 4.4).
Antihistaminiki		
terfenadin astemizol (sakvinavir/ritonavir)	AUC terfenadina ↑, kar je povezano s podaljšanjem intervalov QTc. Verjetna so podobna medsebojna delovanja z astemizolom.	Zaradi možnega pojava življenjsko ogrožajoče srčne aritmije sta ti dve zdravili kontraindicirani z zdravilom Invirase/ritonavirjem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).
mizolastin (sakvinavir/ritonavir)		Zaradi možnega pojava življenjsko ogrožajoče srčne aritmije je to zdravilo kontraindicirano z zdravilom Invirase/ritonavirjem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).
Zdravila proti okužbam		
klaritromicin (sakvinavir/ritonavir)	Medsebojno delovanje z zdravilom Invirase/ritonavirjem ni bilo proučevano. Klaritromicin je substrat CYP3A4 in je povezan s podaljšanjem intervala QT.	Zaradi možnega pojava življenjsko ogrožajoče srčne aritmije je to zdravilo kontraindicirano z zdravilom Invirase/ritonavirjem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Zdravila po terapevtskih področjih (odmerek zdravila Invirase, uporabljen v študiji)	Medsebojno delovanje z drugimi zdravili	Priporočila v zvezi s sočasnim dajanjem zdravil
- klaritromicin 500 mg dvakrat na dan (sakvinavir brez podporne terapije 1200 mg trikrat na dan)	AUC sakvinavirja ↑ 177 % C _{max} sakvinavirja ↑ 187 % AUC klaritromicina ↑ 40 % C _{max} klaritromicina ↑ 40 %	Zaradi možnega pojava življenjsko ogrožajoče srčne aritmije je to zdravilo kontraindicirano z zdravilom Invirase/ritonavirjem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).
eritromicin (sakvinavir/ritonavir)	Medsebojno delovanje z zdravilom Invirase/ritonavirjem ni bilo proučevano. Eritromicin je substrat CYP3A4 in je povezan s podaljšanjem intervala QT.	Zaradi možnega pojava življenjsko ogrožajoče srčne aritmije je to zdravilo kontraindicirano z zdravilom Invirase/ritonavirjem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).
- eritromicin 250 mg štirikrat na dan (sakvinavir brez podporne terapije 1200 mg trikrat na dan)	AUC sakvinavirja ↑ za 99 % C _{max} sakvinavirja ↑ za 106 %	Zaradi možnega pojava življenjsko ogrožajoče srčne aritmije je to zdravilo kontraindicirano z zdravilom Invirase/ritonavirjem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).
fusidna kislina (sakvinavir/ritonavir)	Ni bilo proučevano. Sočasna uporaba fusidne kisline in zdravila Invirase/ritonavirja lahko zviša plazemske koncentracije tako fusidne kisline kot sakvinavirja/ritonavirja.	
streptogramini (sakvinavir/ritonavir)	Medsebojno delovanje z zdravilom Invirase/ritonavirjem ni bilo proučevano. Streptogramini, kot sta kvinopristin/dalfopristin, zavirajo CYP3A4. Koncentracije sakvinavirja so lahko zvišane.	Zaradi možnega pojava srčne aritmije jih uporabljajte previdno. Priporočeno je spremljanje zaradi toksičnosti sakvinavirja (glejte poglavje 4.4).
halofantrin pentamidin sparfloksacin (sakvinavir/ritonavir)		Zaradi možnega pojava življenjsko ogrožajoče srčne aritmije so ta zdravila kontraindicirana z zdravilom Invirase/ritonavirjem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).
Antimikotiki		
ketokonazol 200 mg enkrat na dan (sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg dvakrat na dan)	AUC sakvinavirja ↔ C _{max} sakvinavirja ↔ AUC ritonavirja ↔ C _{max} ritonavirja ↔ AUC ketokonazola ↑ 168 % (90-% interval zaupanja; 146 %-193 %) C _{max} ketokonazola ↑ 45 % (90-% interval zaupanja; 32 %-59 %)	Če sakvinavir/ritonavir kombiniramo z ≤ 200 mg ketokonazola enkrat na dan, prilagajanje odmerkov ni potrebno. Dajanje visokih odmerkov ketokonazola (> 200 mg/dan) ni priporočljivo.
itrakonazol (sakvinavir/ritonavir)	Medsebojno delovanje z zdravilom Invirase/ritonavirjem ni bilo proučevano. Itrakonazol je srednje močen zaviralec izoencima CYP3A4. Medsebojno delovanje je možno.	Zaradi možnega pojava srčne aritmije ga uporabljajte previdno. Priporočeno je spremljanje zaradi toksičnosti sakvinavirja (glejte poglavje 4.4).

Zdravila po terapevtskih področjih (odmerek zdravila Invirase, uporabljen v študiji)	Medsebojno delovanje z drugimi zdravili	Priporočila v zvezi s sočasnim dajanjem zdravil
flukonazol/mikonazol (sakvinavir/ritonavir)	Medsebojno delovanje z zdravilom Invirase/ritonavirjem ni bilo proučevano. Obe zdravili sta zaviralca CYP3A4 in lahko zvišata koncentracijo sakvinavirja v plazmi.	Zaradi možnega pojava srčne aritmije ju uporabljajte previdno. Priporočeno je spremljanje zaradi toksičnosti sakvinavirja (glejte poglavje 4.4).
Zdravila za zdravljenje okužb z mikobakterijami		
rifampicin 600 mg enkrat na dan (sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg dvakrat na dan)	V klinični študiji se je po 1 do 5 dneh sočasnega jemanja pri 11 od 17 (65 %) zdravih prostovoljcev pojavila huda hepatocelularna toksičnost z zvišanimi vrednostmi transaminaz do > 20-kratne zgornje referenčne vrednosti.	Rifampicin je v kombinaciji z zdravilom Invirase/ritonavirjem kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).
rifabutin 150 mg vsak tretji dan (sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg dvakrat na dan) pri zdravih prostovoljcih	AUC₀₋₁₂ sakvinavirja ↓ 13 % (90-% interval zaupanja: 31↓ - 9↑) C_{max} sakvinavirja ↓ 15 % (90-% interval zaupanja: 32↓ - 7↑) AUC₀₋₁₂ ritonavirja ↔ (90-% interval zaupanja: 10↓ - 9↑) C_{max} ritonavirja ↔ (90-% interval zaupanja: 8↓ - 7↑) AUC₀₋₇₂ aktivnega dela rifabutina* ↑ 134 % (90-% interval zaupanja: 109 %-162 %) C_{max} aktivnega dela rifabutina* ↑ 130 % (90-% interval zaupanja: 98 %-167 %) AUC₀₋₇₂ rifabutina ↑ 53 % (90-% interval zaupanja: 36 %-73 %) C_{max} rifabutina ↑ 86 % (90-% interval zaupanja: 57 %-119 %) * Vsota rifabutin + presnovek 25-O-dezacetilrifabutin	Za preprečitev možnega razvoja odpornosti na rifabutin pri bolnikih, sočasno okuženih s tuberkulozo in virusom HIV, je priporočen odmerek rifabutina 150 mg vsak drugi dan ali trikrat na teden, z nespremenjenim odmerkom sakvinavirja/ritonavirja (1000/100 mg dvakrat na dan). Zaradi pričakovanega povečanja izpostavljenosti rifabutinu se priporoča spremljanje nevtropenije in vrednosti jetrnih encimov.
Antipsihotiki		
lurasidon	Zaradi zaviranja CYP3A s strani sakvinavirja/ritonavirja se pričakuje zvišanje koncentracij lurasidona.	Zaradi možnega povečanja z lurasidonom povezane toksičnosti je sočasna uporaba zdravila Invirase in lurasidona kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
kvetiapin	Zaradi zaviranja CYP3A s strani sakvinavirja/ritonavirja se pričakuje zvišanje koncentracij kvetiapina.	Zaradi možnega povečanja s kvetiapiinom povezane toksičnosti je sočasna uporaba zdravila Invirase in kvetiapina kontraindicirana. Zvišane plazemske koncentracije kvetiapina lahko povzročijo komo (glejte poglavje 4.3).

Zdravila po terapevtskih področjih (odmerek zdravila Invirase, uporabljen v študiji)	Medsebojno delovanje z drugimi zdravili	Priporočila v zvezi s sočasnim dajanjem zdravil
pimozid (sakvinavir/ritonavir)	Koncentracija pimozida je lahko zvišana, kadar se sočasno daje z zdravilom Invirase/ritonavirjem. Pimozid je substrat CYP3A4 in je povezan s podaljšanjem intervala QT.	Zaradi možnega pojava življenjsko ogrožajoče srčne aritmije je to zdravilo kontraindicirano z zdravilom Invirase/ritonavirjem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).
klozapin haloperidol klorpromazin mezoridazin fenotiazini sertindol sultoprid tioridazin ziprazidon (sakvinavir/ritonavir)		Zaradi možnega pojava življenjsko ogrožajoče srčne aritmije so ta zdravila kontraindicirana z zdravilom Invirase/ritonavirjem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).
Benzodiazepini		
midazolam 7,5 mg kot enkratni peroralni odmerek (sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg dvakrat na dan)	AUC midazolama ↑ 12,4-krat C _{max} midazolama ↑ 4,3-krat t _{1/2} midazolama ↑ s 4,7 ur na 14,9 ur Podatkov o sočasni uporabi sakvinavirja s podporno terapijo z ritonavirjem in intravensko obliko midazolama ni na voljo; študije drugih CYP3A modulatorjev in midazolama, danega i.v., kažejo na možno 3- do 4-kratno zvišanje plazemskih koncentracij midazolama	Sočasna uporaba zdravila Invirase in ritonavirja s peroralno obliko midazolama je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Pri sočasni uporabi zdravila Invirase s parenteralno obliko midazolama pa je potrebna previdnost. Če se zdravilo Invirase daje sočasno s parenteralno obliko midazolama, se mora dati v intenzivni enoti ali podobnem okolju, ki zagotavlja natančno klinično spremljanje in ustrezno medicinsko oskrbo v primeru respiratorne depresije in/ali podaljšane sedacije. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka, še posebno, če je bil dan več kot en odmerek midazolama.
alprazolam klorazepat diazepam flurazepam (sakvinavir/ritonavir)	Koncentracije teh zdravil so lahko zvišane, kadar se sočasno dajejo skupaj z zdravilom Invirase/ritonavirjem.	Potrebno je skrbno spremljanje bolnikov z ozirom na sedacijske učinke. Odmerek benzodiazepina bo morda treba zmanjšati.
triazolam (sakvinavir/ritonavir)	Koncentracija triazolama je lahko zvišana, kadar se sočasno daje z zdravilom Invirase/ritonavirjem.	Triazolam je kontraindiciran z zdravilom Invirase/ritonavirjem zaradi možnega tveganja za podaljšanje ali povečanje sedacije in respiratorne depresije (glejte poglavje 4.3).
Blokatorji kalcijevih kanalov		
felodipin, nifedipin, nikardipin, diltiazem, nimodipin, verapamil, amlodipin, nisoldipin, isradipin (sakvinavir/ritonavir)	Koncentracije teh zdravil so lahko zvišane, kadar se sočasno dajejo skupaj z zdravilom Invirase/ritonavirjem.	Potrebna je previdnost, priporočljivo je tudi klinično spremljanje bolnikov.

