

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

INVIRASE 200 mg kapsułki twarde.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka zawiera 200 mg sakwinawiru w postaci mezylanu sakwinawiru.

Substancja pomocnicza: Zawiera laktozę jednowodną: 63,3 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Kapsułka koloru jasnobrązowego i zielonego, nieprzezroczysta, z nadrukiem „ROCHE” i kodem „0245” umieszczonym na każdej z połówek otoczki kapsułki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Preparat Invirase wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów zakażonych wirusem HIV-1. Invirase należy stosować tylko w skojarzeniu z rytonawirem i innymi preparatami przeciwretrowirusowymi (patrz punkt 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie preparatem Invirase powinno być rozpoczynane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zakażenia HIV.

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 16 lat:

Leczenie skojarzone z rytonawirem

Zalecaną dawką preparatu Invirase jest 1000 mg (5 x 200 mg) dwa razy na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z innymi preparatami przeciwretrowirusowymi. Kapsułki Invirase należy połykać w całości w tym samym czasie co rytonawir podczas lub po spożyciu posiłku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenie czynności nerek i wątroby:

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek lub łagodnym zaburzeniem czynności wątroby. Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek lub z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Stosowanie preparatu Invirase w skojarzeniu z rytonawirem jest przeciwwskazane u pacjentów z niewyrównanym zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dzieci w wieku poniżej 16 lat oraz dorośli w wieku powyżej 60 lat:

Doświadczenie dotyczące stosowania preparatu Invirase u dzieci w wieku poniżej 16 lat oraz u dorosłych w wieku powyżej 60 lat jest ograniczone. Zarówno u dzieci, jak i dorosłych, Invirase należy podawać tylko w skojarzeniu z rytonawirem.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Preparat Invirase w skojarzeniu z rytonawirem jest przeciwwskazany u pacjentów z niewyrównaną chorobą wątroby (patrz punkt 4.4).

Preparat Invirase w skojarzeniu z rytonawirem nie powinien być podawany razem z innymi produktami leczniczymi, które mogą dawać interakcje i w rezultacie objawy niepożądane potencjalnie zagrażające życiu.

Do produktów leczniczych, które nie powinny być stosowane jednocześnie z preparatem Invirase i rytonawirem, należą:

- terfenadyna, astemizol, pimozyd, cyzapryd, amiodaron, propafenon i flekainid (możliwość wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca)
- midazolam podawany doustnie (środki ostrożności podczas stosowania midazolamu parenteralnie, patrz punkt 4.5), triazolam (możliwość wydłużenia lub nasilenia działania sedatywnego, zahamowanie czynności ośrodka oddechowego)
- symwastatyna, lowastatyna (zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rhabdomyolizy)
- alkaloidy sporyszu (np. ergotamina, dihydroergotamina, ergonowina i metyloergonowina) (możliwość wystąpienia objawów ostrej toksyczności)
- ryfampicyna (ryzyko wystąpienia ciężkiego uszkodzenia komórek wątrobowych) (patrz punkty 4.4, 4.5 i 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Rozpoczynanie leczenia preparatem Invirase: Preparat Invirase nie powinien być stosowany jako jedyny inhibitor proteazy. Powinien być stosowany wyłącznie w skojarzeniu z rytonawirem (patrz punkt 4.2).

Pacjentów należy poinformować, że sakwinawir nie wyleczy zakażenia HIV, i że mogą u nich w dalszym ciągu występować choroby związane z zaawansowanym zakażeniem HIV, w tym zakażenia oportunistyczne. Pacjentów należy także poinformować, że mogą u nich wystąpić działania niepożądane związane z podawanymi równocześnie innymi lekami.

Choroby wątroby: Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania skojarzenia sakwinawiru z rytonawirem u pacjentów z istniejącymi, znaczącymi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego w tej populacji pacjentów należy stosować sakwinawir w skojarzeniu z rytonawirem z zachowaniem szczególnej ostrożności. Invirase w skojarzeniu z rytonawirem jest przeciwwskazany u pacjentów z niewyrównaną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3). U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C poddawanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu występuje większe ryzyko ciężkich lub potencjalnie śmiertelnych objawów niepożądanych ze strony wątroby. W przypadku równoczesnego stosowania przeciwretrowirusowego leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi tych produktów leczniczych.

U pacjentów z występującymi uprzednio zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym aktywnym zapaleniem wątroby, częściej występują zaburzenia czynności wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego i należy je monitorować zgodnie z obowiązującymi w praktyce standardami. Jeżeli są dowody pogorszenia czynności wątroby u tych pacjentów, należy rozważyć przerwanie lub zakończenie leczenia.

W przypadkach łagodnych zaburzeń czynności wątroby, nie ma konieczności dostosowania początkowego dawkowania. Stosowanie preparatu Invirase w skojarzeniu z rytonawirem u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby nie było badane. Z powodu braku tych badań należy zachować ostrożność ze względu na możliwość wystąpienia zwiększonego stężenia sakwinawiru i

(lub) zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych u takich pacjentów. Donoszono o przypadkach zaostrzenia przewlekłych zaburzeń czynności wątroby, w tym nadciśnienia wrotnego, u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, marskością lub innymi zaburzeniami wątroby.

Niewydolność nerek: Wydalanie przez nerki stanowi mało istotną drogę eliminacji leku; zasadniczo metabolizm i wydalanie sakwinawiru odbywa się przez wątrobę. Dlatego nie ma konieczności dostosowywania początkowej dawki u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Ponieważ nie badano pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania skojarzenia sakwinawiru z rytonawirem pacjentom z tej grupy.

Pacjenci z przewlekłymi biegunkami lub zaburzeniami wchłaniania: Brak jest informacji dotyczących stosowania sakwinawiru wzmocnionego rytonawirem i dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności stosowania niewzmocnionego sakwinawiru u pacjentów z przewlekłymi biegunkami lub zaburzeniami wchłaniania. Nie jest wiadomo, czy pacjenci z takimi zaburzeniami mogą otrzymywać subterapeutyczne dawki sakwinawiru.

Dzieci w wieku poniżej 16 lat oraz dorośli w wieku powyżej 60 lat: Doświadczenie dotyczące stosowania preparatu Invirase u dzieci w wieku poniżej 16 lat oraz dorosłych w wieku powyżej 60 lat jest ograniczone. Zarówno u dzieci, jak i dorosłych, Invirase należy podawać tylko w skojarzeniu z rytonawirem.

Nietolerancja laktozy: Invirase w kapsułkach 200 mg zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lappa lub zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Pacjenci z hemofilią: Donoszono o przypadkach zwiększonego krwawienia, w tym o samoistnych krwiakach podskórnych i wylewach krwi do stawów, u pacjentów z hemofilią typu A i B leczonych inhibitorami proteazy. Niektórym pacjentom dodatkowo podawano czynnik VIII. W ponad połowie opisywanych przypadków, leczenie inhibitorami proteazy było kontynuowane lub wznowiane, jeżeli zostało ono przerwane. Postulowano istnienie związku przyczynowo-skutkowego, ale jego mechanizm nie został wyjaśniony. Dlatego też, pacjenci z hemofilią powinni być poinformowani o możliwości zwiększonego krwawienia.

Cukrzyca i hiperglikemia: U pacjentów przyjmujących inhibitory proteazy notowano wystąpienie nowych przypadków cukrzycy, hiperglikemii lub zaostrzenia się objawów już istniejącej cukrzycy. U niektórych z tych pacjentów hiperglikemia miała ciężki przebieg i w niektórych przypadkach towarzyszyła jej kwasica ketonowa. U wielu pacjentów występowały inne choroby, z których część wymagała podawania leków związanych z pojawieniem się cukrzycy lub hiperglikemii.

Lipodystrofia: Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe jest związane z redystrybucją tkanki tłuszczowej (lipodystrofią) u pacjentów zakażonych HIV. Odległe następstwa tego działania nie są obecnie znane. Wiedza na temat mechanizmu powstawania jest niekompletna. Istnieje hipoteza o związku między stłuszczeniem narządów a inhibitorami proteazy (PI) i między lipoatrofią a nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI). Zwiększone ryzyko lipodystrofii związane było z czynnikami osobniczymi, takimi jak podeszły wiek i z czynnikami związanymi z lekami, takimi jak dłuższe leczenie przeciwretrowirusowe i związane z nim zaburzenia metaboliczne. Badanie pacjenta powinno uwzględniać w części przedmiotowej opis rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Należy rozważyć pomiary na czczo stężenia lipidów w surowicy krwi oraz stężenia glukozy we krwi. Zaburzenia lipidowe należy odpowiednio leczyć (patrz punkt 4.8).

Martwica kości: Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Zespół reaktywacji immunologicznej: U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART, ang. combination antiretroviral therapy) wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Interakcje z rytonawirem: Zalecana dawka preparatu Invirase i rytonawiru wynosi 1000 mg preparatu Invirase oraz 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę. Wykazano związek większych dawek rytonawiru ze zwiększoną częstością występowania działań niepożądanych. Jednoczesne przyjmowanie sakwinawiru i rytonawiru prowadziło do ciężkich działań niepożądanych, głównie cukrzycowej kwasicy ketonowej i zaburzeń czynności wątroby, szczególnie u pacjentów z chorobą wątroby w wywiadzie.

Interakcje z typranawirem: Jednoczesne przyjmowanie sakwinawiru i typranawiru z małą dawką rytonawiru w podwójnie wzmocnionym schemacie leczenia prowadziło do istotnego zmniejszenia stężenia sakwinawiru w osoczu (patrz punkt 4.5). Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego podawania wzmocnionego sakwinawiru oraz typranawiru z małą dawką rytonawiru.

Interakcje z inhibitorami reduktazy HMG-CoA: Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania preparatu Invirase i rytonawiru z atorwastatyną, która jest w mniejszym stopniu metabolizowana przez CYP3A4. W tej sytuacji należy rozważyć zmniejszenie dawki atorwastatyny. Jeżeli wskazane jest leczenie inhibitorami reduktazy HMG-CoA, zaleca się prawastatynę lub fluwastatynę (patrz punkt 4.5).

Doustne środki antykoncepcyjne: W przypadku równoczesnego stosowania preparatu Invirase z rytonawirem stężenie etynyloestradiolu może się zmniejszyć. W przypadku podawania równoczesnego doustnych środków antykoncepcyjnych opartych na estrogenach powinno się rozważyć zastosowanie alternatywnych lub dodatkowych metod antykoncepcyjnych.

Glikokortykosteroidy: Nie zaleca się jednoczesnego stosowania wzmocnionego sakwinawiru i flutikazonu, lub innych glikokortykosteroidów, które są metabolizowane przez izoenzym CYP3A4, o ile spodziewane korzyści z leczenia nie przewyższają potencjalnego ryzyka układowego działania kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy (patrz punkt 4.5).

Interakcje z efawirenzem: Wykazano, że jednoczesne przyjmowanie sakwinawiru z rytonawirem i efawirenzem wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hepatotoksyczności. Podczas jednoczesnego podawania sakwinawiru z rytonawirem oraz efawirenzem należy monitorować czynność wątroby. W badaniach zdrowych ochotników oraz chorych zakażonych wirusem HIV nie obserwowano istotnych klinicznie zmian stężenia sakwinawiru, czy efawirenu (patrz punkt 4.5).

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Większość badań dotyczących interakcji sakwinawiru z lekami wykonano z zastosowaniem niewzmocnionego preparatu Invirase lub niewzmocnionego sakwinawiru w postaci kapsułek miękkich (preparatu Fortovase). Tylko ograniczona liczba badań została przeprowadzona z preparatem Invirase wzmocnionym rytonawirem lub wzmocnionym rytonawirem sakwinawirem w postaci kapsułek miękkich.

Obserwacje pochodzące z badań dotyczących interakcji przeprowadzone z niewzmocnionym sakwinawirem nie mogą być reprezentatywne, co do efektów obserwowanych podczas jednoczesnego leczenia sakwinawirem i rytonawirem. Co więcej, wyniki uzyskane podczas stosowania sakwinawiru

w postaci kapsułek miękkich nie mogą stanowić podstawy do przewidywania nasilenia interakcji z preparatem Invirase stosowanym w skojarzeniu z rytonawirem.

Sakwinawir jest metabolizowany za pośrednictwem cytochromu P450, z udziałem swoistego izoenzymu CYP3A4, odpowiedzialnego za 90 % metabolizmu wątrobowego sakwinawiru. Ponadto, badania *in vitro* wykazały, że sakwinawir jest substratem i inhibitorem dla glikoproteiny P (P-gp). Dlatego produkty lecznicze, które są metabolizowane w tym samym szlaku metabolicznym lub zmieniają aktywność CYP3A4 i (lub) P-gp (patrz inne potencjalne interakcje), mogą zmieniać farmakokinetykę sakwinawiru. Podobnie sakwinawir może także modyfikować farmakokinetykę innych produktów leczniczych, które są substratami dla CYP3A4 lub P-gp.

Rytonawir może wpływać na farmakokinetykę innych produktów leczniczych, ponieważ jest on silnym inhibitorem CYP3A4 i glikoproteiny P (P-gp). Dlatego, w przypadku podawania sakwinawiru jednocześnie z rytonawirem należy rozważyć potencjalne interakcje rytonawiru z innymi produktami leczniczymi (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla preparatu Norvir).

Tabela 1: Interakcje i zalecenia dotyczące dawkowania innych produktów leczniczych

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka Invirase zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych
Leki przeciwretrowirusowe Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTIs):		
- Zalcytabina i (lub) zydowudyna (sakwinawir / rytonawir)	- Nie ukończono żadnych badań dotyczących interakcji farmakokinetycznych. Interakcje z zalcytabiną są mało prawdopodobne, ze względu na różne drogi metabolizmu i wydalania. W przypadku równoczesnego podawania zydowudyny (w dawce 200 mg co 8 godzin) i rytonawiru (w dawce 300 mg co 6 godzin) odnotowano zmniejszenie o 25% pola pod krzywą (AUC) zydowudyny. Farmakokinetyka rytonawiru pozostawała niezmieniona.	- Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania.
- Zalcytabina i (lub) zydowudyna (sakwinawir)	- Sakwinawir ↔ Zalcytabina ↔ Zydowudyna ↔	
Dydanozyna dawka pojedyncza 400 mg (sakwinawir / rytonawir 1600/100 mg raz na dobę)	Sakwinawir AUC ↓ 30% Sakwinawir C _{max} ↓ 25% Sakwinawir C _{min} ↔	Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania.
Fumaran dizoproksylu tenofowiru 300 mg raz na dobę (sakwinawir / rytonawir 1000/100 mg dwa razy na dobę)	Sakwinawir AUC ↓ 1% Sakwinawir C _{max} ↓ 7% Sakwinawir C _{min} ↔	Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania.
Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs)		
- Delawirdyna (sakwinawir / rytonawir)	- Nie oceniano interakcji z preparatem Invirase i rytonawirem.	

Objaśnienia: ↓ zmniejszenie, ↑ zwiększenie, ↔ bez zmian, ↑↑ znaczące zwiększenie

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka Invirase zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych
- Delawirdyna (sakwinawir)	- Sakwinawir AUC ↑ 348%. Obecnie dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania tego skojarzenia leków. We wstępnych badaniach na niewielkiej grupie pacjentów, u 13% stwierdzano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w czasie pierwszych kilku tygodni stosowania sakwinawiru w skojarzeniu z delawirdyną (u 6% 3 lub 4 stopień).	- W przypadku stosowania tego skojarzenia leków należy często monitorować czynność wątroby.
Efawirenz 600 mg raz na dobę (sakwinawir / rytonawir 1600/200 mg raz na dobę, <u>lub</u> sakwinawir / rytonawir 1000/100 mg dwa razy na dobę, <u>lub</u> sakwinawir / rytonawir 1200/100 mg raz na dobę)	Sakwinawir ↔ Efawirenz ↔	Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania.
- Newirapina (sakwinawir / rytonawir)	- Nie oceniano interakcji z preparatem Invirase i rytonawirem.	
- Newirapina (sakwinawir)	- Sakwinawir AUC ↓ 24% Newirapina AUC ↔	- Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania.
<i>Inhibitory proteazy HIV (PIs)</i>		
Atazanawir 300 mg raz na dobę (sakwinawir / rytonawir) 1600/100 mg raz na dobę)	Sakwinawir AUC ↑ 60% Sakwinawir C _{max} ↑ 42% Rytonawir AUC ↑ 41% Rytonawir C _{max} ↑ 34% Atazanawir ↔ Brak danych klinicznych na temat równoczesnego stosowania sakwinawiru z rytonawirem w dawce 1000/100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z atazanawirem.	
Fosamprenawir 700 mg dwa razy na dobę (sakwinawir / rytonawir 1000/100 mg dwa razy na dobę)	Sakwinawir AUC ↓ 15% Sakwinawir C _{max} ↓ 9% Sakwinawir C _{min} ↓ 24% (pozostało powyżej docelowej wartości progowej decydującej o skuteczności leczenia).	Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania preparatu Invirase i rytonawiru.
- Indynawir (sakwinawir / rytonawir)	- Podawanie małych dawek rytonawiru powoduje zwiększenie stężenia indynawiru.	Zwiększenie stężenia indynawiru może prowadzić do kamicy nerkowej.

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka Invirase zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych
- Indynawir 800 mg trzy razy na dobę (sakwinawir w dawce pojedynczej 600-1200 mg)	- Sakwinawir AUC ↑ 4,6-7,2-krotne Indynawir ↔ Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tego skojarzenia. Nie zostało ustalone dawkowanie leków w tym przypadku.	
Lopinawir / rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę (sakwinawir / rytonawir 1000/100 mg dwa razy na dobę równocześnie z 2 lub 3 NRTI)	Sakwinawir ↔ Rytonawir ↓ (skuteczność jako leku wzmacniającego niezmieniona). Lopinawir ↔ (na podstawie historycznego porównania z lopinawirem niewzmocnionym rytonawirem).	Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania.
Nelfinawir 1250 mg dwa razy na dobę (sakwinawir i rytonawir 1000 mg i 100 mg dwa razy na dobę)	- Sakwinawir AUC ↑ 13% (90% CI: 27↓ - 74↑) Sakwinawir C _{max} ↑ 9% (90% CI: 27↓ - 61↑) Nelfinawir AUC ↓ 6% (90% CI: 28↓ - 22↑) Nelfinawir C _{max} ↓ 5% (90% CI: 23↓ - 16↑)	Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania.
Nelfinawir 750 mg trzy razy na dobę (sakwinawir 1200 mg trzy razy na dobę)	- Sakwinawir AUC ↑ 392% Sakwinawir C _{max} ↑ 179% Nelfinawir AUC ↑ 18% Nelfinawir C _{max} ↔	Terapia czterolekowa sakwinawirem w postaci kapsułek miękkich i nelfinawirem razem z dwoma nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy powoduje dłuższą utrzymującą się odpowiedź (wydłużenie czasu do wirusologicznego nawrotu) niż terapia trójlekowa z jednym inhibitorem proteazy. Jednoczesne podawanie nelfinawiru i sakwinawiru w postaci kapsułek miękkich powodowało umiarkowane zwiększenie częstości występowania biegunki.

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka Invirase zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych
Rytonawir 100 mg dwa razy na dobę (sakwinawir 1000 mg dwa razy na dobę)	Sakwinawir ↑ Rytonawir ↔ U pacjentów zakażonych HIV podawanie preparatu Invirase lub sakwinawiru w postaci kapsułek miękkich razem z rytonawirem w dawkach odpowiednio 1000 mg i 100 mg dwa razy na dobę powodowało 24-godzinną ekspozycję ogólnoustrojową na sakwinawir podobną lub większą niż ta uzyskiwana w przypadku podawania sakwinawiru w postaci kapsułek miękkich w dawce 1200 mg trzy razy na dobę (patrz punkt 5.2).	Jest to zatwierdzony schemat leczenia skojarzonego. Dostosowanie dawkowania nie jest zalecane.
Typranawir / rytonawir (sakwinawir / rytonawir)	Sakwinawir C_{min} ↓ 78%. W badaniu klinicznym dotyczącym stosowania podwójnie wzmocnionej terapii inhibitorami proteazy, u HIV-pozytywnych dorosłych leczonych uprzednio wieloma lekami.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania typranawiru z małą dawką rytonawiru, z sakwinawirem wzmocnionym rytonawirem. Jeżeli takie skojarzenie jest konieczne, zdecydowanie zaleca się kontrolowanie stężenia sakwinawiru w osoczu.
<i>Inhibitory fuzji HIV</i>		
Enfuwirtyd (sakwinawir / rytonawir 1000/100 mg dwa razy na dobę)	Sakwinawir ↔ Enfuwirtyd ↔ Nie stwierdzono klinicznie znaczących interakcji.	Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania.
<i>Inne produkty lecznicze</i>		
<i>Leki przeciwartymiczne</i>		
Beprydyl Lidokaina (podawana ogólnie) Chinidyna (sakwinawir / rytonawir)	Stężenie beprydylu, lidokainy (podawanej ogólnie) i chinidyny może ulec zwiększeniu w przypadku równoczesnego stosowania preparatu Invirase w skojarzeniu z rytonawirem.	Zaleca się ostrożność. Zaleca się, jeśli to możliwe, monitorowanie stężenia terapeutycznego.
Amiodaron Flekainid Propafenon (sakwinawir / rytonawir)	Stężenia amiodaronu, flekainidu i propafenonu mogą ulec zwiększeniu podczas równoczesnego podawania preparatu Invirase w skojarzeniu z rytonawirem.	Ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca stosowanie tych leków w skojarzeniu z sakwinawirem i rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<i>Leki przeciwzakrzepowe</i>		
Warfaryna (sakwinawir / rytonawir)	Stężenie warfaryny może ulec zmianie.	Zaleca się monitorowanie międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego INR (ang. international normalized ratio).
<i>Leki przeciwdrgawkowe</i>		
- Karbamazepina Fenobarbital Fenytoina	- Nie badano interakcji z preparatem Invirase i rytonawirem.	

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka Invirase zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych
(sakwinawir / rytonawir)		
- Karbamazepina Fenobarbital Fenytoina (sakwinawir)	- Te produkty lecznicze indukują CYP3A4 i mogą zmniejszać stężenie sakwinawiru.	
Leki przeciwdepresyjne		
Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. amitryptylina, imipramina) (sakwinawir / rytonawir)	Podawanie preparatu Invirase i rytonawiru może powodować zwiększenie stężenia trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych.	Zaleca się monitorowanie stężenia terapeutycznego.
- Nefazodon (sakwinawir / rytonawir)	- Nie oceniano interakcji z sakwinawirem i rytonawirem.	
- Nefazodon (sakwinawir)	- Nefazodon hamuje CYP3A4. Możliwe jest zwiększenie stężenia sakwinawiru.	- Zaleca się monitorowanie toksyczności sakwinawiru.
Leki przeciwhistaminowe		
Terfenadyna Astemizol (sakwinawir / rytonawir)	Terfenadyna AUC ↑; następstwem tego jest wydłużenie odstępów QTc. Możliwość wystąpienia podobnych interakcji w przypadku astemizolu.	Równoczesne stosowanie sakwinawiru lub sakwinawiru z rytonawirem jednocześnie z terfenadyną i astemizolem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Leki stosowane w zakażeniach		
- Klarytromycyna (sakwinawir / rytonawir)	- Nie oceniano interakcji w przypadku równoczesnego podawania z preparatem Invirase i rytonawirem.	
- Klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę (sakwinawir 1200 mg trzy razy na dobę)	- Sakwinawir AUC ↑ 177% Sakwinawir C _{max} ↑ 187% Klarytromycyna AUC ↑ 40% Klarytromycyna C _{max} ↑ 40%	- Nie jest wymagane dostosowanie dawki w przypadku równoczesnego podawania przez ograniczony czas i w badanych dawkach.
- Erytromycyna (sakwinawir / rytonawir)	- Nie oceniano interakcji z preparatem Invirase i rytonawirem.	
- Erytromycyna 250 mg cztery razy na dobę (sakwinawir 1200 mg trzy razy na dobę)	- Sakwinawir AUC ↑ 99% Sakwinawir C _{max} ↑ 106%	- Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
- Antybiotyki streptograminowe (sakwinawir / rytonawir)	- Nie oceniano interakcji z preparatem Invirase i rytonawirem.	
- Antybiotyki streptograminowe (sakwinawir)	- Antybiotyki streptograminowe, takie jak chinuprystyna i dalfoprystyna, hamują CYP3A4. Mogą zwiększać stężenie sakwinawiru.	- Zaleca się monitorowanie toksyczności sakwinawiru.
Leki przeciwgrzybicze		
Ketokonazol 200 mg raz na dobę (sakwinawir / rytonawir 1000/100 mg dwa razy na dobę)	Sakwinawir AUC ↔ Sakwinawir C _{max} ↔ Rytonawir AUC ↔ Rytonawir C _{max} ↔ Ketokonazol AUC ↑ 168%	Nie jest wymagane dostosowanie dawki sakwinawiru i rytonawiru w przypadku jednoczesnego podawania ketokonazolu w dawce ≤ 200 mg/dobę. Nie zaleca się