Zdravila po terapevtskih področjih (odmerek zdravila Invirase, uporabljen v študiji)	Medsebojno delovanje z drugimi zdravili	Priporočila v zvezi s sočasnim dajanjem zdravil
Kortikosteroidi		
deksametazon (sakvinavir/ritonavir)	Medsebojno delovanje z zdravilom Invirase/ritonavirjem ni bilo proučevano. Deksametazon inducira CYP3A4 in lahko zniža koncentracije sakvinavirja.	Uporabljajte previdno. Priporočila se spremljanje koncentracije sakvinavirja v plazmi (glejte poglavje 4.4).
flutikazonpropionat 50 µg štirikrat na dan, intranazalno (ritonavir 100 mg dvakrat na dan)	↑ flutikazonpropionata intrinzične vrednosti kortizola ↓ 86 % (90-% interval zaupanja; 82 %-89 %) Večje učinke lahko pričakujemo pri uporabi inhalacijskih oblik flutikazonpropionata. Pri bolnikih, ki so prejeli ritonavir in inhalacijske ali intranazalne oblike flutikazonpropionata, so poročali o pojavu sistemskih kortikosteroidnih učinkov, vključno s Cushingovim sindromom in z zaviralnim vplivom na nadledvično žlezo. Omenjeni sistemski kortikosteroidni učinki se lahko pojavijo tudi pri uporabi drugih kortikosteroidov, ki se presnavljajo s P450 3A, npr. budezonid. Učinki visoke sistemske izpostavljenosti flutikazonu na vrednosti ritonavirja v plazmi trenutno še niso znani.	Sočasne uporabe flutikazonpropionata s sakvinavirjem s podporno terapijo in drugih kortikosteroidov, ki se presnavljajo s P450 3A (npr. budezonid), ne priporočamo, razen v primerih, ko možne koristi zdravljenja prevladajo nad tveganjem za pojav sistemskih kortikosteroidnih učinkov (glejte poglavje 4.4). Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka glukokortikoida ob sočasnem skrbnem nadziranju lokalnih in sistemskih učinkov ali o zamenjavi z glukokortikoidom, ki ni substrat za CYP3A4 (npr. beklometazon). V primeru ukinitve kortikosteroida bo odmerek morda treba postopno zmanjševati daljši čas.
Zaviralci endotelijskih receptorjev		
bosentan	Ni bilo preučevano. Sočasna uporaba bosentana in sakvinavirja/ritonavirja lahko zviša plazemske koncentracije bosentana in zniža plazemske koncentracije sakvinavirja/ritonavirja.	Odmerke bosentana je morda treba prilagoditi. Kadar se bosentan daje skupaj s sakvinavirjem/ritonavirjem je treba spremljati bolnikovo prenašanje bosentana. Priporočila se spremljanje bolnikovega zdravljenja HIV.
Zdravila, ki so substrati P-glikoproteina		
Digitalisovi glikozidi		
digoksin 0,5 mg kot posamezni odmerek (sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg dvakrat na dan)	AUC ₀₋₇₂ digoksina ↑ 49 % C _{max} digoksina ↑ 27 % Koncentracije digoksina se lahko s časom spreminjajo. Pri bolnikih, ki se že zdravijo z digoksinom, lahko po uvedbi zdravljenja s sakvinavirjem/ritonavirjem pričakujemo veliko porast koncentracije digoksina.	Pri sočasnem dajanju zdravila Invirase/ritonavirja z digoksinom je potrebna previdnost. Spremljati je treba serumske koncentracije digoksina in če je potrebno, zmanjšati njegov odmerek.

Zdravila po terapevtskih področjih (odmerek zdravila Invirase, uporabljen v študiji)	Medsebojno delovanje z drugimi zdravili	Priporočila v zvezi s sočasnim dajanjem zdravil
Antagonisti histaminskih receptorjev H₂		
- ranitidin (sakvinavir/ritonavir) - ranitidin (sakvinavir brez podporne terapije)	Medsebojno delovanje z zdravilom Invirase/ritonavirjem ni bilo proučevano. AUC sakvinavirja ↑ 67 %	Ta porast klinično ni pomembna. Prilagajanje odmerka sakvinavirja ni potrebno.
Zaviralci HMG-CoA reduktaze		
pravastatin fluvastatin (sakvinavir/ritonavir)	Medsebojnega delovanja še niso proučevali. Presnova pravastatina in fluvastatina ni odvisna od CYP3A4. Medsebojnega delovanja zaradi učinkov na transportne proteine ne moremo izključiti.	Medsebojno delovanje ni znano. Če ni možno uporabiti drugega načina zdravljenja, pri uporabi te kombinacije bolnika natančno nadzorujte (glejte poglavje 4.4).
simvastatin lovastatin (sakvinavir/ritonavir)	simvastatin ↑↑ lovastatin ↑↑ Plazemske koncentracije so zelo odvisne od presnove s CYP3A4.	Zvišane koncentracije simvastatina in lovastatina so bile povezane z rabdomiolizo. Uporaba teh zdravil z zdravilom Invirase/ritonavirjem je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
atorvastatin (sakvinavir/ritonavir)	Atorvastatin je manj odvisen od presnavljanja s CYP3A4.	Kadar se uporablja skupaj z zdravilom Invirase/ritonavirjem, je treba dajati najnižji možen odmerek atorvastatina in bolnika skrbno spremljati za znake oz. simptome miopatije (mišična šibkost, bolečina v mišicah, zvišanje plazemske kreatinin kinaze, glejte poglavje 4.4).
Imunosupresivi		
takrolimus	Takrolimus je substrat CYP3A4 in P-glikoproteina. Pri sočasni uporabi takrolimusa in sakvinavirja/ritonavirja se pričakuje zvišanje plazemskih koncentracij takrolimusa. Takrolimus je morda povezan z aritmijo vrste <i>torsades de pointes</i> .	Zaradi možnega pojava življenjsko ogrožajoče srčne aritmije je to zdravilo kontraindicirano z zdravilom Invirase/ritonavirjem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).
ciklosporin rapamicin (sakvinavir/ritonavir)	Koncentracije teh zdravil se ob sočasni uporabi z zdravilom Invirase/ritonavirjem nekajkrat zvišajo.	Potrebno je skrbno spremljanje zdravljenja, kadar te imunosupresive dajemo sočasno z zdravilom Invirase/ritonavirjem.
Dolgodelujoči agonisti beta 2-adrenoreceptorjev		
salmeterol	Pri sočasni uporabi salmeterola in sakvinavirja/ritonavirja se pričakuje zvišanje plazemskih koncentracij salmeterola.	Kombinacija ni priporočljiva, saj lahko poveča tveganje za srčno-žilne neželene dogodke, povezane s salmeterolom, vključno s podaljšanjem intervala QT, palpitacijami in sinusno tahikardijo (glejte poglavje 4.4).

Zdravila po terapevtskih področjih (odmerek zdravila Invirase, uporabljen v študiji)	Medsebojno delovanje z drugimi zdravili	Priporočila v zvezi s sočasnim dajanjem zdravil
<i>Narkotični analgetiki</i>		
metadon 60-120 mg enkrat na dan (sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg dvakrat na dan)	AUC metadona ↓ 19 % (90-% interval zaupanja; 9 % do 29 %) Pri nobenem od 12 bolnikov se niso pojavili odtegnitveni simptomi.	Zaradi možnega pojava življenjsko ogrožajoče srčne aritmije je to zdravilo kontraindicirano z zdravilom Invirase/ritonavirjem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).
<i>Peroralni kontraceptivi</i>		
etinilestradiol (sakvinavir/ritonavir)	Koncentracija etinilestradiola je lahko znižana, kadar se daje sočasno z zdravilom Invirase/ritonavirjem.	Kadar sočasno dajemo peroralne kontraceptive na osnovi estrogena, je treba uporabljati druge ali dodatne kontracepcijske ukrepe (glejte poglavje 4.4).
<i>Zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5)</i>		
- sildenafil (sakvinavir/ritonavir)	Medsebojno delovanje z zdravilom Invirase/ritonavirjem ni bilo proučevano.	
- sildenafil 100 mg (kot enkratni odmerek) (sakvinavir brez podporne terapije 1200 mg trikrat na dan)	sakvinavir ↔ C _{max} sildenafila ↑ 140 % AUC sildenafila ↑ 210 % Sildenafil je substrat CYP3A4.	Zaradi možnega pojava življenjsko ogrožajoče srčne aritmije je to zdravilo kontraindicirano z zdravilom Invirase/ritonavirjem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).
vardenafil (sakvinavir/ritonavir)	Koncentracije vardenafila so lahko zvišane, kadar se sočasno daje z zdravilom Invirase/ritonavirjem.	Zaradi možnega pojava življenjsko ogrožajoče srčne aritmije je to zdravilo kontraindicirano z zdravilom Invirase/ritonavirjem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).
tadalafil (sakvinavir/ritonavir)	Koncentracije tadalafila so lahko zvišane, kadar se sočasno daje z zdravilom Invirase/ritonavirjem.	Zaradi možnega pojava življenjsko ogrožajoče srčne aritmije je to zdravilo kontraindicirano z zdravilom Invirase/ritonavirjem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).
<i>Zaviralci protonske črpalke</i>		
omeprazol 40 mg enkrat na dan (sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg dvakrat na dan)	AUC sakvinavrija ↑ 82 % (90-% interval zaupanja; 44-131 %) C _{max} sakvinavir ↑ 75 % (90-% interval zaupanja; 38-123 %) ritonavir ↔	Kombinacija se ne priporoča.
drugi zaviralci protonske črpalke (sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg dvakrat na dan)	Podatkov o sočasni uporabi zdravila Invirase/ritonavirja z drugimi zaviralci protonske črpalke ni na voljo.	Kombinacija se ne priporoča.
<i>Zaviralci tirozin kinaze</i>		
Vsi zaviralci tirozin kinaze s tveganjem za podaljšanje intervala QT, npr. dasatinib, sunitinib	Medsebojno delovanje z zdravilom Invirase/ritonavirjem ni bilo proučevano.	Zaradi možnega pojava življenjsko ogrožajoče srčne aritmije je to zdravilo kontraindicirano z zdravilom Invirase/ritonavirjem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Zdravila po terapevtskih področjih (odmerek zdravila Invirase, uporabljen v študiji)	Medsebojno delovanje z drugimi zdravili	Priporočila v zvezi s sočasnim dajanjem zdravil
Ostali		
ergot alkaloidi (npr. ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin in metilergonovin) (sakvinavir/ritonavir)	Zdravilo Invirase/ritonavir lahko poveča izpostavljenost ergot alkaloidom in posledično poveča možnost za akutno ergot toksičnost.	Sočasna uporaba zdravila Invirase/ritonavirja in ergot alkaloidov je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
- grenivkin sok (sakvinavir/ritonavir)	Medsebojno delovanje z zdravilom Invirase/ritonavirjem ni bilo proučevano.	
- grenivkin sok (kot enkratni odmerek) (sakvinavir brez podporne terapije)	sakvinavir ↑ 50 % (grenivkin sok običajne jakosti) sakvinavir ↑ 100 % (grenivkin sok dvojne jakosti)	Ta porast klinično ni pomembna. Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
- kapsule s česnom (sakvinavir/ritonavir)	Medsebojno delovanje z zdravilom Invirase/ritonavirjem ni bilo proučevano.	
- kapsule s česnom (odmerek približno enakovreden dvema 4-g strokoma česna na dan) (sakvinavir brez podporne terapije 1200 mg trikrat na dan)	AUC sakvinavirja ↓ 51 % C _{trough} sakvinavirja ↓ 49 % (8 ur po odmerku) C _{max} sakvinavirja ↓ 54 %	Bolniki, ki se zdravijo s sakvinavirjem, zaradi tveganja znižanja plazemskih koncentracij in izgube virološkega odziva ter možne odpornosti proti eni ali več sestavinam protiretrovirusnega zdravljenja ne smejo jemati kapsul s česnom.
- šentjanževka (sakvinavir/ritonavir)	Medsebojno delovanje z zdravilom Invirase/ritonavirjem ni bilo proučevano.	
- šentjanževka (sakvinavir brez podporne terapije)	Plazemske koncentracije sakvinavirja brez podporne terapije lahko sočasna uporaba pripravka rastlinskega izvora s šentjanževko (<i>Hypericum perforatum</i>) zniža. Šentjanževka povzroči indukcijo encimov, ki zdravilo presnavljajo, in/ali transportnih beljakovin.	Pripravkov rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko, ne smemo uporabljati sočasno z zdravilom Invirase. Če bolnik že jemlje šentjanževko, naj z jemanjem šentjanževke preneha, nato preverite ravni virusa in, če je mogoče, koncentracije sakvinavirja. Koncentracije sakvinavirja se lahko ob ukinitvi jemanja šentjanževke zvišajo, morda je potrebna prilagoditev odmerka sakvinavirja. Inducirajoči učinek šentjanževke lahko traja še vsaj 2 tedna po prekinitvi zdravljenja.

Zdravila po terapevtskih področjih (odmerek zdravila Invirase, uporabljen v študiji)	Medsebojno delovanje z drugimi zdravili	Priporočila v zvezi s sočasnim dajanjem zdravil
<i>Druge možne interakcije</i> <i>Zdravila, ki so substrati CYP3A4</i>		
npr. dapson, disopiramid, kinin, fentanil in alfentanil	Čeprav specifične študije niso bile izvedene, sočasno dajanje zdravila Invirase/ritonavirja z zdravili, ki se presnavljajo predvsem prek CYP3A4 poti, lahko povzroči zvišanje plazemskih koncentracij teh zdravil.	Zaradi možnega pojava življenjsko ogrožajoče srčne aritmije so ta zdravila kontraindicirana z zdravilom Invirase/ritonavirjem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).
<i>Zdravila za zdravljenje boleznih prebavil</i>		
metoklopramid	Ni znano, ali bi lahko zdravila, ki skrajšajo čas prehoda skozi prebavila, povzročila nižje plazemske koncentracije sakvinavirja.	
cisaprid (sakvinavir/ritonavir)	Čeprav specifične študije niso bile izvedene, sočasno dajanje zdravila Invirase/ritonavirja z zdravili, ki se presnavljajo predvsem prek CYP3A4 poti, lahko povzroči zvišanje plazemskih koncentracij teh zdravil.	Zaradi možnega pojava življenjsko ogrožajoče srčne aritmije je to zdravilo kontraindicirano z zdravilom Invirase/ritonavirjem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).
difemanil (sakvinavir/ritonavir)		Zaradi možnega pojava življenjsko ogrožajoče srčne aritmije je to zdravilo kontraindicirano z zdravilom Invirase/ritonavirjem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).
<i>Vazodilatatorji (periferni)</i>		
<u>vinkamin i.v.</u>		Zaradi možnega pojava življenjsko ogrožajoče srčne aritmije je to zdravilo kontraindicirano z zdravilom Invirase/ritonavirjem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Legenda: ↓ zmanjšano, ↑ povečano, ↔ nespremenjeno, ↑↑ izrazito povečano

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost: študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, peri- in postnatalni razvoj. Klinične izkušnje pri nosečnicah so omejene. Pri nosečnicah, ki so prejemale sakvinavir v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi učinkovinami, so redko poročali o prirojenih malformacijah, obporodnih okvarah in drugih motnjah (brez prirojene malformacije). Vendar pa so do zdaj razpoložljivi podatki nezadostni in ne določajo specifičnih tveganj za nerojenega otroka. Sakvinavir naj se med nosečnostjo uporablja samo, če možna korist upraviči možno tveganje za plod (glejte poglavje 5.3).

Dojenje: o izločanju sakvinavirja v materino mleko ni na voljo nobenih laboratorijskih podatkov iz raziskav pri živalih ali ljudeh. Potenciala za neželene reakcije na sakvinavir pri dojenih dojenčkih ni mogoče oceniti, zato naj matere z dojenjem prenehajo, preden začnejo prejemati sakvinavir. Priporočljivo je, da ženske, okužene z virusom HIV, svojih otrok ne dojijo, da bi se izognili prenosu virusa HIV.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Invirase ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Med zdravljenjem z zdravilom Invirase so poročali o omotici, utrujenosti in okvari vida. Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene.

4.8 Neželeni učinki

a. Povzetek varnostnega profila

Na voljo so omejeni podatki iz dveh kliničnih študij, kjer so pri 311 bolnikih proučevali varnost sakvinavir mehkih kapsul (1000 mg dvakrat na dan), ki so jih dajali v kombinaciji z nizkimi odmerki ritonavirja (100 mg dvakrat na dan) najmanj 48 tednov.

Najpogosteje so poročali o naslednjih neželenih dogodkih, ki so vsaj možno povezani s sakvinavirjem s podporno terapijo z ritonavirjem (to so neželeni učinki): navzea, driska, utrujenost, bruhanje, flatulenca in bolečina v trebuhu.

Naslednji neželeni učinki so bili poročani kot najhujši (stopnje 3 in 4): anemija, sladkorna bolezen, diareja, navzea, bruhanje in utrujenost.

Za poglobljena priporočila pri prilagajanju odmerkov in z zdravili povezane neželene učinke za ritonavir in druga zdravila, uporabljana v kombinaciji s sakvinavirjem, naj zdravniki uporabijo Povzetke glavnih značilnosti zdravila za vsako od teh zdravil.

b. Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki iz teh dveh ključnih študij sakvinavir mehkih kapsul (1000 mg dvakrat na dan), ki so jih dajali v kombinaciji z nizkimi odmerki ritonavirja (100 mg dvakrat na dan) najmanj 48 tednov, so zbrani v preglednici 2. V preglednici so vključeni tudi resni in neresni neželeni učinki iz spontanih poročil, iz obdobja po prihodu zdravila na trg, za katere ni mogoče izključiti vzročne povezave s sakvinavirjem.

Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih v skladu s klasifikacijo MedDRA. Razvrstitev pogostnosti po klasifikaciji MedDRA je naslednja: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznani (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2: Pogostnost neželenih učinkov in izrazite nenormalnosti laboratorijskih testov iz kliničnih študij in obdobja po prihodu zdravila na trg pri odraslih bolnikih.

Organski sistem Pogostnost neželenega učinka	Neželeni učinki
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	
zelo pogosti	zmanjšanje števila trombocitov
pogosti	anemija, znižanje hemoglobina, zmanjšanje števila limfocitov, zmanjšanje števila belih krvnih celic
občasni	nevtropenija
<i>Očesne bolezni</i>	
občasni	moten vid
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
pogosti	preobčutljivost
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
zelo pogosti	zvišanje holesterola v krvi, zvišanje trigliceridov v krvi
pogosti	sladkorna bolezen, anoreksija, povečanje apetita,
občasni	zmanjšanje apetita
<i>Psihiatrične motnje</i>	
pogosti	zmanjšan libido, motnje spanja
<i>Bolezni živčevja</i>	
pogosti	parestezija, periferna nevropatija, omotica, sprememba okusa, glavobol
občasni	somnolenca, krči
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	
pogosti	dispneja
<i>Bolezni prebavil</i>	
zelo pogosti	diareja, navzea
pogosti	bruhanje, napihnjenost trebuha, bolečina v trebuhu, bolečina v zgornjem delu trebuha, zaprtje, suha usta, dispepsija, kolcanje, flatulenca, suhe ustnice, uhajanje blata
občasni	pankreatitis
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
zelo pogosti	zvišanje alanin-aminotransferaze, zvišanje aspartat- aminotransferaze, zvišanje lipoproteina majhne gostote
pogosti	zvišanje koncentracije bilirubina v krvi, zvišanje koncentracije amilaze v krvi,
občasni	hepatitis, zlatenica
<i>Bolezni sečil</i>	
pogosti	zvišanje koncentracije kreatinina v krvi
občasni	ledvična okvara
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
pogosti	alopecija, suha koža, ekcem, lipoatrofija, pruritus, izpuščaj
občasni	Stevens-Johnsonov sindrom, bulozne dermatoze
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
pogosti	mišični krči
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
pogosti	astenija, utrujenost, povečanje maščevja, občutek splošnega neugodja
občasni	razjede na sluznici

c. Opis izbranih neželenih učinkov

Presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko povečajo telesna masa ter ravni lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih s hemofilijo tipov A in B, ki so se zdravili z zaviralci proteaz, so poročali o porasti krvavitev, vključno s spontanimi kožnimi hematomi in hemartrozami (glejte poglavje 4.4).

Pri jemanju zaviralcev proteaz, še posebno v kombinaciji z nukleozidnimi analogi, so poročali o zvišani koncentraciji kreatin-fosfokinaze (CPK), mialgiji, miozitisu in redko o rabdomiolizi.

Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART). Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART) nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročajo o avtoimunskih boleznih (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

d. Pediatrična populacija

Na voljo so omejeni varnostni podatki iz pediatrične študije (NV20911, n=18), kjer so pri pediatričnih bolnikih, starih od 4 mesece do 6 let, proučevali varnost treh kapsul sakvinavirja (odmerek 50 mg/kg dvakrat na dan, ki ni presegel 1000 mg dvakrat na dan) v kombinaciji z nizkimi odmerki peroralne raztopine ritonavirja (3 mg/kg dvakrat na dan pri telesni masi od 5 do < 15 kg, 2,5 mg/kg dvakrat na dan pri telesni masi od 15 do 40 kg in 100 mg dvakrat na dan pri telesni masi > 40 kg).