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka Invirase zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych
	(90% CI 146%-193%) Ketokonazol $C_{\max}$ ↑ 45% (90% CI 32%-59%)	stosowania dużych dawek ketokonazolu (> 200 mg/dobę).
Itrakonazol (sakwinawir / rytonawir)	- Nie badano interakcji z preparatem Invirase i rytonawirem.	
Itrakonazol (sakwinawir)	- Itrakonazol jest umiarkowanie silnym inhibitorem izoenzymu CYP3A4. Możliwe są interakcje.	Zaleca się monitorowanie toksyczności sakwinawiru.
Flukonazol / mykonazol (sakwinawir / rytonawir)	Nie oceniano interakcji z preparatem Invirase i rytonawirem.	
Leki przeciwprótkowe		
Ryfampicyna 600 mg raz na dobę (sakwinawir / rytonawir 1000/100 mg dwa razy na dobę)	W badaniu klinicznym po 1 do 5 dniach jednoczesnego stosowania u 11 z 17 (65%) zdrowych ochotników wystąpiły objawy ciężkiego uszkodzenia komórek wątrobowych z > 20-krotnym zwiększeniem aktywności aminotransferaz powyżej górnej granicy normy.	Jednoczesne stosowanie ryfampicyny z preparatem Invirase wzmocnionym rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Ryfabutyna (sakwinawir / rytonawir 1000/100 mg dwa razy na dobę)	Nie oceniano interakcji w przypadku jednoczesnego podawania sakwinawiru i rytonawiru w dawce 1000/100 mg dwa razy na dobę.	Na podstawie doświadczenia dotyczącego stosowania inhibitorów proteazy wzmocnionych małą dawką rytonawiru zaleca się zmniejszenie dawki ryfabutyny do 150 mg co 3 dzień. Należy uważnie monitorować pacjentów przyjmujących ryfabutynę z preparatem Invirase i rytonawirem, czy nie występuje zwiększenie wartości parametrów czynności wątroby oraz zdarzenia niepożądane związane z przyjmowaniem ryfabutyny. Może być konieczne dalsze zmniejszenie dawki ryfabutyny. Zaleca się kontrolowanie terapeutycznych stężeń sakwinawiru.
Benzodiazepiny		
Midazolam 7,5 mg dawka pojedyncza (podanie doustne) (sakwinawir / rytonawir 1000/100 mg dwa razy na dobę)	Midazolam AUC ↑ 12,4-krotne Midazolam $C_{\max}$ ↑ 4,3-krotne Midazolam $t_{1/2}$ ↑ od 4,7 godzin do 14,9 godzin. Nie są dostępne dane dotyczące jednoczesnego stosowania sakwinawiru wzmocnionego rytonawirem z midazolamem podawanym dożylnie; badania dotyczące innych modulatorów CYP3A oraz midazolamu stosowanego dożylnie sugerują możliwość 3-4 krotnego zwiększenia stężenia	Jednoczesne stosowanie preparatu Invirase z rytonawirem i midazolamu podawanego doustnie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). W przypadku jednoczesnego stosowania preparatu Invirase i midazolamu podawanego parenteralnie należy zachować ostrożność. Jednoczesne stosowanie preparatu Invirase z midazolamem podawanym dożylnie powinno

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka Invirase zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych
	midazolamu w osoczu.	być prowadzone na oddziale intensywnej terapii lub podobnych oddziałach, które mogą zapewnić ścisły nadzór kliniczny i odpowiednią opiekę medyczną w przypadku wystąpienia zahamowania czynności ośrodka oddechowego i (lub) przedłużającej się sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawkowania, szczególnie w przypadku, jeżeli będzie podana więcej niż jedna dawka midazolamu.
Alprazolam Klorazepan Diazepam Flurazepam (sakwinawir / rytonawir)	W przypadku jednoczesnego stosowania z preparatem Invirase i z rytonawirem stężenie tych produktów leczniczych może ulec zwiększeniu.	Konieczne jest ścisłe monitorowanie pacjentów, czy nie występuje u nich działanie sedatywne. Konieczne może być zmniejszenie dawki benzodiazepin.
Triazolam (sakwinawir / rytonawir)	Podczas równoczesnego stosowania preparatu Invirase i rytonawiru stężenie triazolamu może ulec zwiększeniu.	Triazolam jest przeciwwskazany w przypadku stosowania preparatu Invirase i rytonawiru ze względu na potencjalne ryzyko wydłużenia lub zwiększenia działania sedatywnego oraz zahamowania czynności ośrodka oddechowego (patrz punkt 4.3).
Antagoniści kanałów wapniowych		
Felodypina, nifedypina, nikardypina, diltiazem, nimodypina, werapamil, amlodypina, nifedypina, isradypina (sakwinawir / rytonawir)	W przypadku jednoczesnego stosowania z preparatem Invirase i z rytonawirem stężenie tych produktów leczniczych może ulec zwiększeniu.	Zaleca się ostrożność i ścisłe kliniczne monitorowanie pacjentów.
Kortykosteroidy		
- Deksametazon (sakwinawir / rytonawir)	- Interakcje z preparatem Invirase i rytonawirem nie zostały zbadane.	
- Deksametazon (sakwinawir)	- Deksametazon hamuje CYP3A4 i może powodować zmniejszenie stężenia sakwinawiru.	- Stosować z ostrożnością. Sakwinawir może być mniej skuteczny u pacjentów przyjmujących deksametazon.
Propionian flutkazonu 50 µg cztery razy na dobę, donosowo (rytonawir 100 mg dwa razy na dobę)	propionian flutkazonu ↑ Endogenne kortyzol ↓ 86% (90% przedział ufności, 82-89%). Bardziej nasilonych działań można oczekiwać, kiedy propionian flutkazonu stosowany jest w postaci wziewnej. Zgłaszano występowanie ogólnoustrojowego działania glikokortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory	Nie zaleca się jednoczesnego podawania sakwinawiru wzmocnionego rytonawirem z propionianem flutkazonu oraz z innymi glikokortykosteroidami metabolizowanymi z udziałem P450 3A (np. budezonid), jeśli spodziewane korzyści leczenia nie przewyższają potencjalnego ryzyka ogólnoustrojowego

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka Invirase zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych
	nadnerczy, u pacjentów otrzymujących rytonawir jednocześnie z propionianem flutykazonu podawanym donosowo lub wziewnie; takie działanie może występować również w przypadku innych glikokortykosteroidów metabolizowanych z udziałem P450 3A, np. budezonidu. Wpływ dużej ogólnoustrojowej ekspozycji na flutykazon na stężenia rytonawiru w surowicy nie jest jeszcze znany.	działania kortykosteroidów (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć zmniejszenie dawki glikokortykosteroidów i dokładnie monitorować pacjentów, czy nie występują u nich działania miejscowe i ogólnoustrojowe, lub zmienić glikokortykosteroid na taki, który nie jest substratem CYP3A4 (np. beklometazon). Ponadto, w przypadku odstawiania glikokortykosteroidów może być konieczne stopniowe zmniejszanie dawki przez dłuższy okres.
<u>Produkty lecznicze, które są substratami dla glikoproteiny P</u>		
<u>Glikozydy naparstnicy</u>		
Digoksyna 0,5 mg dawka pojedyncza (sakwinawir / rytonawir 1000/100 mg dwa razy na dobę)	Digoksyna AUC₀₋₇₂ ↑ 49% Digoksyna C_{max} ↑ 27% Stężenie digoksyny może zmieniać się w czasie. Znacznego zwiększenia stężenia digoksyny można spodziewać się u pacjentów, u których rozpoczyna się leczenie sakwinawirem wzmocnionym rytonawirem, a którzy już są leczeni digoksyną.	Podczas jednoczesnego stosowania preparatu Invirase wzmocnionego rytonawirem i digoksyny należy zachować ostrożność. Należy monitorować stężenie digoksyny w surowicy i w razie konieczności zmniejszyć dawkę digoksyny.
<u>Antagoniści receptorów histaminowych H₂</u>		
- Ranitydyna (sakwinawir / rytonawir)	- Nie oceniano interakcji z preparatem Invirase i rytonawirem.	
- Ranitydyna (sakwinawir)	- Sakwinawir AUC ↑ 67%	- Zwiększenie ekspozycji nie wydaje się mieć znaczenia klinicznego. Nie zaleca się dostosowania dawki sakwinawiru.
<u>Inhibitory reduktazy HMG-CoA</u>		
Prawastatyna Fluwastatyna (sakwinawir / rytonawir)	Nie badano interakcji. Metabolizm prawastatyny i fluwastatyny nie jest zależny od cytochromu CYP3A4. Nie można wykluczyć interakcji poprzez wpływ na transport białek.	Interakcje nie są znane. Jeżeli nie jest dostępne inne leczenie, należy stosować pod ścisłą kontrolą.
Symwastatyna Lowastatyna (sakwinawir / rytonawir)	Symwastatyna ↑↑ Lowastatyna ↑↑ Ich stężenie w osoczu jest wysoce zależne od metabolizmu z udziałem CYP3A4.	Zwiększone stężenie symwastatyny i lowastatyny może powodować rabdomiolizę. Jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych z preparatem Invirase i rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Atorwastatyna (sakwinawir / rytonawir)	Stężenie atorwastatyny mniej zależy od metabolizmu z udziałem CYP3A4.	W przypadku równoczesnego stosowania z preparatem Invirase

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka Invirase zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych
		i rytonawirem, należy podać najmniejszą z możliwych dawkę atorwastatyny. Pacjent powinien być ściśle monitorowany, czy nie występują u niego przedmiotowe i podmiotowe objawy miopatii (osłabienie mięśni, bóle mięśni, zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej w osoczu).
<i>Leki immunosupresyjne</i>		
Cyklosporyna Takrolimus Rapamycyna (sakwinawir / rytonawir)	W przypadku równoczesnego stosowania preparatu Invirase z rytonawirem stężenia tych produktów leczniczych zwiększają się kilkakrotnie.	W przypadku jednoczesnego stosowania z preparatem Invirase i rytonawirem konieczne jest dokładne monitorowanie stężenia terapeutycznego leków immunosupresyjnych.
<i>Narkotyczne leki przeciwbólowe</i>		
Metadon 60-120 mg raz na dobę (sakwinawir / rytonawir 1000/100 mg dwa razy na dobę)	Metadon AUC ↓ 19% (9% do 29%, przedział ufności 90%). U żadnego z 12 pacjentów nie wystąpiły objawy odstawienne.	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
<i>Leki neuroleptyczne</i>		
Pimozyd (sakwinawir / rytonawir)	W przypadku jednoczesnego stosowania preparatu Invirase i rytonawiru stężenie pimozydu może ulec zwiększeniu.	Ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca, jednoczesne stosowanie pimozydu z preparatem Invirase i rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<i>Doustne środki antykoncepcyjne</i>		
Etynyloestradiol (sakwinawir / rytonawir)	W przypadku równoczesnego stosowania preparatu Invirase z rytonawirem stężenie etynyloestradiolu może ulec zmniejszeniu.	W przypadku równoczesnego podawania doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny należy rozważyć zastosowanie alternatywnych lub dodatkowych metod antykoncepcyjnych.
<i>Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5)</i>		
- Syldenafil (sakwinawir / rytonawir)	- Nie oceniano interakcji z preparatem Invirase i rytonawirem.	
- Syldenafil 100 mg (dawka pojedyncza) (sakwinawir 1200 mg trzy razy na dobę)	- Sakwinawir ↔ Sildenafil C_{max} ↑ 140% Sildenafil AUC ↑ 210% - Sildenafil jest substratem dla CYP3A4.	- W przypadku równoczesnego stosowania z preparatem Invirase i rytonawirem należy podawać sildenafil z ostrożnością i w zmniejszonej dawce, nie większej niż 25 mg co 48 godzin oraz zwiększyć monitorowanie zdarzeń niepożądanych.
Wardenafil	W przypadku równoczesnego podawania	W przypadku równoczesnego