Štirje bolniki so v študiji izkusili pet neželenih dogodkov, za katere so smatrali, da so povezani s študijskim zdravljenjem. Ti dogodki so bili bruhanje (3 bolniki), bolečina v trebuhu (1 bolnik) in diareja (1 bolnik). Nepričakovanih neželenih dogodkov v tej študiji niso opazili.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

S prevelikim odmerjanjem sakvinavirja je malo izkušenj. Pri akutnem in kroničnem prevelikem odmerjanju sakvinavirja samega ni bilo velikih zapletov, pri kombinaciji z drugimi zaviralci proteaze pa so se pojavili simptomi prevelikega odmerjanja, kot so splošna šibkost, utrujenost, driska, navzea, bruhanje, izguba las, suha usta, hiponatriemija, izguba telesne mase in ortostatska hipertenzija. Specifični antidot za preveliko odmerjanje sakvinavirja ni znan. Zdravljenje prevelikega odmerjanja s sakvinavirjem naj bi sestavljali splošni podporni ukrepi, kot so spremljanje vitalnih znakov in EKG ter opazovanje bolnikovega kliničnega statusa. Če je indicirano, razmislimo o preprečitvi nadaljnje absorpcije. Ker se sakvinavir močno veže na krvne proteine, dializa pri znatnem odstranjevanju učinkovine verjetno ne bo koristna.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, oznaka ATC: J05A E01

Mehanizem delovanja: proteaza HIV je bistveni virusni encim, ki je potreben za specifično cepitev virusnih gag in gag-pol poliproteinov. Sakvinavir selektivno zavira proteazo HIV in tako preprečuje dozorevanje infektivnih virusnih delcev.

Podaljšanje intervala QT in PR na elektrokardiogramu: učinki terapevtskih (1000/100 mg dvakrat na dan) in supratrapevtskih (1500/100 mg dvakrat na dan) odmerkov zdravila Invirase/ritonavirja na interval QT so proučevali v štirismernem, navzkrižnem, dvojno slepem, s placebom in z učinkovino (moksifloksacin 400 mg) nadzorovanem preskušanju pri zdravih moških in ženskih prostovoljcih, starih od 18 do 55 let ($n = 59$). EKG meritve so bile narejene v času 20 ur na 3 dan odmerjanja. Dan 3 so izbrali za določanje, ker je bila na ta dan v predhodni 14 dnevni farmakokinetični študiji večkratnega odmerjanja določena največja farmakokinetična izpostavljenost. Na dan 3 je bila povprečna vrednost C_{max} približno 3-krat višja pri terapevtskem odmerjanju, približno 4-krat višja pa pri supratrapevtskem odmerjanju glede na povprečno vrednost C_{max} , ki so jo opazili pri terapevtskih odmerkih, danih bolnikom z virusom HIV v stanju dinamičnega ravnovesja. Na tretji dan je bil zgornji enostranski 95-% interval zaupanja najvišje povprečne razlike v intervalu QTcS, popravljenem glede na stanje pred odmerjanjem (za študijo specifični interval QT, popravljen na srčni utrip) za učinkovino in placebo > 10 msek za skupini, ki se zdravita z zdravilom Invirase s podporno terapijo z ritonavirjem (glejte rezultate v preglednici 3). Medtem ko se zdi, da je imel supratrapevtski odmerek zdravila Invirase/ritonavirja večji učinek na interval QT kot terapevtski odmerek zdravila Invirase/ritonavirja, pa ni zanesljivo, da je bil največji učinek za oba odmerjanja opažen. V terapevtski roki je 11 % posameznikov, v supratrapevtski roki pa 18 % posameznikov imelo interval QTcS med 450 in 480 msek. V študiji ni bilo aritmije vrste *torsade de pointes* in podaljšanja intervala QT > 500 msek (glejte tudi poglavje 4.4).

Preglednica 3: najvišje povprečne vrednosti $ddQTcS^{\dagger}$ (msek) za terapevtski odmerek zdravila Invirase/ritonavirja, supratrapevtski odmerek zdravila Invirase/ritonavirja in aktivno kontrolo moksifloksacin, izmerjene na dan 3 pri zdravih prostovoljcih v študiji Thorough QT (TQT).

Zdravljenje	Določanje po odmerku	Povprečna vrednost $ddQTcS$	Standardna napaka	Zgornji 95 %-interval zaupanja $ddQTcS$
Invirase/ritonavir 1000/100 mg dvakrat na dan	12 ur	18,86	1,91	22,01
Invirase/ritonavir 1500/100 mg dvakrat na dan	20 ur	30,22	1,91	33,36
moksifloksacin [^]	4 ure	12,18	1,93	15,36

[†] izpeljana razlika popravljenega intervala QTcS pred začetkom odmerjanja med preiskovano skupino, ki je prejela aktivno zdravljenje in skupino, ki je prejela placebo

[^] 400 mg odmerki so prejeli samo na dan 3

Opomba: interval QTcS v študiji je bil $QTcS_{QT/RR}^{0.319}$ za moške in $QTcS_{QT/RR}^{0.337}$ za ženske, kar je podobno enačbi za popravek Fridericia ($QTcF = QT/RR^{0.333}$).

Na dan 3 so v tej študiji opazili tudi interval PR > 200 msek pri 40 % posameznikov, ki so prejeli zdravilo Invirase/ritonavir 1000/100 mg dvakrat na dan in pri 47 % posameznikov, ki so prejeli zdravilo Invirase/ritonavir 1500/100 mg dvakrat na dan. Interval PR > 200 msek so opazili pri 3 % posameznikov, ki so prejeli kontrolno zdravilo (moksifloksacin) in 5 % posameznikov, ki so

prejemali placebo. Najvišje povprečne spremembe intervala PR glede na vrednost pred začetkom odmerjanja v skupinah, ki so prejemale zdravilo Invirase s podporno terapijo z ritonavirjem so bile 25 msek pri odmerku 1000/100 mg dvakrat na dan in 34 msek pri odmerku 1500/100 mg dvakrat na dan (glejte tudi poglavje 4.4).

Dogodki sinkopa/presinkopa so se pojavili v višjem odstotku, kot je bilo pričakovano, in so bili pogostejši pri zdravljenju s sakvinavirjem (11 od 13). Klinični pomen teh ugotovitev iz študije, izvedene pri zdravih prostovoljcih, pri uporabi zdravila Invirase/ritonavirja pri bolnikih, okuženih s HIV, ni jasen, vendar se je odmerkom zdravila Invirase/ritonavirja, ki presegajo 1000/100 mg dvakrat na dan, treba izogibati.

V odprti 2-tedenski opazovalni študiji so pri 23 bolnikih, okuženih s HIV-1, ki še niso bili zdravljeni in so začeli z zdravljenjem z zdravilom Invirase/ritonavirjem, ocenjevali učinek začetnega zdravljenja na interval QTc, PK in virusno breme, z režimom odmerjanja zdravila Invirase/ritonavirja 500/100 mg dvakrat na dan v kombinaciji z dvema NRTI – nukleozidnima zaviralcema reverzne transkriptaze prvih 7 dni zdravljenja, ki mu je v naslednjih 7 dneh sledilo zdravljenje z zdravilom Invirase/ritonavirjem 1000/100 mg dvakrat na dan v kombinaciji z dvema NRTI. EKG in PK meritve so bile zbrane na 3., 4., 7., 10. in 14. dan zdravljenja po spremenjenem zdravljenju z zdravilom Invirase/ritonavirjem. Prva spremenljivka v študiji je bila največja sprememba QTcF od izhodiščne povprečne vrednosti treh meritev EKG pred odmerjanjem ($\Delta QTcF_{\text{povprečna}}$). V študiji TQT, ki je temeljila na primerjavi navzkrižne študije med različno populacijo, je spremenjen režim zdravljenja z zdravilom Invirase/ritonavirjem na 3. dan zmanjšal povprečno največjo $\Delta QTcF_{\text{povprečna}}$ v prvem tednu zdravljenja v primerjavi z enakimi vrednostmi pri zdravih prostovoljcih, ki so prejeli standardni režim odmerjanja zdravila Invirase/ritonavirja (preglednica 4). Samo 2/21 (9 %) bolnikov v vseh študijskih dnevih je imelo po s spremenjenim režimom danem zdravilu Invirase/ritonavirju pri bolnikih, okuženih s HIV-1, ki še niso bili zdravljeni, največjo spremembo QTcF od izhodiščne povprečne vrednosti treh meritev EKG pred odmerjanjem ≥ 30 ms. Največja povprečna sprememba od QTcF od izhodiščne povprečne vrednosti treh meritev EKG pred odmerjanjem je bila < 10 ms v vseh študijskih dnevih. Ti rezultati, ki temeljijo na primerjavi navzkrižne študije med različno populacijo (preglednica 4), kažejo, da se tveganje za podaljšanje QTc zmanjša s spremenjenim režimom odmerjanja zdravila Invirase/ritonavirja. Delež bolnikov s poročanim podaljšanim intervalom PR > 200 ms je bil v tej študiji od 3/22 (14 %) (3. dan) do 8/21 (38 %) (14. dan).

Po spremenjenem režimu zdravila Invirase/ritonavirja je izpostavljenost sakinavirju v prvem tednu dosegla vrh na dan 3 in padla na najnižjo vrednost na dan 7 z indukcijskimi učinki ritonavirja, medtem ko so se PK parametri sakinavirja (po polnih odmerkih zdravila Invirase/ritonavirja v drugem tednu) približali preteklim podatkom za povprečne vrednosti sakinavirja v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih, okuženih z virusom HIV-1 na dan 14 (preglednica 9). Povprečna vrednost C_{max} zdravila Invirase s spremenjenim režimom zdravila Invirase/ritonavirja je bila vse študijske dni približno 53-83 % nižja pri bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, glede na srednjo vrednost C_{max} , doseženo pri zdravih prostovoljcih v študiji TQT na dan 3. Stalno upadanje HIV-RNK so opazili pri vseh bolnikih, ki še niso bili zdravljeni in so prejeli spremenjen režim odmerjanja zdravila Invirase/ritonavirja v obdobju 2 tednov zdravljenja in nakazuje zaviranje virusa HIV v času študije. Dolgoročna učinkovitost s spremenjenim režimom ni bila ocenjena.

Preglednica 4: Pregled parametrov elektrokardiograma po danem zdravilu Invirase/ritonavirju s spremenjenim režimom pri bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, ki še niso bili zdravljeni in so začeli z zdravljenjem z zdravilom Invirase/ritonavirjem

Parameter	Dan 3 500/100 mg (n=22)	Dan 4 500/100 mg (n=21)	Dan 7 500/100 mg (n=21)	Dan 10 1000/100 mg (n=21)	Dan 14 1000/100 mg (n=21)	Študija TQT Dan 3* (n=57)
Povprečna največja $\Delta QTcF_{\text{povprečna}}$ 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
Bolniki z največjo $\Delta QTcF_{\text{povprečna}} \geq 30$ ms (%)	0	0	0	2/21 (9 %)	0	29/57 (51 %)

*Pretekli podatki iz študije Thorough QT pri zdravih prostovoljcih.

Protivirusna aktivnost in vitro: sakvinavir kaže protivirusno aktivnost proti vrsti laboratorijskih sevov in kliničnih izolatov virusa HIV-1. Tipične vrednosti EC_{50} so bile v razponu od 1 do 10 nM, EC_{90} pa od 5 do 50 nM, pri čemer ni bilo opaziti razlik med izolati genotipske skupine B in virusi, ki niso bili izolati genotipske skupine B. EC_{50} vrednosti odgovarjajočega, prilagojenega seruma (50 % človeški serum) so bile v razponu od 25 do 250 nM. Klinični izolati HIV-2 so kazali vrednosti EC_{50} v razponu od 0,3 do 2,4 nM.

Odpornost

Protivirusna aktivnost glede na izhodiščni genotip in fenotip:

Genotipske in fenotipske klinične znake, iz katerih lahko napovemo klinično učinkovitost zdravljenja s sakvinavirjem s podporno terapijo z ritonavirjem, so ugotovili s pomočjo retrospektivne analize kliničnih študij RESIST 1 in 2 ter analize velike bolnišnične kohorte (Marcelin et al, 2007).

Izhodiščni fenotip sakvinavirja (sprememba dovzetnosti glede na normalne vrednosti, metoda PhenoSense) je bil glavni napovedni dejavnik virološkega odziva. Zmanjšanje virološkega odziva so opazili šele, ko je večkratnik spremembe presegel 2,3. Ko je večkratnik spremembe presegel 12, pa virološke koristi ni bilo več opaziti.

Marcelin z avtorji (2007) je pri 138 bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni s sakvinavirjem, identificiral devet proteaznih kodonov (L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M), ki so bili povezani z zmanjšanjem virološkega odziva na sakvinavir/ritonavir (1000/100 mg dvakrat na dan). Prisotnost 3 ali več mutacij je bila povezana z zmanjšanim odzivom na sakvinavir/ritonavir. Povezava med številom mutacij, povezanih z odpornostjo na sakvinavir in virološkim odzivom, je bila potrjena v neodvisni klinični raziskavi (RESIST 1 in 2), ki je vključevala že predhodno zdravljeno populacijo, vključno s 54 % bolnikov, ki so predhodno prejeli sakvinavir ($p = 0,0133$, glejte preglednico 5). Mutacija G48V, ki je bila in vitro prepoznana kot značilna mutacija, povezana s sakvinavirjem, je bila ob začetku zdravljenja prisotna pri virusu treh bolnikov, ki se na zdravljenje niso odzvali.

Preglednica 5: virološki odziv na sakvinavir/ritonavir, glede na število izhodiščnih mutacij, povezanih z odpornostjo na sakvinavir

Število izhodiščnih mutacij, povezanih z odpornostjo na sakvinavir*	Marcelin et al (2007) predhodno nezdravljeni s sakvinavirjem		RESIST 1 & 2 predhodno nezdravljeni/zdravljeni s sakvinavirjem	
	n=138	Sprememba v izhodiščnih plazemskih koncentracijah HIV-1 RNA v tednih 12-20	n=114	Sprememba v izhodiščnih plazemskih koncentracijah HIV-1 RNA v tednu 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

* Mutacije, povezane s sakvinavirjem: L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M

Klinični rezultati študij zdravljenja bolnikov, ki še niso bili zdravljeni s proteaznimi zaviralci, in predhodno zdravljenih bolnikov

V študiji MaxCmin1 so pri več kot 300 bolnikih (pri predhodno nezdravljenih in zdravljenih s proteaznim zaviralcem) varnost in učinkovitost sakvinavir mehkih kapsul 1000 mg in ritonavirja 100 mg dvakrat na dan v kombinaciji z dvema nukleozidnima/nenukleozidnima zaviralcema reverzne transkriptaze primerjali z indinavirjem/ritonavirjem v odmerku 800/100 mg dvakrat na dan v kombinaciji z dvema nukleozidnima/nenukleozidnima zaviralcema reverzne transkriptaze. Kombinacija sakvinavirja in ritonavirja je imela boljšo virološko aktivnost kot kombinacija indinavirja in ritonavirja, prekinitev predpisanega zdravljenja so upoštevali kot pomanjkanje virološkega odziva.

V študiji MaxCmin2 so pri 324 bolnikih (pri predhodno nezdravljenih in zdravljenih s proteaznim zaviralcem) varnost in učinkovitost sakvinavir mehkih kapsul 1000 mg in ritonavirja 100 mg dvakrat na dan v kombinaciji z dvema nukleozidnima (NRTI)/nenukleozidnima (NNRI) zaviralcema reverzne transkriptaze primerjali z lopinavirjem/ritonavirjem v odmerku 400/100 mg dvakrat na dan v kombinaciji z dvema nukleozidnima (NRTI)/nenukleozidnima (NNRTI) zaviralcema reverzne transkriptaze. Nihče od bolnikov v skupini, zdravljeni z lopinavirjem/ritonavirjem, ni bil pred randomizacijo izpostavljen lopinavirju, v skupini, zdravljeni s sakvinavirjem/ritonavirjem, pa je bilo sakvinavirju predhodno izpostavljenih 16 ljudi.

Preglednica 6: Demografski podatki iz MaxCmin1 in MaxCmin2[†]

	MaxCmin1 sakvinavir/ ritonavir (SQV/r) n=148	indinavir/ ritonavir (IDV/r) n=158	MaxCmin2 sakvinavir/ ritonavir (SQV/r) n=161	lopinavir/ ritonavir (LPV/r) n=163
spol moški	82 %	74 %	81 %	76 %
Rasa (belci/črnci/azijci)% belci črnci azijci	86/9/1	82/12/4	75/19/1	74/19/2
starost, mediana, leta	39	40	40	40
kategorija C (%) po CDC klasifikaciji	32 %	28 %	32 %	31 %
predhodno nezdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili (%)	28 %	22 %	31 %	34 %
predhodno nezdravljeni s proteaznimi zaviralci (%)	41 %	38 %	48 %	48 %
mediana izhodiščne vrednosti HIV-1 RNA, log ₁₀ kopij/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)
mediana izhodiščne vrednosti števila celic CD4 ⁺ , celic/mm ³ (IQR)	272 (135-420)	280 (139-453)	241 (86-400)	239 (95-420)

[†] podatki iz poročila kliničnih študij

Preglednica 7: Izidi iz študij MaxCmin1 in MaxCmin2[†] pri 48. tednu

Izidi	MaxCmin1		MaxCmin2	
	sakvinavir/ ritonavir (SQV/r)	indinavir/ ritonavir (IDV/r)	sakvinavir/ ritonavir (SQV/r)	lopinavir/ ritonavir (LPV/r)
vpeljeno sprejeto zdravljenje, n (%)	148 (94 %)	158 (99 %)	161 (94 %)	163 (98 %)
prekinjeno sprejeto zdravljenje, n (%)	40 (27 %)	64 (41 %)	48 (30 %)	23 (14 %)
	P=0,01		P=0,001	
pomanjkanje virološkega odziva ITT/e* [#]	36/148 (24 %)	41/158 (26 %)	53/161 (33 %)	29/163 (18 %)
	P=0,76		P=0,002	
razmerje z virusnim bremenom VL < 50 kopij/ml v 48. tednu, ITT/e [#]	97/144 (67 %)	106/154 (69 %)	90/158 (57 %)	106/162 (65 %)
	P >0,05 [‡]		P=0,12	
razmerje z virusnim bremenom VL < 50 kopij/ml v 48. tednu, na zdravljenju	82/104 (79 %)	73/93 (78 %)	84/113 (74 %)	97/138 (70 %)
	P>0,05 [‡]		P=0,48	
mediana povečanja števila celic CD4 v 48. tednu (celic/mm ³)	85	73	110	106

* Za obe študiji: za bolnike, ki so vstopili v študijo z virusnim bremenom (VL - viral load) < 200 kopij/ml, pomanjkanje virološkega odziva (VF – viral failure) je definiran kot ≥ 200 kopij/ml. MaxCmin1: za tiste, ki so vstopili v študijo z virusnim bremenom ≥ 200 kopij/ml, pomanjkanje virološkega odziva je definiran kot kakršnokoli povečanje $\geq 0,5$ log in/ali virusno breme $\geq 50,000$ kopij/ml v 4 tednu, $\geq 5,000$ kopij/ml v 12 tednu ali ≥ 200 kopij/ml v 24 tednu ali kasneje. MaxCmin2: kakršnokoli zvečanje $\geq 0,5$ log pri posameznem obisku; $\leq 0,5$ log zmanjšanje, če je bilo virusno breme ≥ 200 kopij/ml v 4 tednu; $\leq 1,0$ log zmanjšanje od začetne vrednosti, če je bilo virusno breme ≥ 200 kopij/ml v 12 tednu in virusno breme ≥ 200 kopij/ml v 24 tednu.

[#] ITT/e = z namenom zdraviti/izpostavljen

[†] podatki iz poročila kliničnih študij

[‡] podatki iz publikacije MaxCmin1

Klinični rezultati iz pediatričnih študij

Farmakokinetiko, varnost in učinkovitost sakvinavirja so ovrednotili v odprti, multicentrični študiji pri 18 otrocih, starih od 4 mesece do manj kot 6 let, pri katerih je bil sakvinavir (50 mg/kg dvakrat na dan do odmerka za odrasle 1000 mg dvakrat na dan) dan v kombinaciji s peroralno raztopino ritonavirja (3 mg/kg dvakrat na dan pri telesni masi od 5 do <15 kg, 2,5 mg/kg dvakrat na dan pri telesni masi od 15 do 40 kg in 100 mg dvakrat na dan pri telesni masi >40 kg) in še z ≥ 2 antiretrovirusnima zdraviloma. Dojenčki in mlajši otroci so bili razdeljeni v 2 skupini: skupina A "nizka starostna skupina" stari 4 mesece do manj kot 2 leti (n=5) in skupina B "visoka starostna skupina" otroci stari 2 leti do manj kot 6 let (n=13).

V "visoki starostni skupini" je imelo v 48 tednu 11 od 13 bolnikov virusno breme < 400 kopij/ml. V enakem obdobju je imelo 9 od 13 bolnikov virusno breme < 50 kopij/ml. Število limfocitov CD4 (izraženo kot povprečni odstotek) se je povečalo za povprečno 2,97 % v enakem 48 tedenskem obdobju. Študija je bila premajhna in zato zaključek glede klinične koristi ni možen.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Sakvinavir se dokazano v celoti presnavlja s CYP3A4. Ritonavir zavira presnovo sakvinavirja in s tem zviša ("podpre") plazemske koncentracije sakvinavirja.

Absorpcija: pri s HIV okuženih odraslih bolnikih zdravilo Invirase v kombinaciji z ritonavirjem pri odmerkih 1000/100 mg dvakrat na dan povzroča podobno ali večjo sistemsko izpostavljenost sakvinavirju v obdobju 24 ur, kot se jo doseže s 1200 mg sakvinavir mehкими kapsulami trikrat na dan (glejte preglednico 8). Med dolgotrajnim zdravljenjem je farmakokinetika sakvinavirja stabilna.

Preglednica 8: Povprečne (% CV) AUC, C_{max} in C_{min} sakvinavirja pri bolnikih po večkratnem odmerjanju zdravila Invirase, sakvinavir mehkih kapsul, zdravila Invirase/ritonavirja in sakvinavir mehkih kapsul/ritonavirja.

Zdravljenje	n	AUC τ (ng·h/ml)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/ml) [†]	C_{max} (ng/ml)	C_{min} (ng/ml)
Invirase (trde kapsule) 600 mg trikrat na dan	10	866 (62)	2.598	197 (75)	75 (82)
sakvinavir mehke kapsule 1200 mg trikrat na dan	31	7.249 (85)	21.747	2.181 (74)	216 (84)
Invirase (tablete) 1000 mg dvakrat na dan plus ritonavir 100 mg dvakrat na dan* (na tešče)	22	10.320 (2.530-30.327)	20.640	1.509 (355-4.101)	313 (70-1.725) ††
Invirase (tablete) 1000 mg dvakrat na dan plus ritonavir 100 mg dvakrat na dan* (obrok z visoko vsebnostjo maščob)	22	34.926 (11.826- 105.992)	69.852	5.208 (1.536-14.369)	1.179 (334- 5.176) ††

τ = interval odmerjanja, tj. 8 ur za trikrat na dan in 12 ur za dvakrat na dan.