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka Invirase zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych
(sakwinawir / rytonawir)	z preparatem Invirase i rytonawirem stężenie wardenafilu może ulec zwiększeniu.	podawania z preparatem Invirase i rytonawirem należy stosować wardenafil z ostrożnością i w zmniejszonej dawce, nie większej niż 2,5 mg co 72 godziny oraz zwiększyć monitorowanie zdarzeń niepożądanych.
Tadalafil (sakwinawir / rytonawir)	W przypadku równoczesnego podawania z preparatem Invirase i rytonawirem stężenie tadalafilu może ulec zwiększeniu.	W przypadku równoczesnego podawania z preparatem Invirase i rytonawirem należy stosować tadalafil z ostrożnością i w zmniejszonej dawce, nie większej niż 10 mg co 72 godziny oraz zwiększyć monitorowanie zdarzeń niepożądanych.
<i>Inhibitory pompy protonowej</i>		
Omeprazol 40 mg raz na dobę (sakwinawir / rytonawir 1000/100 mg dwa razy na dobę)	Sakwinawir AUC ↑ 82% (90% przedział ufności 44-131%) Sakwinawir C _{max} ↑ 75% (90% przedział ufności 38-123%) Ritonawir ↔	Należy monitorować potencjalne działanie toksyczne sakwinawiru.
Inne inhibitory pompy protonowej (sakwinawir / rytonawir 1000/100 mg dwa razy na dobę)	Nie są dostępne dane na temat jednoczesnego stosowania preparatu Invirase wzmocnionego rytonawirem oraz inhibitorów pompy protonowej.	W przypadku równoczesnego stosowania omeprazolu lub innego inhibitora pompy protonowej z preparatem Invirase wzmocnionym rytonawirem, zalecane jest monitorowanie w celu wykrycia potencjalnych toksycznych działań sakwinawiru.
<i>Inne</i>		
Alkaloidy sporyszu (np. ergotamina, dihydroergotamina, ergonowina i metylergonowina) (sakwinawir / rytonawir)	Jednoczesne stosowanie preparatu Invirase z rytonawirem może spowodować zwiększenie stężenia alkaloidów sporyszu i w konsekwencji, zwiększenie ryzyka wystąpienia objawów ostrej toksyczności.	Jednoczesne stosowanie preparatu Invirase z rytonawirem i alkaloidów sporyszu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
- Sok grapefruitowy (sakwinawir / rytonawir)	- Nie oceniano interakcji z preparatem Invirase i rytonawirem.	
- Sok grapefruitowy (dawka pojedyncza) (sakwinawir)	- Sakwinawir ↑ 50% (sok grapefruitowy o normalnym stężeniu) - Sakwinawir ↑ 100% (sok o dwukrotnie większym stężeniu)	- Nie wydaje się, aby to zwiększenie było istotne z klinicznego punktu widzenia. Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
- Kapsułki zawierające czosnek (sakwinawir / rytonawir)	- Nie oceniano interakcji z preparatem Invirase i rytonawirem.	
- Kapsułki zawierające czosnek (przybliżona dawka stanowiąca równowartość dwóch 4-gramowych ząbków)	- Sakwinawir AUC ↓ 51% Sakwinawir C _{trough} ↓ 49% (po 8 godzinach po podaniu dawki) Sakwinawir C _{max} ↓ 54%.	- Pacjenci leczeni sakwinawirem nie mogą przyjmować kapsułek zawierających czosnek ze względu na ryzyko zmniejszenia stężenia sakwinawiru w osoczu oraz

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka Invirase zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych
czosnku na dobę) (sakwinawir 1200 mg trzy razy na dobę)		utruty odpowiedzi wirusologicznej i wystąpienia oporności na jeden lub więcej leków stosowanych w leczeniu przeciwretrowirusowym.
- Ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>) (sakwinawir / rytonawir)	- Nie oceniano interakcji z preparatem Invirase i rytonawirem.	
- Ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>) (sakwinawir)	- Stężenie sakwinawiru w osoczu może ulec zmniejszeniu w przypadku jednoczesnego stosowania preparatów ziołowych zawierających w swoim składzie ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>). Jest to spowodowane indukcją przez ziele dziurawca enzymów biorących udział w metabolizmie leku i (lub) w transporcie białek.	- Preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca nie należy przyjmować jednocześnie z preparatem Invirase. Jeśli pacjent już stosuje ziele dziurawca, powinien przestać go przyjmować. U pacjenta należy sprawdzić miano wirusa oraz, jeśli to możliwe, stężenia sakwinawiru. Po zaprzestaniu przyjmowania ziela dziurawca, stężenie sakwinawiru może ulec zwiększeniu i konieczne może być dostosowanie dawki sakwinawiru. Działanie indukujące spowodowane ziołem dziurawca może utrzymywać przez przynajmniej dwa tygodnie po zaprzestaniu leczenia.
<u>Inne możliwe interakcje</u>		
<u>Produkty lecznicze będące substratami dla CYP3A4</u>		
m.in. dapson, dyzopiramid, chinina, fentanyl i alfentanyl (sakwinawir)	Chociaż nie przeprowadzono specyficznych badań, równoczesne podawanie preparatu Invirase i rytonawiru z produktami leczniczymi, które są metabolizowane głównie przez CYP3A4 może doprowadzić do zwiększenia stężenia tych produktów leczniczych w osoczu.	Należy zachować ostrożność w przypadku ich jednoczesnego stosowania.
<u>Produkty lecznicze skracające czas pasażu przez przewód pokarmowy</u>		
Metoklopramid	Nie zostało wyjaśnione, czy produkty lecznicze skracające czas pasażu przez przewód pokarmowy mogą zmniejszać stężenie sakwinawiru w osoczu.	

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża: Ocena wyników z badań na zwierzętach nie wskazuje na bezpośredni ani pośredni niekorzystny wpływ na rozwój zarodka lub płodu, przebieg ciąży oraz rozwój około - i pourodzeniowy. Doświadczenie kliniczne ze stosowaniem sakwinawiru u kobiet w ciąży jest ograniczone. Rzadko donoszono o występowaniu wrodzonych wad rozwojowych i innych nieprawidłowości (niebędących wrodzonymi wadami rozwojowymi) u dzieci kobiet, które w trakcie

ciąży otrzymywały sakwinawir w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Jednak, dotychczasowe, dostępne dane są niewystarczające i nie określono specyficznych zagrożeń dla płodu związanych z podawaniem leku. Dlatego też sakwinawir może być stosowany w ciąży tylko w przypadku, gdy potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu (patrz punkt 5.3).

Laktacja: Brak jest badań na zwierzętach laboratoryjnych i badań u ludzi dotyczących wydzielania sakwinawiru do mleka. Nie można ocenić ryzyka wystąpienia niepożądanych reakcji na sakwinawir u karmionych piersią niemowląt. Dlatego karmienie piersią należy przerwać przed rozpoczęciem przyjmowania sakwinawiru. Aby uniknąć przeniesienia zakażenia wirusem HIV, zaleca się, aby kobiety zakażone HIV w żadnym wypadku nie karmiły piersią niemowląt.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Invirase może wpływać w niewielkim stopniu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Podczas leczenia preparatem Invirase zgłaszano zawroty głowy oraz zmęczenie. Nie prowadzono badań dotyczących wpływu sakwinawiru na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi, które mogły wiązać się w co najmniej możliwym stopniu z przyjmowaniem sakwinawiru wzmocnionego rytonawirem (reakcjami niepożądanymi) w ramach leczenia przeciwretrowirusowego były: nudności, biegunka, uczucie zmęczenia, wymioty, wzdęcia i bóle brzucha.

W celu uzyskania kompleksowych zaleceń dotyczących dostosowania dawkowania i informacji na temat związanych ze stosowaniem leku działań niepożądanych rytonawiru i innych produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z sakwinawirem lekarze powinni zapoznać się z treścią Charakterystyk Produktu Leczniczego dla każdego z tych produktów leczniczych.

W obrębie każdej grupy o określonej częstotliwości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Dane dotyczące reakcji niepożądanych pochodzące z badań klinicznych, w których stosowano sakwinawir wzmocniony rytonawirem

Stosunkowo niewiele danych jest dostępnych z dwóch badań oceniających bezpieczeństwo sakwinawiru w postaci kapsułek miękkich (w dawce 1000 mg dwa razy na dobę) stosowanego w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce (100 mg dwa razy na dobę) przez co najmniej 48 tygodni u 311 pacjentów. W tabeli 2 przedstawiono zestawienie reakcji niepożądanych z tych dwóch głównych badań. Wykaz obejmuje również istotne odchylenia wyników badań laboratoryjnych, które zaobserwowano podczas stosowania sakwinawiru w postaci kapsułek miękkich w skojarzeniu z rytonawirem (po 48 tygodniach).

Tabela 2: Częstość występowania reakcji niepożądanych, jak również istotnych odchyień w wynikach badań laboratoryjnych z badania MaxCmin1 i MaxCmin2 (Bardzo często ($\geq 10\%$), często ($\geq 1\%$ i $< 10\%$))

Organizm Częstość występowania reakcji	Reakcje niepożądane	
	Stopnie 3 i 4	Wszystkie stopnie
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i> Często	Niedokrwistość	Niedokrwistość
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i> Często		Nadwrażliwość
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i> Często	Cukrzyca	Cukrzyca, anoreksja, zwiększone łaknienie
<i>Zaburzenia psychiczne</i> Często		Zmniejszenie popędu płciowego, zaburzenia snu
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i> Często		Parestezje, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, zaburzenia smaku, bóle głowy
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i> Często		Duszność
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i> Bardzo często Często	Biegunka, nudności, wymioty	Biegunka, nudności Wymioty, wzdęcia, ból brzucha, ból w nadbrzuszu, zaparcia, suchość w jamie ustnej, niestrawność, odbijania ze zwracaniem treści żołądkowej, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, wysychanie warg, luźne stolce
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i> Często	Nabyta lipodystrofia	Nabyta lipodystrofia, łysienie, sucha skóra, wyprysk, lipoatrofia, świąd, wysypka
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i> Często		Skurcze mięśni
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i> Często	Zmęczenie	Oslabienie, zmęczenie, nadmierny przyrost tkanki tłuszczowej, złe samopoczucie
<i>Badania dodatkowe</i> Bardzo często Często		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi, zwiększenie stężenia lipoprotein o niskiej gęstości, zmniejszenie liczby płytek krwi Zwiększenie aktywności amylazy we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby leukocytów we krwi

Doświadczenia związane ze stosowaniem sakwinawiru po wprowadzeniu do obrotu

Poniżej zestawiono ciężkie i nieciężkie działania niepożądane zgłaszane spontanicznie po wprowadzeniu preparatów do obrotu, (gdy sakwinawir był stosowany jako jedyny inhibitor proteazy lub w skojarzeniu z rytonawirem), niewymienione dotychczas w punkcie 4.8, co do których nie można było wykluczyć związku przyczynowego z sakwinawirem. Ponieważ dane te pochodzą z raportów spontanicznych, częstość występowania tych reakcji niepożądanych nie jest znana.

- Zaburzenia układu immunologicznego: nadwrażliwość.
- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:
 - Cukrzyca lub hiperglikemia, czasem ze współistniejącą kwasicą ketonową (patrz punkt 4.4).
 - Lipodystrofia: Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe, u pacjentów zakażonych HIV było związane ze zmianą rozmieszczenia tkanki tłuszczowej (lipodystrofia) obejmującą utratę tkanki tłuszczowej obwodowej i w okolicy twarzy, zwiększenie tkanki tłuszczowej wewnątrzbrzusznej i okołonarządowej, przerost piersi i odkładanie się tkanki tłuszczowej w okolicy grzbietowo-szyjnej (bawoli kark).
 - Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe jest związane z zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak hipertrójglicydemia, hipercholesterolemia, insulinooporność, hiperglikemia i nadmiar mleczanów we krwi (patrz punkt 4.4).
- Zaburzenia układu nerwowego: senność, napady padaczkowe.
- Zaburzenia naczyń: zgłaszano zwiększoną skłonność do krwawień, w tym spontaniczne krwiaki skórne i stawowe u pacjentów chorych na hemofilię typu A i B leczonych inhibitorami proteazy (patrz punkt 4.4).
- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zapalenie wątroby.
- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości: Podczas leczenia inhibitorami proteazy, w szczególności w skojarzeniu z analogami nukleozydów, obserwowano: zwiększenie aktywności CK, bóle mięśniowe, zapalenie mięśni oraz rzadko rhabdomyolizę (rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych). Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).
- Zaburzenia nerek i dróg moczowych: zaburzenia czynności nerek.
- U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART) wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia dotyczące przedawkowania sakwinawiru są ograniczone. Jakkolwiek ostre lub przewlekłe przedawkowanie samego sakwinawiru nie powodowało poważnych powikłań, w skojarzeniu z innymi inhibitorami proteazy obserwowano takie objawy przedmiotowe i podmiotowe, jak ogólne osłabienie, zmęczenie, biegunka, nudności, wymioty, wypadanie włosów, suchość w jamie ustnej, zmniejszone stężenie sodu we krwi, zmniejszenie masy ciała i ortostatyczny spadek ciśnienia krwi. W przypadku przedawkowania sakwinawiru nie ma swoistego antidotum. Leczenie przedawkowania sakwinawiru polega na ogólnym postępowaniu podtrzymującym, obejmującym monitorowanie parametrów życiowych i EKG oraz obserwację stanu klinicznego pacjenta. Można rozważyć działania zapobiegające dalszemu wchłanianiu, jeśli istnieją wskazania. Ponieważ

sakwinawir w dużym stopniu wiąże się z białkami, jest mało prawdopodobne, aby dializa mogła w istotny sposób pomóc w usunięciu substancji czynnej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Lek przeciwwirusowy, kod ATC J05A E01

Mechanizm działania: Proteaza HIV jest niezbędnym enzymem wirusowym potrzebnym do specyficznego rozdzielania poliprotein gag i gag-pol wirusa. Sakwinawir selektywnie hamuje proteazę HIV zapobiegając w ten sposób wytwarzaniu dojrzałych, zakaźnych cząstek wirusa.