C_{min} = opažena plazemska koncentracija ob koncu intervala odmerjanja.

* rezultati so geometrična sredina (min - max)

[†] dobljen iz odmerjanja trikrat na dan ali dvakrat na dan

†† vrednosti koncentracij pred naslednjim odmerkom

Absolutna biološka uporabnost je bila v povprečju 4 % (CV 73 %, razpon: 1 % do 9 %) pri 8 zdravih prostovoljcih, ki so prejeli en odmerek po 600 mg (3 x 200 mg trde kapsule) zdravila Invirase po obilnem zajtrku. Domnevajo, da je nizka biološka uporabnost posledica kombinacije nepopolne absorpcije in obsežne presnove prvega prehoda. Dokazano je bilo, da ima pH v želodcu le manjši vpliv k velikemu povečanju biološke uporabnosti, ki so ga opazili pri jemanju s hrano. Absolutna biološka uporabnost sakvinavirja, danega sočasno z ritonavirjem pri ljudeh ni bila dokazana.

V kombinaciji z ritonavirjem je bila bioekvivalenca zdravila Invirase trdih kapsul in filmsko obloženih tablet dokazana pri jemanju s hrano.

Učinkovitost terapije predhodno nezdravljenih bolnikov povezujejo s C_{min} približno 50 ng/ml in AUC₀₋₂₄ okoli 20.000 ng·h/ml. Učinkovito terapijo že zdravljenih bolnikov povezujejo s C_{min} približno 100 ng/ml in AUC₀₋₂₄ okoli 20.000 ng·h/ml.

Pri bolnikih, okuženih s HIV-1, ki še niso bili zdravljeni in so se začeli zdravljenje z zdravilom Invirase/ritonavirjem po spremenjenem režimu odmerjanja zdravila Invirase/ritonavirja in sicer s 500 mg zdravila Invirase dvakrat na dan in 100 mg ritonavirja dvakrat na dan prvih 7 dni zdravljenja ter povečanjem na 1000 mg zdravila Invirase dvakrat na dan in 100 mg ritonavirja dvakrat na dan v naslednjih 7 dneh, se je v študijskih dneh sistemska izpostavljenost sakvinavirju običajno približala ali

preseгла raven preteklih vrednosti v stanju dinamičnega ravnovesja pri standardnem režimu odmerjanja zdravila Invirase/ritonavirja 1000 mg/100 mg dvakrat na dan (glejte preglednici 9 in 8).

Preglednica 9: Povprečna vrednost (CV %) PK parametrov po spremenjenem režimu zdravila Invirase/ritonavirja pri bolnikih, okuženih s HIV-1, ki še niso bili zdravljeni in so začeli zdravljenje z zdravilom Invirase/ritonavirjem

Parameter	Dan 3 500/100 mg (n=22)	Dan 4 500/100 mg (n=21)	Dan 7 500/100 mg (n=21)	Dan 10 1000/100 mg (n=21)	Dan 14 1000/100 mg (n=21)
AUC ₀₋₁₂ (ng*h/ml)	27.100 (35,7)	20.300 (39,9)	12.600 (54,5)	34.200 (48,4)	31.100 (49,6)
C _{max} (ng/ml)	4030 (29,1)	2960 (40,2)	1960 (53,3)	5300 (36,0)	4860 (46,8)
C ₁₂ (ng/ml)	899 (64,9)	782 (62,4)	416 (98,5)	1220 (91,6)	1120 (80,9)

In vitro študije so pokazale, da je sakvinavir substrat P-glikoproteina (P-gp).

Vpliv hrane: v navzkrižni študiji so 22 s HIV okuženih bolnikov zdravili z zdraviloma Invirase v odmerku po 1000 mg in ritonavirjem v odmerku po 100 mg dvakrat na dan. Prejeli so tri zaporedne odmerke na tešče ali po zelo kaloričnem obroku z veliko vsebnostjo maščob (46 g maščob, 1091 kcal). Vrednosti AUC₀₋₁₂, C_{max} in C_{trough} (pred naslednjim odmerkom) sakvinavirja, danega na tešče, so bile za približno 70 % manjše od vrednosti, kjer so sakvinavir prejeli z obrokom z veliko vsebnostjo maščob. Vsi razen enega bolnika so po jemanju na tešče dosegli koncentracijo sakvinavirja pred naslednjim odmerkom nad terapevtskim pragom (100 ng/ml). Klinično značilnih razlik v farmakokinetičnem profilu ritonavirja po jemanju na tešče in po jemanju s hrano ni bilo, manjša pa je bila koncentracija ritonavirja pred naslednjim odmerkom (z geometrično sredino 245 v primerjavi z 348 ng/ml) po jemanju na tešče glede na zaužitje zdravila z obrokom. Zdravili Invirase in ritonavir se morata vzeti s hrano ali po njej.

Porazdelitev pri odraslih: sakvinavir se obsežno razporeja v tkiva. Povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja po intravenskem dajanju 12 mg odmerka sakvinavirja je bil 700 l (CV 39 %). Prikazano je bilo, da se sakvinavir približno 97 % veže na plazemske beljakovine do 30 µg/ml. Pri dveh bolnikih, ki sta prejemale zdravilo Invirase 600 mg trikrat na dan, so bile koncentracije sakvinavirja v cerebrospinalni tekočini zanemarljive v primerjavi s koncentracijami v ustreznih vzorcih plazme.

Biotransformacija in izločanje pri odraslih: v in vitro študijah z uporabo človeških jetrnih mikrosomov so pokazali, da presnova sakvinavirja poteka prek citokroma P450, specifični izoencim CYP3A4 pa je odgovoren za več kot 90 % presnove prek jeter. Na podlagi in vitro študij se sakvinavir hitro presnavlja v razpon mono- in dihidroksiliranih neaktivnih spojin. V študiji masnega ravnovesja z uporabo 600 mg ¹⁴C-sakvinavirja (n = 8) so zaznali 88 % oziroma 1 % peroralno danega radioaktivno označenega v blatu oziroma urinu v 4 dneh po odmerjanju. Dodatno so štirim osebam dali 10,5 mg ¹⁴C-sakvinavirja intravensko, v blatu oziroma urinu so v 4 dneh po odmerjanju zaznali 81 % oziroma 3 % intravensko danega radioaktivno označenega. 13 % sakvinavirja v krvnem obtoku je v plazmi po peroralnem dajanju nespremenjenega, ostanek pa je v obliki presnovkov. Po intravenskem dajanju je 66 % sakvinavirja v krvnem obtoku nespremenjenega, ostalo pa v obliki presnovkov, kar kaže, da je sakvinavir potrjen obsežni presnovi prvega prehoda. In vitro poskusi so pokazali, da se presnova sakvinavirja v jetrih zasiti pri koncentracijah nad 2 µg/ml.

Sistemiški očistek sakvinavirja je bil visok, 1,14 l/h/kg (CV 12 %), rahlo nad jetrnim pretokom plazme, in stalen po intravenskih odmerkih 6, 36 in 72 mg. Povprečen čas nahajanja sakvinavirja je bil 7 ur (n = 8).

Posebne populacije

Vpliv spola na zdravljenje z zdravilom Invirase/ritonavirjem: v bioekvivalenčni študiji, ki je primerjala kombinacijo zdravila Invirase 500 mg filmsko obložene tablete in ritonavirja s kombinacijo zdravila Invirase 200 mg trde kapsule in ritonavirja, je bila opažena razlika med spoloma. Pri ženskah je bila ugotovljena večja izpostavljenost sakvinavirju kot pri moških (AUC povprečno 56 % višji, C_{max} povprečno 26 % višji). Ni bilo dokazov, s katerimi bi lahko razliko med spoloma v tej študiji razložili s starostjo in telesno maso. Omejeni podatki iz nadzorovanih kliničnih študij z odobrenim režimom odmerjanja ne kažejo večjih razlik v učinkovitosti in varnostnem profilu med moškimi in ženskami.

Bolniki z jetrno okvaro: vpliv jetrne okvare na farmakokinetiko sakvinavirja/ritonavirja (1000 mg/100 mg dvakrat na dan 14 dni) v stanju dinamičnega ravnovesja so proučevali pri 7 bolnikih, okuženih s HIV in z zmerno jetrno okvaro (lestvica po Child-Pugh-u stopnja B, 7 do 9 točk). V kontrolno skupino v preskušanju je bilo vključenih 7 bolnikov, ki so bili okuženi s HIV in so imeli normalno jetrno funkcijo ter so se ujemali z bolniki z jetrno okvaro v starosti, spolu, telesni masi in uporabi tobačnih izdelkov. Pri bolnikih okuženih s HIV in z zmerno jetrno okvaro sta bili povprečni vrednosti za sakvinavir (% koeficienta spremembe v oklepajih) AUC_{0-12} 24,3 (102 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ in C_{max} 3,6 (83 %) $\mu\text{g}/\text{ml}$. Ustrezni vrednosti v kontrolni skupini sta bili 28,5 (71 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ in 4,3 (68 %) $\mu\text{g}/\text{ml}$. Povprečno geometrično razmerje (razmerje farmakokinetičnih parametrov med bolniki z jetrno okvaro in bolniki z normalno jetrno funkcijo) (interval zaupanja 90 %) je bilo 0,7 (0,3 do 1,6) za obe AUC_{0-12} in C_{max} , kar kaže na približno 30 % zmanjšanje farmakokinetične izpostavljenosti pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro. Rezultati temeljijo na celokupnih koncentracijah sakvinavirja (vezanega na proteine in prostega). Koncentracij prostega, v stanju dinamičnega ravnovesja niso ocenili. Na osnovi omejenih podatkov se zdi, da prilagajanje odmerkov pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro ni utemeljeno. Pri tej populaciji se zaradi povečane variabilnosti izpostavljenosti priporoča natančno spremljanje varnosti (vključno z znaki srčne aritmije) in virološkega odziva (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pediatrična populacija: informacija o farmakokinetiki v stanju dinamičnega ravnovesja pri pediatričnih bolnikih, okuženih s HIV, je na voljo iz študije NV20911. V tej študiji je bilo 5 bolnikov < 2 leti in 13 med 2 do <6 let, ki so prejeli 50 mg/kg sakvinavirja dvakrat na dan (niso presegli 1000 mg dvakrat na dan) s podporno terapijo z ritonavirjem 3 mg/kg pri bolnikih s telesno maso od 5 do <15 kg, ali 2,5 mg/kg pri bolnikih s telesno maso od 15 do 40 kg (niso presegli 100 mg dvakrat na dan). 16 od 18 otrok ni moglo pogoltniti zdravila Invirase trde kapsule in so prejeli zdravilo tako, da so jim kapsulo odprli in vsebino zmešali z različnimi raztopinami. Farmakokinetični parametri izpostavitve za "visoko starostno skupino" so navedeni v spodnji preglednici 10. Rezultati za "nizko starostno skupino" niso prikazani, ker so podatki omejeni na majhno velikost skupine.

Preglednica 10: Farmakokinetični parametri sakvinavirja v stanju dinamičnega ravnovesja pri pediatričnih bolnikih okuženih s HIV

			povprečni $\pm$ standardni odklon (% CV) farmakokinetičnih parametrov* sakvinavirja		
Študija	Starostna skupina (leta)	N	AUC_{0-12h} (ng·h/ml)	C_{trough} (koncentracija pred naslednjim odmerkom (ng/ml))	C_{max} (ng/ml)
NV20911	2 do < 6 let	13	38.000 $\pm$ 18.100 (48 %)	1860 $\pm$ 1060 (57 %)	5570 $\pm$ 2780 (50 %)

* Vsi parametri so normalizirani na odmerek 50 mg/kg

Opazili so, da je bila v stanju dinamičnega ravnovesja izpostavljenost sakvinavirju v pediatričnih študijah bistveno višja od preteklih podatkov pri odraslih, kjer so opazili od odmerka in izpostavljenosti odvisno podaljšanje intervala QTc in PR (glejte poglavje 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna in kronična toksičnost: sakvinavir so dobro prenašali v študijah peroralne akutne in kronične toksičnosti pri miših, podganah, psih in dolgorepih ameriških opicah.

Mutageneza: študije mutagenosti in genotoksičnosti s presnovno aktivacijo ali brez nje, kakor je ustrezalo, so pokazale, da sakvinavir nima mutagenega delovanja *in vitro* v bakterijskih celicah (Amesov test) ali celicah sesalcev (test HPRT na celicah pljuč kitajskega hrčka V79). Sakvinavir ne povzroča poškodb kromosomov *in vivo* pri mikronukleusnem testu na miših ali *in vitro* v humanih limfocitih periferne krvi in ne povzroča primarnih poškodb DNK *in vitro* pri testu nepredvidene sinteze DNK.

Kancerogeneza: po dajanju sakvinavirjevega mesilata podganam in mišim 96 do 104 tedne ni bilo dokazov kancerogenega delovanja. Plazemske izpostavitve (vrednosti AUC) v podganah (največji odmerek 1000 mg/kg/dan) in v miših (največji odmerek 2500 mg/kg/dan) so bile nižje od pričakovanih plazemskih izpostavitve, doseženih pri ljudeh ob priporočenem kliničnem odmerku zdravila Invirase s podporno terapijo z ritonavirjem.

Reprodukтивna toksičnost: plodnost, perinatalni in postnatalni razvoj niso bili spremenjeni. Pri podganah in kuncih pri plazemskih izpostavitvah, nižjih od doseženih pri ljudeh ob priporočenem kliničnem odmerku zdravila Invirase s podporno terapijo z ritonavirjem, embriotoksičnih/teratogenih učinkov niso opazili. Študije porazdelitve pri teh živalskih vrstah so pokazale, da je prehajanje sakvinavirja prek posteljice majhno (manj kot 5 % plazemskih koncentracij matere).

Farmakološka varnost: *in vitro* je bilo prehajanje skozi klonirane človeške kalijeve kanalčke v srcu (hERG) ovirano za 75 % pri koncentraciji 30 µM sakvinavirja. Sakvinavir je zaviral tok hERG z 4,7 µM IC₅₀, tok Ca⁺⁺ kanalčkov tipa L pa z 6,3 µM IC₅₀. V študiji miokardne porazdelitve pri podganah so po sočasnem dajanju sakvinavirja in ritonavirja opazili približno 2-krat večje kopičenje sakvinavirja v srcu v primerjavi s plazmo. Klinična pomembnost teh predkliničnih podatkov ni znana, so pa pri zdravljenju s kombinacijo sakvinavirja in ritonavirja pri ljudeh opazili nenormalno prevodnost in repolarizacijo srca (glejte poglavji 4.4. in 5.1).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:
mikrokristalna celuloza,
premreženi natrijev karmelozat,
povidon,
laktoza (monohidrat),
magnezijev stearat.

Obloga tablete:
hipromeloza,
titanov dioksid (E171),
smukec,
gliceriltriacetat,
rumeni in rdeči železov oksid (E172).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka (HDPE) vsebuje 120 tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/96/026/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 04. oktober 1996
Datum zadnjega podaljšanja: 04. oktober 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**BESEDILO ZA ZUNANJO OVOJNINO****1. IME ZDRAVILA**

Invirase 500 mg filmsko obložene tablete
sakvinavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg sakvinavirja, v obliki sakvinavirjevega mesilata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo (monohidrat) 38,5 mg, barvila (titanov dioksid E171, železov oksid E172) in druge pomožne snovi. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

120 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za peroralno uporabo
Filmsko obloženo tableto je treba pogoltniti celo.
Pred uporabo natančno preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/96/026/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

invirase 500 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**BESEDILO ZA NALEPKO NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Invirase 500 mg filmsko obložene tablete
sakvinavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg sakvinavirja, v obliki sakvinavirjevega mesilata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo (monohidrat) 38,5 mg, barvila (titanov dioksid E171, železov oksid E172) in druge pomožne snovi. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

120 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za peroralno uporabo
Filmsko obloženo tableto je treba pogoltniti celo.
Pred uporabo natančno preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/96/026/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Invirase 500 mg filmsko obložene tablete sakvinavir

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Invirase in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Invirase
3. Kako jemati zdravilo Invirase
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Invirase
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Invirase in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Invirase vsebuje učinkovino sakvinavir, ki je protivirusna učinkovina. Spada v razred zdravil, imenovanih zaviralci proteaz. Namenjeno je zdravljenju okužbe z virusom humane imunске pomanjkljivosti (HIV).

Zdravilo Invirase uporabljajo odrasli, okuženi s HIV-1. Zdravilo Invirase zdravnik predpiše za uporabo v kombinaciji z ritonavirjem (Norvir) in drugimi protiretrovirusnimi zdravili.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Invirase

Ne jemljite zdravila Invirase, če:

- imate alergijo na sakvinavir, ritonavir ali katero koli drugo sestavino (glejte "Zdravilo Invirase vsebuje laktozo" kasneje v tem poglavju in "Kaj vsebuje zdravilo Invirase" v poglavju 6),
- imate kakršne koli težave s srcem, ki so vidne na elektrokardiogramu (EKG, električni zapis srca) - lahko ste se z njimi že rodili,
- imate zelo počasen srčni utrip (bradikardijo),
- imate šibko srce (srčno popuščanje),
- ste kdaj imeli neenakomerno bitje srca (aritmije),
- imate neravnovesje soli v krvi, še zlasti nizke koncentracije kalija v krvi (hipokaliemija), ki ga trenutno ne zdravite,
- imate hude težave z jetri, kot je zlatenica, hepatitis ali oslABLJENO delovanje jeter - kjer se trebuh napolni s tekočino, postanete zmedeni ali krvavite v požiralniku (cev, ki poteka od ust do želodca),
- ste nedavno uporabili rilpivirin, zdravilo za zdravljenje okužbe z virusom HIV.

Ne jemljite zdravila Invirase, če karkoli izmed naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom preden vzamete zdravilo Invirase.

Ne jemljite zdravila Invirase, če jemljete katero koli izmed naštetih zdravil:

Katero koli zdravilo, ki lahko spremeni ritem srca, kot na primer:

- nekatera zdravila proti HIV, kot sta atazanavir, lopinavir, rilpivirin,
- nekatera zdravila za zdravljenje srčnih obolenj - amiodaron, bepridil, dizopiramid, dofetilid, flekainid, hidrokinidin, ibutilid, lidokain, propafenon, kinidin, sotalol,
- nekatera zdravila proti depresiji - amitriptilin, imipramin, trazodon, maprotilin,
- zdravila proti ostalim hudim duševnim zdravstvenim težavam - kot so klopazipin, haloperidol, mezoridazin, fenotiazini, sertindol, sultoprid, tioridazin, ziprazidon,
- nekatera zdravila proti okužbam - kot so klaritromicin, dapson, eritromicin, halofantrin, pentamidin, sparfloksacin,
- nekatera močna zdravila proti bolečini (narkotiki) - kot so alfentanil, fentanil, metadon,
- zdravila proti erektilni disfunkciji - sildenafil, vardenafil, tadalafil,
- nekatera zdravila, ki se lahko uporabljajo za različne stvari: cisaprid, difemanil, mizolastin, kinin, vinkamin,
- nekatera zdravila, ki se uporabljajo za preprečitev zavrnitve novih organov po operaciji presaditve, kot je takrolimus,
- nekatera zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje benigne hiperplazije prostate (povečane prostate), kot je alfuzosin,
- nekatera zdravila, ki se pogosto uporabljajo proti alergijskim simptomom - kot sta terfenadin in astemizol,
- nekatera zdravila proti hudim duševnim zdravstvenim težavam - kot je pimozid,
- nekatera zdravila (imenovana zaviralci tirozin kinaze), ki se uporabljajo za zdravljenje nekaterih vrst raka - kot sta dasatinib in sunitinib.

Katero koli izmed zdravil:

- ergot alkaloidi - proti migrenskim napadom,
- triazolam in midazolam (ki se jemlje skozi usta) - kot pomoč pri težavah s spanjem ali tesnobi,
- rifampicin - za preprečevanje ali zdravljenje tuberkuloze,
- simvastatin in lovastatin - za zniževanje holesterola v krvi,
- kvetiapin - za zdravljenje shizofrenije, bipolarni motnje in velike depresije,
- lurasidon - za zdravljenje shizofrenije.

Ne jemljite zdravila Invirase s katerim koli drugim zdravilom, razen če ste se o tem predhodno posvetovali z zdravnikom. Zgoraj navedena zdravila bi lahko povzročila resne neželene učinke, če bi jih jemali skupaj z zdravilom Invirase.

Ne jemljite zdravila Invirase, če karkoli izmed naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom preden vzamete zdravilo Invirase.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zavedati se morate, da zdravilo Invirase/ritonavir ni zdravilo za ozdravitev okužbe s HIV in da se bodo lahko pojavile okužbe ali druga obolenja, povezana z boleznijo HIV. Zato morate med jemanjem zdravila Invirase/ritonavirja ostati pod nadzorom svojega zdravnika.

Za zdaj so na voljo samo omejeni podatki o uporabi zdravila Invirase/ritonavirja pri otrocih in odraslih, starejših od 60 let.

Nenormalen srčni ritem (aritmije)

Zdravilo Invirase lahko spremeni bitje vašega srca - to je lahko resno. To se lahko zgodi zlasti, če ste ženska ali starejša oseba.

- Če jemljete katero koli zdravilo, ki znižuje raven kalija v krvi, se pred jemanjem zdravila Invirase posvetujte s svojim zdravnikom.
- **Nemudoma kontaktirajte svojega zdravnika, če med zdravljenjem občutite palpitacije ali nepravilen srčni utrip.** Vaš zdravnik bo morda želel narediti EKG, da preveri vaš srčni utrip.