Aktywność przeciwwirusowa in vitro: Sakwinawir wykazuje działanie przeciwwirusowe w stosunku do szeregu szczepów laboratoryjnych jak również szczepów HIV-1 wyizolowanych z materiału klinicznego przy typowych wartościach EC_{50} i EC_{90} w zakresie odpowiednio 1-10 nM i 5-50 nM, bez widocznej różnicy pomiędzy podtypami B i nie-B. Odpowiadające im skorygowane wartości EC_{50} w surowicy (50% surowica ludzka) mieściły się w zakresie od 25 nM do 250 nM. W szczepach HIV-2 wyizolowanych z materiału klinicznego stwierdzono wartości EC_{50} w zakresie od 0,3 nM do 2,4 nM.

Oporność

Aktywność przeciwwirusowa w zależności od wyjściowego genotypu i fenotypu:

Na podstawie retrospektywnej analizy badań klinicznych RESIST 1 i 2 oraz analizy dużej kohorty szpitalnej (Marcelin i wsp. 2007) opracowano genotypowe i fenotypowe kliniczne wartości graniczne prognozujące kliniczną skuteczność sakwinawiru wzmocnionego rytonawirem.

Wykazano, że wyjściowy fenotyp określający wrażliwość na sakwinawir (zmiana wrażliwości w stosunku do wartości referencyjnej w badaniu PhenoSense) jest czynnikiem prognozującym wynik wirusologiczny. Obniżenie odpowiedzi wirusologicznej obserwowano po raz pierwszy, kiedy zmiana była większa niż 2,3-krotna, podczas gdy poprawa wirusologiczna nie była obserwowana wcale, kiedy zmiana była większa niż 12-krotna.

Marcelin i wsp. (2007) zidentyfikowali dziewięć kodonów proteazy (L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M), które były związane z obniżeniem odpowiedzi wirusologicznej na sakwinawir/rytonawir (1000/100 mg dwa razy na dobę) u 138 pacjentów nieleczonych uprzednio sakwinawirem. Występowanie 3 lub więcej mutacji było związane ze zmniejszoną odpowiedzią na sakwinawir/rytonawir. Zależność pomiędzy liczbą tych mutacji związanych z opornością na sakwinawir a odpowiedzią wirusologiczną została potwierdzona w niezależnym badaniu klinicznym (RESIST 1 i 2) obejmującym populację pacjentów, którzy leczeni byli większą liczbą leków, wśród których 54% było wcześniej leczonych sakwinawirem ($p=0,0133$, patrz tabela 3). U trzech pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie, stwierdzono przed leczeniem obecność mutacji G48V, uprzednio zidentyfikowanej *in vitro* jako mutacja punktowa sakwinawiru.

Tabela 3: Odpowiedź wirusologiczna na sakwinawir/rytonawir w zależności od wyjściowej liczby mutacji związanych z opornością na sakwinawir

Wyjściowa liczba mutacji związanych z opornością na sakwinawir*	Marcelin i wsp. (2007) Populacja nieleczona SQV		RESIST 1 i 2 Populacja nieleczona/leczona SQV	
	N=138	Zmiana poziomu HIV-1 RNA w stosunku do wartości wyjściowej <u>po 12-20 tygodniach</u>	N=114	Zmiana poziomu HIV-1 RNA w stosunku do wartości wyjściowej <u>po 4 tygodniach</u>
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

* Mutacje należące do wzorca mutacji na sakwinawir: L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M

Wyniki badań klinicznych z udziałem pacjentów uprzednio nieleczonych i leczonych

W badaniu MaxCmin1 oceniano bezpieczeństwo i skuteczność leczenia sakwinawirem w postaci kapsułek miękkich z rytonawirem w dawce odpowiednio 1000 mg i 100 mg dwa razy na dobę oraz dwoma nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NNRTI) w porównaniu do leczenia indynawirem z rytonawirem w dawce odpowiednio 800 mg i 100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z dwoma NRTI /NNRTI u ponad 300 pacjentów (zarówno u leczonych, jak i nigdy nieleczonych inhibitorami proteazy). Leczenie skojarzone sakwinawirem i rytonawirem wykazało większą skuteczność wirusologiczną w porównaniu z leczeniem indynawirem i rytonawirem uwzględniając fakt, że zmiana leczenia traktowana była jako niepowodzenie wirusologiczne.

W badaniu MaxCmin2 oceniano bezpieczeństwo i skuteczność leczenia sakwinawirem w postaci kapsułek miękkich z rytonawirem w dawce odpowiednio 1000 mg i 100 mg dwa razy na dobę oraz dwoma nukleozydowymi/nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI/NNRTI) w porównaniu do leczenia lopinawirem z rytonawirem w dawce odpowiednio 400 mg i 100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z dwoma NRTI /NNRTI u 324 pacjentów (zarówno u leczonych, jak i nigdy nieleczonych inhibitorami proteazy). Żaden pacjent w ramieniu otrzymującym lopinawir z rytonawirem nie był wcześniej leczony lopinawirem, podczas gdy w ramieniu otrzymującym sakwinawir z rytonawirem 16 pacjentów było wcześniej leczonych sakwinawirem.

Tabela 4: Dane demograficzne pacjentów w badaniach MaxCmin1 i MaxCmin2[†]

	MaxCmin1 SQV/r N=148	IDV/r N=158	MaxCmin2 SQV/r N=161	LPV/r N=163
Płeć				
Mężczyzna	82%	74%	81%	76%
Rasa (Biała, Czarna, Azjatycka) %	86/9/1	82/12/4	75/19/1	74/19/2
Wiek, mediana, lata	39	40	40	40
Kategoria CDC C (%)	32%	28%	32%	31%
Uprzednio nieleczeni lekami przeciwretrowirusowymi (%)	28%	22%	31%	34%
Uprzednio nieleczeni inhibitorami proteazy (%)	41%	38%	48%	48%
Mediana HIV-1 RNA, log ₁₀ kopii/ml (IQR) na początku badania	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 liczby limfocytów CD4 ⁺ , kom/mm ³ (IQR) na początku badania	272 (135-420)	280 (139-453)	241 (86-400)	239 (95-420)

[†] dane pochodzące z raportu badania klinicznego

Tabela 5: Wyniki w 48 tygodniu badania MaxCmin1 i MaxCmin2[†]

Wyniki	MaxCmin1		MaxCmin2	
	SQV/r	IDV/r	SQV/r	LPV/r
Włączone przypisane leczenie n (%)	148 (94%)	158 (99%)	161 (94%)	163 (98%)
Przerwane przypisane leczenie, n (%)	40 (27%)	64 (41%)	48 (30%)	23 (14%)
	P=0,01		P=0,001	
Niepowodzenie wirusologiczne ITT/e* [#]	36/148 (24%)	41/158 (26%)	53/161 (33%)	29/163 (18%)
	P=0,76		P=0,002	
Odsetek pacjentów z wiremiał < 50 kopii/ml w 48 tygodniu, ITT/e [#]	97/144 (67%)	106/154 (69%)	90/158 (57%)	106/162 (65%)
	P > 0,05 [‡]		P=0,12	
Odsetek pacjentów z wiremiał < 50 kopii/ml w 48. tygodniu, Kontynuacja leczenia	82/104 (79%)	73/93 (78%)	84/113 (74%)	97/138 (70%)
	P>0,05 [‡]		P=0,48	
Mediana wzrostu liczby limfocytów CD4 w 48. tygodniu (kom./mm ³)	85	73	110	106

* W obydwu badaniach: U pacjentów z wiremiał < 200 kopii/ml niepowodzenie wirusologiczne definiowano jako ≥ 200 kopii/ml. MaxCmin1: dla pacjentów z wiremiał ≥ 200 kopii/ml niepowodzenie wirusologiczne definiowano jako każdy wzrost o ≥ 0.5 log i (lub) wiremia ≥ 50000 kopii/ml w 4 tygodniu, ≥ 5000 kopii/ml w tygodniu 12 lub ≥ 200 kopii/ml w tygodniu 24 lub później. MaxCmin2: każdy wzrost o ≥ 0.5 log podczas kolejnych wizyt; zmniejszenie o $\leq 0,5$ log, jeżeli wiremia wynosiła ≥ 200 kopii/ml w 4 tygodniu; zmniejszenie o ≤ 1.0 log w stosunku do wartości początkowych, jeżeli wiremia wynosiła ≥ 200 kopii/ml w 12. tygodniu oraz ≥ 200 kopii/ml w 24. tygodniu.

[#] ITT/e = (Intent-to-treat)/exposed (analiza zgodnie z zaplanowanym leczeniem/pacjenci eksponowani na lek)

[†] dane pochodzące z raportu badania klinicznego

[‡] dane pochodzące z publikacji badania MaxCmin1

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Sakwinawir ulega zasadniczo całkowitemu zmetabolizowaniu przez cytochrom CYP3A4. Rytonawir hamuje metabolizm sakwinawiru, co zwiększa („efekt wzmocnienia”) stężenie sakwinawiru w osoczu.

Wchłanianie i biodostępność u dorosłych: U pacjentów zakażonych wirusem HIV leczenie preparatem Invirase w skojarzeniu z rytonawirem w dawkach odpowiednio 1000 mg i 100 mg dwa razy na dobę powodowało ogólnoustrojową ekspozycję na sakwinawir w ciągu 24 godzin taką samą lub większą niż uzyskiwaną w czasie stosowania sakwinawiru w postaci kapsułek miękkich w monoterapii w dawce 1200 mg trzy razy na dobę (patrz tabela 6). Farmakokinetyka sakwinawiru wykazuje stabilność w ciągu długotrwałego leczenia.

Tabela 6: Średnie wartości (%CV) AUC, $C_{\max}$ i $C_{\min}$ sakwinawiru u pacjentów po wielokrotnym podaniu preparatu Invirase, sakwinawiru w postaci kapsułek miękkich, Invirase w skojarzeniu z rytonawirem, sakwinawiru w postaci kapsułek miękkich w skojarzeniu z rytonawirem

Leczenie	n	AUC τ (ng·h/ml)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/ml) [†]	$C_{\max}$ (ng/ml)	$C_{\min}$ (ng/ml)
Invirase (kapsułki twarde) 600 mg 3 razy na dobę	10	866 (62)	2598	197 (75)	75 (82)
Sakwinawir, kapsułki miękkie 1200 mg 3 razy na dobę	31	7249 (85)	21 747	2181 (74)	216 (84)
Invirase (tabletki) 1000 mg 2 razy na dobę plus rytonawir 100 mg 2 razy na dobę (na czczo)*	22	10 320 (2530-30 327)	20 640	1509 (355-4101)	313 (70-1725) ^{††}
Invirase (tabletki) 1000 mg 2 razy na dobę plus rytonawir 100 mg 2 razy na dobę (po spożyciu tłustego posiłku)*	22	34 926 (11 826-105 992)	69 852	5208 (1536-14 369)	1179 (334-5176) ^{††}

τ = przerwa między dawkami, np. 8 godzin w przypadku dawkowania 3 razy na dobę i 12 godzin w przypadku dawkowania 2 razy na dobę

$C_{\min}$ = stężenie w osoczu obserwowane na końcu przerwy między dawkami (przed następną dawką)

* średnie geometryczne wyników (min - max)

[†] dane uzyskane podczas dawkowania 3 lub 2 razy na dobę

^{††} wartości C_{trough}

U 8 zdrowych ochotników, którzy otrzymali pojedynczą dawkę 600 mg leku (3 x kapsułka twarda 200 mg) preparatu Invirase po obfitym śniadaniu bezwzględna dostępność biologiczna wyniosła średnio 4 % (przedział ufności 73 %, zakres: 1 % - 9 %). Uważa się, że niska dostępność biologiczna wiąże się z niepełnym wchłanianiem leku i znacznym efektem pierwszego przejścia przez wątrobę. Wykazano, że pH żołądka jest jedynie mało istotnym czynnikiem przyczyniającym się do znacznego wzrostu dostępności biologicznej stwierdzanego po podaniu leku z pokarmem. Nie ustalono całkowitej dostępności biologicznej sakwinawiru podawanego równocześnie z rytonawirem u ludzi.

Wykazano równoważność biologiczną twardych kapsułek i tabletek powlekanych preparatu Invirase stosowanego po posiłku i w skojarzeniu z rytonawirem.

Skuteczność leczenia u pacjentów dotychczas nieleczonych jest związana z $C_{\min}$ wynoszącym w przybliżeniu 50 ng/ml i AUC₀₋₂₄ około 20 000 ng·h/ml. Skuteczność leczenia pacjentów już uprzednio leczonych związana jest z $C_{\min}$ wynoszącym w przybliżeniu 100 ng/ml i AUC₀₋₂₄ około 20 000 ng·h/ml.

W badaniach *in vitro* wykazano, że sakwinawir jest substratem dla glikoproteiny P (P-gp).

Wpływ pokarmu: W badaniu przeprowadzonym metodą skrzyżowanej próby u 22 pacjentów zakażonych HIV leczonych Invirase z rytonawirem w dawkach 1000 mg/100 mg 2 razy na dobę i otrzymujących 3 kolejne dawki leku na czczo lub po spożyciu wysokotłuszczowego i wysokokalorycznego posiłku (46 g tłuszczu, 1 091 kcal), wartości AUC_{0-12} , C_{max} i $C_{through}$ sakwinawiru na czczo były o około 70% mniejsze w porównaniu do wartości mierzonych po spożyciu wysokotłuszczowego posiłku. Prawie wszyscy pacjenci z wyjątkiem jednego uzyskali wartość C_{trough} sakwinawiru powyżej progu terapeutycznego (100 ng/ml) na czczo. Nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic w profilu farmakokinetycznym rytonawiru po podaniu na czczo i po spożyciu posiłku, natomiast wartość $C_{through}$ rytonawiru była mniejsza po podaniu na czczo w porównaniu do wartości oznaczonej po podaniu z posiłkiem (średnia geometryczna 245 w porównaniu do 348 ng/ml). Preparat Invirase w skojarzeniu z rytonawirem należy podawać podczas lub po spożyciu posiłku.

Dystrybucja u dorosłych: Sakwinawir ulega wydajnej dystrybucji do tkanek. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym po dożylnym podaniu dawki 12 mg sakwinawiru wynosiła 700 litrów (CV 39 %). Wykazano, że sakwinawir wiąże się w około 97 % z białkami osocza do stężenia 30 µg/ml. U dwóch pacjentów otrzymujących Invirase w dawce 600 mg trzy razy na dobę, stężenia sakwinawiru w płynie mózgowo-rdzeniowym były nieistotne w porównaniu do stężeń w odpowiadającym im próbkach osocza.

Metabolizm i wydalanie u dorosłych: Badania *in vitro* z użyciem mikrosomów wątroby ludzkiej wykazały, że metabolizm sakwinawiru odbywa się za pośrednictwem cytochromu P450, z udziałem swoistego izoenzymu CYP3A4 odpowiedzialnego za ponad 90 % metabolizmu wątrobowego sakwinawiru. W oparciu o badania *in vitro* wykazano, że sakwinawir jest szybko metabolizowany do jedno- i dwuhydroksylowanych nieaktywnych związków. W badaniu z użyciem 600 mg sakwinawiru znakowanego ^{14}C (n = 8), w ciągu 4 dni podawania odzyskiwano 88 % i 1 % doustnie podanej radioaktywności odpowiednio z kału i z moczu. U czterech pacjentów, którym podano dożylnie 10,5 mg sakwinawiru znaczonego ^{14}C , odzyskano w ciągu czterech dni od podania, odpowiednio 81% i 3% substancji radioaktywnej z kału i moczu. Po podaniu doustnym, 13 % sakwinawiru krążącego w osoczu występowało w postaci niezmienionej, a reszta w postaci metabolitów. Po podaniu dożylnym, 66 % krążącego sakwinawiru występowało w postaci niezmienionej, a pozostała część - w postaci metabolitów, co sugeruje, że sakwinawir w znacznym stopniu ulega efektowi pierwszego przejścia. Doświadczenia *in vitro* wykazały, że metabolizm wątrobowy sakwinawiru ulega wysyceniu w stężeniach powyżej 2 µg/ml.

Ogólnoustrojowy klirens sakwinawiru był wysoki i wynosił 1,14 l/h/kg (CV 12 %), nieznacznie powyżej wątrobowego przepływu osocza i wykazywał stałą wartość po dawkach dożylnych 6 mg, 36 mg i 72 mg. Średni czas obecności sakwinawiru w ustroju wynosił 7 godzin (n = 8).

Szczególne populacje pacjentów

Różnice podczas leczenia preparatami Invirase z rytonawirem zależne od płci: Podczas badań biodostępności porównujących preparat Invirase 500 mg tabletki powlekane z preparatem Invirase 200 mg kapsułki twarde, podawanych w skojarzeniu z rytonawirem, zauważono większą ekspozycję na sakwinawir u kobiet niż u mężczyzn (AUC średnio o 56 % większe i C_{max} średnio o 26 % większe). Nie ma dowodów na to, że wiek i masa ciała mogą wpływać na wyniki tego badania. Ograniczone dane z kontrolowanych badań klinicznych obejmujących zarejestrowane dawkowanie nie wykazały większych różnic w skuteczności i profilu bezpieczeństwa pomiędzy mężczyznami a kobietami.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra i przewlekła: Sakwinawir był dobrze tolerowany w badaniach doustnej toksyczności ostrej i przewlekłej u myszy, szczurów, psów i marmozet.

Mutagenność: Badania mutagenności i genotoksyczności, odpowiednio z aktywacją i bez aktywacji metabolicznej wykazały, że sakwinawir nie wykazuje *in vitro* działania mutagennego ani w komórkach bakteryjnych (test Ames) ani w komórkach ssaków (test mutacji genu V79/HPRT w komórkach płucnych chomika chińskiego). Sakwinawir nie wywołuje *in vivo* uszkodzenia

chromosomów w teście mikrojądrowym u myszy ani *in vitro* w ludzkich limfocytach krwi obwodowej oraz nie wywołuje *in vitro* pierwotnych uszkodzeń DNA w teście nieplanowanej syntezy DNA.

Rakotwórczość: Nie wykazano aktywności rakotwórczej po podawaniu mezylanu sakwinawiru przez okres od 96 do 104 tygodni u szczurów i myszy. Stężenia w osoczu (wartości AUC) u szczurów (maksymalna dawka 1000 mg/kg/dobę) i u myszy (maksymalna dawka 2500 mg/kg/dobę) były mniejsze od oczekiwanych, uzyskiwanych u ludzi podczas stosowania produktu Invirase wzmocnionego rytonawirem w zalecanych dawkach klinicznych.

Toksyczność reprodukcyjna: Produkt nie wywierał wpływu na płodność, rozwój okołourodzeniowy i pourodzeniowy, a działania embriotoksyczne i teratogenne nie były obserwowane u szczurów ani u królików przy stężeniach w osoczu mniejszych od tych, uzyskiwanych u ludzi przyjmujących zalecane dawki produktu Invirase wzmocnionego rytonawirem. Badania dystrybucji leku u tych gatunków wykazały, że sakwinawir w niewielkim stopniu (mniej niż 5% stężenia w osoczu matki) przenika przez barierę łożyskową.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skład kapsułki:

Laktoza (bezwodna),
Celuloza mikrokrystaliczna,
Powidon,
Sól sodowa glikolanu skrobi,
Talk,
Stearynian magnezu.

Otoczka kapsułki:

Żelatyna,
Czarny, czerwony i żółty tlenek żelaza (E172),
Indygokarmina (E132),
Dwutlenek tytanu (E171).

Farba do nadruku:

Dwutlenek tytanu (E171),
Szelak,
Lecytyna sojowa,
Polidimetylosiloksan.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki ze szkła oranżowego zamykane plastikową zakrętką, zawierające po 270 kapsułek preparatu Invirase.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/026/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 października 1996
Data przedłużenia pozwolenia: 4 października 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

INVIRASE 500 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 500 mg sakwinawiru w postaci mezylanu sakwinawiru.

Substancja pomocnicza: Zawiera laktozę jednowodną: 38,5 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Tabletki powlekane o kształcie owalno-cylindrycznym, obustronnie wypukłym, z oznaczeniem „SQV 500” po jednej stronie i „Roche” po drugiej, w kolorze od jasnopomarańczowego do szarawego lub brązowego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Preparat Invirase wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów zakażonych wirusem HIV-1. Invirase należy stosować tylko w skojarzeniu z rytonawirem i innymi preparatami przeciwretrowirusowymi (patrz punkt 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie preparatem Invirase powinno być rozpoczynane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zakażenia HIV.

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 16 lat:

Leczenie skojarzone z rytonawirem

Zalecaną dawką preparatu Invirase jest 1000 mg (tabletki powlekane 2 x 500 mg) dwa razy na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z innymi preparatami przeciwretrowirusowymi.

Tabletki powlekane Invirase należy połykać w całości i przyjmować w tym samym czasie co rytonawir podczas lub po spożyciu posiłku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenie czynności nerek i wątroby:

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek lub łagodnym zaburzeniem czynności wątroby. Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Stosowanie preparatu Invirase w skojarzeniu z rytonawirem jest przeciwwskazane u pacjentów z niewyrównanym zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dzieci w wieku poniżej 16 lat oraz dorośli w wieku powyżej 60 lat:

Doświadczenie dotyczące stosowania preparatu Invirase u dzieci w wieku poniżej 16 lat oraz u dorosłych w wieku powyżej 60 lat jest ograniczone. Zarówno u dzieci, jak i dorosłych, Invirase należy podawać tylko w skojarzeniu z rytonawirem.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Preparat Invirase w skojarzeniu z rytonawirem jest przeciwwskazany u pacjentów z niewyrównaną chorobą wątroby (patrz punkt 4.4).

Preparat Invirase w skojarzeniu z rytonawirem nie powinien być podawany razem z innymi produktami leczniczymi, które mogą dawać interakcje i w rezultacie objawy niepożądane potencjalnie zagrażające życiu.

Do produktów leczniczych, które nie powinny być stosowane jednocześnie z preparatem Invirase w skojarzeniu z rytonawirem, należą:

- terfenadyna, astemizol, pimozyd, cyzapryd, amiodaron, propafenon i flekainid (możliwość wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca)
- midazolam podawany doustnie (środki ostrożności przy stosowaniu midazolamu parenteralnie, patrz punkt 4.5), triazolam (możliwość wydłużenia lub nasilenia działania uspokajającego i zahamowania czynności ośrodka oddechowego)
- symwastatyna, lowastatyna (zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rabdomiolizy)
- alkaloidy sporyszu (np. ergotamina, dihydroergotamina, ergonowina i metyloergonowina) (możliwość wystąpienia objawów ostrej toksyczności)
- ryfampicyna (ryzyko wystąpienia ciężkiego uszkodzenia komórek wątrobowych) (patrz punkty 4.4, 4.5 i 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Rozpoczynanie leczenia preparatem Invirase: Preparat Invirase nie powinien być stosowany jako jedyny inhibitor proteazy. Powinien być stosowany wyłącznie w skojarzeniu z rytonawirem (patrz punkt 4.2).

Pacjentów należy poinformować, że sakwinawir nie wyleczy zakażenia HIV, i że mogą u nich w dalszym ciągu występować choroby związane z zaawansowanym zakażeniem HIV, w tym zakażenia oportunistyczne. Pacjentów należy także poinformować, że mogą u nich wystąpić działania niepożądane związane z podawanymi równocześnie innymi lekami.

Choroby wątroby: Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania skojarzenia sakwinawiru z rytonawirem u pacjentów z istniejącymi, znaczącymi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego w tej populacji pacjentów należy stosować sakwinawir w skojarzeniu z rytonawirem z zachowaniem szczególnej ostrożności. Invirase w skojarzeniu z rytonawirem jest przeciwwskazany u pacjentów z niewyrównaną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3). U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C poddawanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu występuje większe ryzyko ciężkich lub potencjalnie śmiertelnych objawów niepożądanych ze strony wątroby. W przypadku równoczesnego stosowania przeciwwirusowego leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi tych produktów leczniczych.

U pacjentów z występującymi uprzednio zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym aktywnym zapaleniem wątroby, częściej występują zaburzenia czynności wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego i należy je monitorować zgodnie z obowiązującymi w praktyce standardami. Jeżeli są dowody pogorszenia czynności wątroby u tych pacjentów, należy rozważyć przerwanie lub zakończenie leczenia.

W przypadkach łagodnych zaburzeń czynności wątroby, nie ma konieczności dostosowania początkowego dawkowania. Stosowanie preparatu Invirase w skojarzeniu z rytonawirem u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby nie było badane. Z powodu braku tych badań należy zachować ostrożność ze względu na możliwość wystąpienia zwiększonego stężenia sakwinawiru i (lub) zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych u takich pacjentów. Donoszono o przypadkach

zaostżenia przewlekłych zaburzeń czynności wątroby, w tym nadciśnienia wrotnego, u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, marskością lub innymi zaburzeniami wątroby.

Niewydolność nerek: Wydalanie przez nerki stanowi mało istotną drogę eliminacji leku; zasadniczo metabolizm i wydalanie sakwinawiru odbywa się przez wątrobę. Dlatego nie ma konieczności dostosowywania początkowej dawki u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Ponieważ nie badano pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania skojarzenia sakwinawiru z rytonawirem pacjentom z tej grupy.