Druga obolenja

Obstajajo določena obolenja, ki jih morda imate, ali ste jih imeli in zahtevajo posebno pozornost pred ali med jemanjem zdravila Invirase/ritonavirja. Zaradi tega morate, preden vzamete zdravilo, povedati svojemu zdravniku, če imate drisko ali alergije (glejte poglavje 4) ali intoleranco za nekatere sladkorje (glejte odstavek "Zdravilo Invirase vsebuje laktozo").

Bolezni ledvic: Če ste imeli obolenje ledvic, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Bolezni jeter: Če ste imeli jetrno obolenje, se, prosimo, posvetujte s svojim zdravnikom. Bolniki s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se hkrati zdravijo s protiretrovirusnimi zdravili, imajo zvečano tveganje nastanka hudih in potencialno smrtnih jetrnih neželenih dogodkov. Zdravnik bo morda izvajal krvne teste za nadzor jetrnega delovanja.

Okužbe: Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV (AIDS) in z oportunistično okužbo v anamnezi se lahko kmalu po začetku anti-HIV zdravljenja pojavijo znaki in simptomi vnetja, povezani s prejšnjimi okužbami. Menijo, da so ti simptomi posledica izboljšanja telesnega imunskega odgovora, ki omogoča telesu, da se brani pred okužbami, ki so bile prej prisotne brez očitnih simptomov. Če opazite kakršne koli znake okužbe, prosimo, da o tem takoj obvestite svojega zdravnika (glejte poglavje 4).

Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanja, do katerih pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršnekoli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabelost, oslabelost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost, zaradi potrebnega zdravljenja nemudoma obvestite zdravnika.

Težave s kostmi: pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvitve kosti). Nekateri od številnih dejavnikov tveganja za pojav te bolezni so lahko trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, uporaba kortikosteroidov, uživanje alkohola, hudo zmanjšanje imunskega odziva in višji indeks telesne mase. Znaki osteonekroze so togost sklepa, bolečine (zlasti v kolku, kolenu in rami) in težave z gibljivostjo. Če opazite katerega od teh simptomov, morate obvestiti zdravnika.

Druga zdravila in zdravilo Invirase

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Invirase/ritonavir, *lahko jemljete* v kombinaciji s številnimi drugimi zdravili, ki se pogosto uporabljajo pri okužbi s HIV.

Nekaterih zdravil ne smete jemati skupaj z zdravilom Invirase/ritonavirjem (glejte odstavek "Ne jemljite zdravila Invirase, če jemljete katero koli izmed naštetih zdravil" zgoraj). Obstajajo tudi zdravila, katerih *odmerek* ali odmerek zdravila Invirase ali ritonavirja *je treba zmanjšati* (glejte odstavek "Zdravila, ki lahko medsebojno delujejo s sakvinavirjem ali ritonavirjem" spodaj). Za več informacij o jemanju zdravila Invirase/ritonavirja z drugimi zdravili povprašajte svojega zdravnika ali farmacevta.

Zdravila, ki lahko medsebojno delujejo s sakvinavirjem ali ritonavirjem, so:

- druga zdravila proti HIV - kot so nelfinavir, indinavir, nevirapin, delavirdin, efavirenz, maravirok, kobicistat,
- nekatera zdravila, ki delujejo na imunski sistem - kot so ciklosporin, sirolimus (rapamicin), takrolimus,
- različni steroidi - kot so deksametazon, etinil estradiol, flutikazon,
- nekatera zdravila za zdravljenje srčnih obolenj - kot so zaviralci kalcijevih kanalov, kinidin, digoksin,

- zdravila za zniževanje holesterola v krvi - kot so statini,
- antimikotiki - ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, mikonazol,
- antikonvulzivi - kot so fenobarbital, fenitoin, karbamazepin,
- pomirjevala - kot je midazolam, dan z injekcijo,
- nekateri antibiotiki - kot so kinupristin/dalfopristin, rifabutin, fusidna kislina,
- zdravila za zdravljenje depresije - kot so nefazodon, triciklični antidepresivi,
- zdravila za preprečevanje tvorbe strdkov - varfarin,
- pripravki rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko in kapsule s česnom,
- nekatera zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje bolezni, povezanih s kislino v želodcu - kot so omeprazol ali drugi zaviralci protonske črpalke,
- zdravila, kot je salmeterol, za zdravljenje astme in drugih bolezni prsnega koša, kot je kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB),
- zdravila za zdravljenje protina, kot je kolhicin,
- zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka v pljučnih arterijah (bolezen, znana kot pljučna arterijska hipertenzija), kot je bosentan.

Brez soglasja vašega zdravnika zdravila Invirase/ritonavirja z drugimi zdravili ne smete jemati.

Če jemljete peroralne kontraceptive, da bi se izognili nosečnosti, morate uporabljati dodatno ali drugo obliko kontracepcije, saj lahko ritonavir zmanjša učinkovitost peroralnih kontraceptivov.

Zdravilo Invirase skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Invirase je treba zaužiti skupaj z ritonavirjem in hrano ali po njej.

Nosečnost in dojenje

Preden vzamete katero koli zdravilo, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Če ste noseči ali načrtujete zanositev, o tem obvestite svojega zdravnika. To zdravilo se sme jemati med nosečnostjo samo po nasvetu vašega zdravnika.

Dojenje **ni priporočljivo** pri ženskah z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka.

Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, se **glede tega čim prej pogovorite** z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Za zdravilo Invirase niso preizkušali vpliva na sposobnost vožnje avtomobila ali upravljanja strojev. Med zdravljenjem z zdravilom Invirase so poročali o omotici, utrujenosti in okvari vida. Če se ti simptomi pojavijo, ne vozite ali upravljajte strojev.

Zdravilo Invirase vsebuje laktozo

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 38,5 mg laktoze (monohidrat). Če vam je vaš zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se z zdravnikom posvetujte, preden vzamete to zdravilo.

3. Kako jemati zdravilo Invirase

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Zdravilo Invirase je v obliki 500 mg filmsko obloženih tablet. Vaš zdravnik vam bo predpisal zdravilo Invirase v kombinaciji z ritonavirjem (Norvir) in drugimi zdravili proti okužbi s HIV.

Kako jemati

- Vzemite zdravilo Invirase istočasno z vašimi ritonavir (Norvir) kapsulami.
- Vzemite filmsko obložene tablete zdravila Invirase ob ali po hrani.
- Pogoltnite cele z vodo.

Koliko vzeti

Običajen odmerek

- Vzemite dve 500 mg filmsko obloženi tableti zdravila Invirase dvakrat na dan.
- Vzemite eno 100 mg kapsulo ritonavirja (Norvir) dvakrat na dan.

Če je to vaše prvo zdravilo proti HIV ali pa je to prvič, da boste vzeli ritonavir (Norvir), morate prvi teden vzeti manjši odmerek zdravila Invirase.

Teden 1:

- Vzemite eno 500 mg filmsko obloženo tableto zdravila Invirase dvakrat na dan.
- Vzemite eno 100 mg kapsulo ritonavirja (Norvir) dvakrat na dan.

Teden 2 in naprej:

- Nadaljujte z običajnim odmerkom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Invirase, kot bi smeli

Če ste vzeli več zdravila Invirase/ritonavirja, kot vam je predpisano, to povejte svojemu zdravniku ali farmacevtu.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Invirase

Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni posamezni odmerek. Če pozabite vzeti en odmerek, ga zaužijte takoj, ko se spomnite, z nekaj hrane. Nato nadaljujte z rednim jemanjem, kot vam je predpisal zdravnik. Predpisanega odmerka sami ne spreminjajte.

Če ste prenehali jemati zdravilo Invirase

Nadaljujte z jemanjem tega zdravila, dokler vam vaš zdravnik ne naroči drugače.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko povečajo telesna masa ter ravni lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano s povrnjenim zdravjem in življenjskim slogom ter včasih v primeru lipidov v krvi s samimi zdravili za zdravljenje HIV. Zdravnik bo glede teh sprememb opravil preiskave.

Pri zdravljenju okužbe s HIV ni vedno mogoče razlikovati med neželenimi učinki, ki jih povzročijo zdravilo Invirase ali druga zdravila, ki jih sočasno jemljete, ali zapleti okužbe. Zato je zelo pomembno, da obvestite svojega zdravnika o kakršni koli spremembi svojega stanja.

Najpogostejše (*pojavi se pri več kot desetih od stotih oseb*) so poročali o neželenih učinkih sakvinavirja v kombinaciji z ritonavirjem v zvezi s prebavili, od teh so bili najpogostejši občutek slabosti, driska, utrujenost, bruhanje, vetrovi in bolečina v trebuhu. Zelo pogosto so poročali tudi o spremembah laboratorijskih označevalcev (npr. testi krvi ali urina).

Drugi neželeni učinki (*pojavi se pri več kot eni od stotih, a manj kot eni od desetih oseb*), ki se lahko pojavijo, so: izpuščaj, srbenje, ekcem in suha koža, izguba las, suha usta, glavobol, periferna nevropatija (motnja delovanja živcev v stopalih in dlaneh, ki se lahko kaže kot omrtvelost, mravljinčenje, prebadajoča ali pekoča bolečina), oslabelost, omotica, težave z libidom, sprememba

okusa, razjede v ustih, suhe ustnice, neprijeten občutek v trebuhu, slaba prebava, izguba telesne mase, zaprtje, povečan apetit, mišični krči in zasoplost.

Drugi manj pogosto poročani neželeni učinki (*pojavi se pri več kot eni od tisoč, a manj kot eni od stotih oseb*) vključujejo: zmanjšan apetit, motnje vida, vnetje jeter, krče, alergijske reakcije, mehurje, zaspanost, nenormalno ledvično funkcijo, vnetje trebušne slinavke, porumenitev kože ali beločnic zaradi jetrnih težav in Steven's-Johnsonov sindrom (resno bolezen z mehurji na koži, očeh in ustih ter spolovilih).

Pri bolnikih s hemofilijo tipov A in B so poročali o povečanem krvavenju med jemanjem tega zdravila ali drugega zaviralca proteaz. Če se vam to zgodi, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Poročali so o bolečinah v mišicah, občutljivosti na dotik v mišicah ali šibkosti mišic, posebno pri kombiniranem protiretrovirusnem zdravljenju, ki vključuje zaviralce proteaz in nukleozidne analoge. V redkih primerih so bila ta mišična obolenja resna (rabdomioliza).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Invirase

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na platenki in škatli poleg oznake Uporabno do. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila Invirase niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Invirase

- Učinkovina je sakvinavir. Ena filmsko obložena tableta zdravila Invirase vsebuje 500 mg sakvinavirja v obliki sakvinavirjevega mesilata.
- Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, povidon, laktoza (monohidrat) 38,5 mg, magnezijev stearat, hipromeloza, titanov dioksid (E171), smukec, gliceriltriacetat, rumeni železov oksid (E172) in rdeči železov oksid (E172) (glejte poglavje 2 »Zdravilo Invirase vsebuje laktozo«).

Izgled zdravila Invirase in vsebina pakiranja

Invirase 500 mg filmsko obložene tablete so svetlo oranžne do sivkasto ali rjavkasto oranžne barve, ovalne oblike z oznako "SQV 500" na eni strani in "ROCHE" na drugi strani. Ena platenka (HDPE) vsebuje 120 tablet.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Ατδ.
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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.