Pacjenci z przewlekłymi biegunkami lub zaburzeniami wchłaniania: Brak informacji dotyczących stosowania sakwinawiru wzmocnionego rytonawirem i dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności niewzmocnionego sakwinawiru u pacjentów z przewlekłymi biegunkami lub zaburzeniami wchłaniania. Nie jest wiadomo, czy pacjenci z takimi zaburzeniami mogą otrzymywać subterapeutyczne dawki sakwinawiru.

Dzieci w wieku poniżej 16 lat oraz dorośli w wieku powyżej 60 lat: Doświadczenie dotyczące stosowania preparatu Invirase u dzieci w wieku poniżej 16 lat oraz dorosłych w wieku powyżej 60 lat jest ograniczone. Zarówno u dzieci, jak i dorosłych, Invirase należy podawać tylko w skojarzeniu z rytonawirem.

Nietolerancja laktozy: Invirase w tabletkach powlekanych 500 mg zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lapp lub zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Pacjenci z hemofilią: Donoszono o przypadkach zwiększonego krwawienia, w tym o samoistnych krwiakach podskórnych i wylewach krwi do stawów, u pacjentów z hemofilią typu A i B leczonych inhibitorami proteazy. Niektórym pacjentom dodatkowo podawano czynnik VIII. W ponad połowie opisywanych przypadków, leczenie inhibitorami proteazy było kontynuowane lub wznowiane, jeżeli zostało ono przerwane. Postulowano istnienie związku przyczynowo-skutkowego, ale jego mechanizm nie został wyjaśniony. Dlatego też, pacjenci z hemofilią powinni być poinformowani o możliwości zwiększonego krwawienia.

Cukrzyca i hiperglikemia: U pacjentów przyjmujących inhibitory proteazy notowano wystąpienie nowych przypadków cukrzycy, hiperglikemii lub zaostżenia się objawów już istniejącej cukrzycy. U niektórych z tych pacjentów hiperglikemia miała ciężki przebieg i w niektórych przypadkach związana z kwasicą ketonową. U wielu pacjentów występowały inne choroby, z których część wymagała podawania leków związanych z pojawieniem się cukrzycy lub hiperglikemii.

Lipodystrofia: Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe jest związane z redystrybucją tkanki tłuszczowej (lipodystrofią) u pacjentów zakażonych HIV. Odległe następstwa tego działania nie są obecnie znane. Wiedza na temat mechanizmu powstawania jest niekompletna. Istnieje hipoteza o związku między stłuszczeniem narządów a inhibitorami proteazy (PI) i między lipoatrofią a nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI). Zwiększone ryzyko lipodystrofii związane było z czynnikami osobniczymi, takimi jak podeszły wiek i z czynnikami związanymi z lekami, takimi jak dłuższe leczenie przeciwretrowirusowe i związane z nim zaburzenia metaboliczne. Badanie pacjenta powinno uwzględniać w części przedmiotowej opis rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Należy rozważyć pomiary na czczo stężenia lipidów w surowicy krwi oraz stężenia glukozy we krwi. Zaburzenia lipidowe należy odpowiednio leczyć (patrz punkt 4.8).

Martwica kości: Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Zespół reaktywacji immunologicznej: U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART, ang. combination antiretroviral therapy) wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Interakcje z rytonawirem: Zalecana dawka preparatu Invirase i rytonawiru wynosi 1000 mg preparatu Invirase oraz 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę. Wykazano związek większych dawek rytonawiru ze zwiększoną częstością występowania działań niepożądanych. Jednoczesne przyjmowanie sakwinawiru i rytonawiru prowadziło do ciężkich działań niepożądanych, głównie cukrzycowej kwasicy ketonowej i zaburzeń czynności wątroby, szczególnie u pacjentów z chorobą wątroby w wywiadzie.

Interakcje z typranawirem: Jednoczesne przyjmowanie sakwinawiru i typranawiru, wraz z małą dawką rytonawiru w podwójnie wzmocnionym schemacie leczenia prowadziło do istotnego zmniejszenia stężenia sakwinawiru w osoczu (patrz punkt 4.5). Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego podawania wzmocnionego sakwinawiru oraz typranawiru z małą dawką rytonawiru.

Interakcje z inhibitorami reduktazy HMG-CoA: Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania preparatu Invirase i rytonawiru z atorwastatyną, która jest w mniejszym stopniu metabolizowana przez CYP3A4. W tej sytuacji należy rozważyć zmniejszenie dawki atorwastatyny. Jeżeli wskazane jest leczenie inhibitorami reduktazy HMG-CoA, zaleca się prawastatynę lub fluwastatynę (patrz punkt 4.5).

Doustne środki antykoncepcyjne: W przypadku równoczesnego stosowania preparatu Invirase z rytonawirem stężenie etynyloestradiolu może się zmniejszyć. W przypadku podawania równoczesnego doustnych środków antykoncepcyjnych opartych na estrogenach powinno się rozważyć zastosowanie alternatywnych lub dodatkowych metod antykoncepcyjnych.

Glikokortykosteroidy: Nie zaleca się jednoczesnego stosowania wzmocnionego sakwinawiru i flutikazonu, lub innych glikokortykosteroidów, które są metabolizowane przez izoenzym CYP3A4, o ile spodziewane korzyści z leczenia nie przewyższają potencjalnego ryzyka układowego działania kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy (patrz punkt 4.5).

Interakcje z efawirenzem: Wykazano, że jednoczesne przyjmowanie sakwinawiru z rytonawirem i efawirenzem wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hepatotoksyczności. Podczas jednoczesnego podawania sakwinawiru z rytonawirem oraz efawirenzem należy monitorować czynność wątroby. W badaniach zdrowych ochotników oraz chorych zakażonych wirusem HIV nie obserwowano istotnych klinicznie zmian stężenia sakwinawiru, czy efawirenu (patrz punkt 4.5).

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Większość badań dotyczących interakcji sakwinawiru z lekami wykonano z zastosowaniem niewzmocnionego preparatu Invirase lub niewzmocnionego sakwinawiru w postaci kapsułek miękkich (preparatu Fortovase). Tylko ograniczona liczba badań została przeprowadzona z preparatem Invirase wzmocnionym rytonawirem lub wzmocnionym rytonawirem sakwinawirem w postaci kapsułek miękkich.

Obserwacje pochodzące z badań dotyczących interakcji przeprowadzone z niewzmocnionym sakwinawirem nie mogą być reprezentatywne, co do efektów obserwowanych podczas jednoczesnego leczenia sakwinawirem i rytonawirem. Co więcej, wyniki uzyskane podczas stosowania sakwinawiru

w postaci kapsułek miękkich nie mogą stanowić podstawy do przewidywania nasilenia interakcji z preparatem Invirase stosowanym w skojarzeniu z rytonawirem.

Sakwinawir jest metabolizowany za pośrednictwem cytochromu P450, z udziałem swoistego izoenzymu CYP3A4, odpowiedzialnego za 90 % metabolizmu wątrobowego sakwinawiru. Ponadto, badania *in vitro* wykazały, że sakwinawir jest substratem i inhibitorem dla glikoproteiny P (P-gp). Dlatego produkty lecznicze, które są metabolizowane w tym samym szlaku metabolicznym lub zmieniają aktywność CYP3A4 i (lub) P-gp (patrz inne potencjalne interakcje), mogą zmieniać farmakokinetykę sakwinawiru. Podobnie sakwinawir może także modyfikować farmakokinetykę innych produktów leczniczych, które są substratami dla CYP3A4 lub P-gp.

Rytonawir może wpływać na farmakokinetykę innych produktów leczniczych, ponieważ jest on silnym inhibitorem CYP3A4 i glikoproteiny P (P-gp). Dlatego, w przypadku podawania sakwinawiru jednocześnie z rytonawirem należy rozważyć potencjalne interakcje rytonawiru z innymi produktami leczniczymi (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla preparatu Norvir).

Tabela 1: Interakcje i zalecenia dotyczące dawkowania innych produktów leczniczych

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka Invirase zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych
Leki przeciwretrowirusowe Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTIs):		
- Zalcytabina i (lub) zydowudyna (sakwinawir / rytonawir)	- Nie ukończono żadnych badań dotyczących interakcji farmakokinetycznych. Interakcje z zalcytabiną są mało prawdopodobne, ze względu na różne drogi metabolizmu i wydalania. W przypadku równoczesnego podawania zydowudyny (w dawce 200 mg co 8 godzin) i rytonawiru (w dawce 300 mg co 6 godzin) odnotowano zmniejszenie o 25% pola pod krzywą (AUC) zydowudyny. Farmakokinetyka rytonawiru pozostawała niezmienną.	- Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania.
- Zalcytabina i (lub) zydowudyna (sakwinawir)	- Sakwinawir ↔ Zalcytabina ↔ Zydowudyna ↔	
Dydanozyna dawka pojedyncza 400 mg (sakwinawir / rytonawir 1600/100 mg raz na dobę)	Sakwinawir AUC ↓ 30% Sakwinawir C _{max} ↓ 25% Sakwinawir C _{min} ↔	Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania.
Fumaran dizoproksylu tenofowiru 300 mg raz na dobę (sakwinawir / rytonawir 1000/100 mg dwa razy na dobę)	Sakwinawir AUC ↓ 1% Sakwinawir C _{max} ↓ 7% Sakwinawir C _{min} ↔	Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania.
Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs)		
- Delawirdyna (sakwinawir / rytonawir)	- Nie oceniano interakcji z preparatem Invirase i rytonawirem.	

Objaśnienia: ↓ zmniejszenie, ↑ zwiększenie, ↔ bez zmian, ↑↑ znaczące zwiększenie

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka Invirase zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych
- Delawirdyna (sakwinawir)	- Sakwinawir AUC ↑ 348%. Obecnie dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania tego skojarzenia leków. We wstępnych badaniach na niewielkiej grupie pacjentów, u 13% stwierdzano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w czasie pierwszych kilku tygodni stosowania sakwinawiru w skojarzeniu z delawirdyną (u 6% 3 lub 4 stopień).	- W przypadku stosowania tego skojarzenia leków należy często monitorować czynność wątroby.
Efawirenz 600 mg raz na dobę (sakwinawir / rytonawir 1600/200 mg raz na dobę, <u>lub</u> sakwinawir / rytonawir 1000/100 mg dwa razy na dobę, <u>lub</u> sakwinawir / rytonawir 1200/100 mg raz na dobę)	Sakwinawir ↔ Efawirenz ↔	Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania.
- Newirapina (sakwinawir / rytonawir)	- Nie oceniano interakcji z preparatem Invirase i rytonawirem.	
- Newirapina (sakwinawir)	- Sakwinawir AUC ↓ 24% Newirapina AUC ↔	- Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania.
<i>Inhibitory proteazy HIV (PIs)</i>		
Atazanawir 300 mg raz na dobę (sakwinawir / rytonawir) 1600/100 mg raz na dobę)	Sakwinawir AUC ↑ 60% Sakwinawir C _{max} ↑ 42% Rytonawir AUC ↑ 41% Rytonawir C _{max} ↑ 34% Atazanawir ↔ Brak danych klinicznych na temat równoczesnego stosowania sakwinawiru z rytonawirem w dawce 1000/100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z atazanawirem.	
Fosamprenawir 700 mg dwa razy na dobę (sakwinawir / rytonawir 1000/100 mg dwa razy na dobę)	Sakwinawir AUC ↓ 15% Sakwinawir C _{max} ↓ 9% Sakwinawir C _{min} ↓ 24% (pozostało powyżej docelowej wartości progowej decydującej o skuteczności leczenia).	Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania preparatu Invirase i rytonawiru.
- Indynawir (sakwinawir / rytonawir)	- Podawanie małych dawek rytonawiru powoduje zwiększenie stężenia indynawiru.	Zwiększenie stężenia indynawiru może prowadzić do kamicy nerkowej.

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka Invirase zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych
- Indynawir 800 mg trzy razy na dobę (sakwinawir w dawce pojedynczej 600-1200 mg)	- Sakwinawir AUC ↑ 4,6-7,2-krotne Indynawir ↔ Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tego skojarzenia. Nie zostało ustalone dawkowanie leków w tym przypadku.	
Lopinawir / rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę (sakwinawir / rytonawir 1000/100 mg dwa razy na dobę równocześnie z 2 lub 3 NRTI)	Sakwinawir ↔ Rytonawir ↓ (skuteczność jako leku wzmacniającego niezmieniona). Lopinawir ↔ (na podstawie historycznego porównania z lopinawirem niewzmocnionym rytonawirem).	Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania.
Nelfinawir 1250 mg dwa razy na dobę (sakwinawir i rytonawir 1000 mg i 100 mg dwa razy na dobę)	- Sakwinawir AUC ↑ 13% (90% CI: 27↓ - 74↑) Sakwinawir C _{max} ↑ 9% (90% CI: 27↓ - 61↑) Nelfinawir AUC ↓ 6% (90% CI: 28↓ - 22↑) Nelfinawir C _{max} ↓ 5% (90% CI: 23↓ - 16↑)	Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania.
Nelfinawir 750 mg trzy razy na dobę (sakwinawir 1200 mg trzy razy na dobę)	- Sakwinawir AUC ↑ 392% Sakwinawir C _{max} ↑ 179% Nelfinawir AUC ↑ 18% Nelfinawir C _{max} ↔	Terapia czterolekowa sakwinawirem w postaci kapsułek miękkich i nelfinawirem razem z dwoma nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy powoduje dłuższą utrzymującą się odpowiedź (wydłużenie czasu do wirusologicznego nawrotu) niż terapia trójlekowa z jednym inhibitorem proteazy. Jednoczesne podawanie nelfinawiru i sakwinawiru w postaci kapsułek miękkich powodowało umiarkowane zwiększenie częstości występowania biegunki.

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka Invirase zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych
Rytonawir 100 mg dwa razy na dobę (sakwinawir 1000 mg dwa razy na dobę)	Sakwinawir ↑ Rytonawir ↔ U pacjentów zakażonych HIV podawanie preparatu Invirase lub sakwinawiru w postaci kapsułek miękkich razem z rytonawirem w dawkach odpowiednio 1000 mg i 100 mg dwa razy na dobę powodowało 24-godzinną ekspozycję ogólnoustrojową na sakwinawir podobną lub większą niż ta uzyskiwana w przypadku podawania sakwinawiru w postaci kapsułek miękkich w dawce 1200 mg trzy razy na dobę (patrz punkt 5.2).	Jest to zatwierdzony schemat leczenia skojarzonego. Dostosowanie dawkowania nie jest zalecane.
Typranawir / rytonawir (sakwinawir / rytonawir)	Sakwinawir C_{min} ↓ 78%. W badaniu klinicznym dotyczącym stosowania podwójnie wzmocnionej terapii inhibitorami proteazy, u HIV-pozytywnych dorosłych leczonych uprzednio wieloma lekami.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania typranawiru z małą dawką rytonawiru, z sakwinawirem wzmocnionym rytonawirem. Jeżeli takie skojarzenie jest konieczne, zdecydowanie zaleca się kontrolowanie stężenia sakwinawiru w osoczu.
<i>Inhibitory fuzji HIV</i>		
Enfuwirtyd (sakwinawir / rytonawir 1000/100 mg dwa razy na dobę)	Sakwinawir ↔ Enfuwirtyd ↔ Nie stwierdzono klinicznie znaczących interakcji.	Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania.
<i>Inne produkty lecznicze</i>		
<i>Leki przeciwartymiczne</i>		
Beprydyl Lidokaina (podawana ogólnie) Chinidyna (sakwinawir / rytonawir)	Stężenie beprydylu, lidokainy (podawanej ogólnie) i chinidyny może ulec zwiększeniu w przypadku równoczesnego stosowania preparatu Invirase w skojarzeniu z rytonawirem.	Zaleca się ostrożność. Zaleca się, jeśli to możliwe, monitorowanie stężenia terapeutycznego.
Amiodaron Flekainid Propafenon (sakwinawir / rytonawir)	Stężenia amiodaronu, flekainidu i propafenonu mogą ulec zwiększeniu podczas równoczesnego podawania preparatu Invirase w skojarzeniu z rytonawirem.	Ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca stosowanie tych leków w skojarzeniu z sakwinawirem i rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<i>Leki przeciwzakrzepowe</i>		
Warfaryna (sakwinawir / rytonawir)	Stężenie warfaryny może ulec zmianie.	Zaleca się monitorowanie międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego INR (ang. international normalized ratio).
<i>Leki przeciwdrgawkowe</i>		
- Karbamazepina Fenobarbital Fenytoina	- Nie badano interakcji z preparatem Invirase i rytonawirem.	

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka Invirase zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych
(sakwinawir / rytonawir)		
- Karbamazepina Fenobarbital Fenytoina (sakwinawir)	- Te produkty lecznicze indukują CYP3A4 i mogą zmniejszać stężenie sakwinawiru.	
Leki przeciwdepresyjne		
Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. amitryptylina, imipramina) (sakwinawir / rytonawir)	Podawanie preparatu Invirase i rytonawiru może powodować zwiększenie stężenia trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych.	Zaleca się monitorowanie stężenia terapeutycznego.
- Nefazodon (sakwinawir / rytonawir)	- Nie oceniano interakcji z sakwinawirem i rytonawirem.	
- Nefazodon (sakwinawir)	- Nefazodon hamuje CYP3A4. Możliwe jest zwiększenie stężenia sakwinawiru.	- Zaleca się monitorowanie toksyczności sakwinawiru.
Leki przeciwhistaminowe		
Terfenadyna Astemizol (sakwinawir / rytonawir)	Terfenadyna AUC ↑; następstwem tego jest wydłużenie odstępów QTc. Możliwość wystąpienia podobnych interakcji w przypadku astemizolu.	Równoczesne stosowanie sakwinawiru lub sakwinawiru z rytonawirem jednocześnie z terfenadyną i astemizolem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Leki stosowane w zakażeniach		
- Klarytromycyna (sakwinawir / rytonawir)	- Nie oceniano interakcji w przypadku równoczesnego podawania z preparatem Invirase i rytonawirem.	
- Klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę (sakwinawir 1200 mg trzy razy na dobę)	- Sakwinawir AUC ↑ 177% Sakwinawir C _{max} ↑ 187% Klarytromycyna AUC ↑ 40% Klarytromycyna C _{max} ↑ 40%	- Nie jest wymagane dostosowanie dawki w przypadku równoczesnego podawania przez ograniczony czas i w badanych dawkach.
- Erytromycyna (sakwinawir / rytonawir)	- Nie oceniano interakcji z preparatem Invirase i rytonawirem.	
- Erytromycyna 250 mg cztery razy na dobę (sakwinawir 1200 mg trzy razy na dobę)	- Sakwinawir AUC ↑ 99% Sakwinawir C _{max} ↑ 106%	- Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
- Antybiotyki streptograminowe (sakwinawir / rytonawir)	- Nie oceniano interakcji z preparatem Invirase i rytonawirem.	
- Antybiotyki streptograminowe (sakwinawir)	- Antybiotyki streptograminowe, takie jak chinuprystyna i dalfoprystyna, hamują CYP3A4. Mogą zwiększać stężenie sakwinawiru.	- Zaleca się monitorowanie toksyczności sakwinawiru.
Leki przeciwgrzybicze		
Ketokonazol 200 mg raz na dobę (sakwinawir / rytonawir 1000/100 mg dwa razy na dobę)	Sakwinawir AUC ↔ Sakwinawir C _{max} ↔ Rytonawir AUC ↔ Rytonawir C _{max} ↔ Ketokonazol AUC ↑ 168%	Nie jest wymagane dostosowanie dawki sakwinawiru i rytonawiru w przypadku jednoczesnego podawania ketokonazolu w dawce ≤ 200 mg/dobę. Nie zaleca się

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka Invirase zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych
	(90% CI 146%-193%) Ketokonazol $C_{\max}$ ↑ 45% (90% CI 32%-59%)	stosowania dużych dawek ketokonazolu (> 200 mg/dobę).
Itrakonazol (sakwinawir / rytonawir)	- Nie badano interakcji z preparatem Invirase i rytonawirem.	
Itrakonazol (sakwinawir)	- Itrakonazol jest umiarkowanie silnym inhibitorem izoenzymu CYP3A4. Możliwe są interakcje.	Zaleca się monitorowanie toksyczności sakwinawiru.
Flukonazol / mykonazol (sakwinawir / rytonawir)	Nie oceniano interakcji z preparatem Invirase i rytonawirem.	
Leki przeciwprótkowe		
Ryfampicyna 600 mg raz na dobę (sakwinawir / rytonawir 1000/100 mg dwa razy na dobę)	W badaniu klinicznym po 1 do 5 dniach jednoczesnego stosowania u 11 z 17 (65%) zdrowych ochotników wystąpiły objawy ciężkiego uszkodzenia komórek wątrobowych z > 20-krotnym zwiększeniem aktywności aminotransferaz powyżej górnej granicy normy.	Jednoczesne stosowanie ryfampicyny z preparatem Invirase wzmocnionym rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Ryfabutyna (sakwinawir / rytonawir 1000/100 mg dwa razy na dobę)	Nie oceniano interakcji w przypadku jednoczesnego podawania sakwinawiru i rytonawiru w dawce 1000/100 mg dwa razy na dobę.	Na podstawie doświadczenia dotyczącego stosowania inhibitorów proteazy wzmocnionych małą dawką rytonawiru zaleca się zmniejszenie dawki ryfabutyny do 150 mg co 3 dzień. Należy uważnie monitorować pacjentów przyjmujących ryfabutynę z preparatem Invirase i rytonawirem, czy nie występuje zwiększenie wartości parametrów czynności wątroby oraz zdarzenia niepożądane związane z przyjmowaniem ryfabutyny. Może być konieczne dalsze zmniejszenie dawki ryfabutyny. Zaleca się kontrolowanie terapeutycznych stężeń sakwinawiru.
Benzodiazepiny		
Midazolam 7,5 mg dawka pojedyncza (podanie doustne) (sakwinawir / rytonawir 1000/100 mg dwa razy na dobę)	Midazolam AUC ↑ 12,4-krotne Midazolam $C_{\max}$ ↑ 4,3-krotne Midazolam $t_{1/2}$ ↑ od 4,7 godzin do 14,9 godzin. Nie są dostępne dane dotyczące jednoczesnego stosowania sakwinawiru wzmocnionego rytonawirem z midazolamem podawanym dożylnie; badania dotyczące innych modulatorów CYP3A oraz midazolamu stosowanego dożylnie sugerują możliwość 3-4 krotnego zwiększenia stężenia	Jednoczesne stosowanie preparatu Invirase z rytonawirem i midazolamu podawanego doustnie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). W przypadku jednoczesnego stosowania preparatu Invirase i midazolamu podawanego parenteralnie należy zachować ostrożność. Jednoczesne stosowanie preparatu Invirase z midazolamem podawanym dożylnie powinno

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka Invirase zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych
	midazolamu w osoczu.	być prowadzone na oddziale intensywnej terapii lub podobnych oddziałach, które mogą zapewnić ścisły nadzór kliniczny i odpowiednią opiekę medyczną w przypadku wystąpienia zahamowania czynności ośrodka oddechowego i (lub) przedłużającej się sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawkowania, szczególnie w przypadku, jeżeli będzie podana więcej niż jedna dawka midazolamu.
Alprazolam Klorazepan Diazepam Flurazepam (sakwinawir / rytonawir)	W przypadku jednoczesnego stosowania z preparatem Invirase i z rytonawirem stężenie tych produktów leczniczych może ulec zwiększeniu.	Konieczne jest ścisłe monitorowanie pacjentów, czy nie występuje u nich działanie sedatywne. Konieczne może być zmniejszenie dawki benzodiazepin.
Triazolam (sakwinawir / rytonawir)	Podczas równoczesnego stosowania preparatu Invirase i rytonawiru stężenie triazolamu może ulec zwiększeniu.	Triazolam jest przeciwwskazany w przypadku stosowania preparatu Invirase i rytonawiru ze względu na potencjalne ryzyko wydłużenia lub zwiększenia działania sedatywnego oraz zahamowania czynności ośrodka oddechowego (patrz punkt 4.3).
Antagoniści kanałów wapniowych		
Felodypina, nifedypina, nikardypina, diltiazem, nimodypina, werapamil, amlodypina, nifedypina, isradypina (sakwinawir / rytonawir)	W przypadku jednoczesnego stosowania z preparatem Invirase i z rytonawirem stężenie tych produktów leczniczych może ulec zwiększeniu.	Zaleca się ostrożność i ścisłe kliniczne monitorowanie pacjentów.
Kortykosteroidy		
- Deksametazon (sakwinawir / rytonawir)	- Interakcje z preparatem Invirase i rytonawirem nie zostały zbadane.	
- Deksametazon (sakwinawir)	- Deksametazon hamuje CYP3A4 i może powodować zmniejszenie stężenia sakwinawiru.	- Stosować z ostrożnością. Sakwinawir może być mniej skuteczny u pacjentów przyjmujących deksametazon.
Propionian flutykazonu 50 µg cztery razy na dobę, donosowo (rytonawir 100 mg dwa razy na dobę)	propionian flutykazonu ↑ Endogenne kortyzol ↓ 86% (90% przedział ufności, 82-89%). Bardziej nasilonych działań można oczekiwać, kiedy propionian flutykazonu stosowany jest w postaci wziewnej. Zgłaszano występowanie ogólnoustrojowego działania glikokortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory	Nie zaleca się jednoczesnego podawania sakwinawiru wzmocnionego rytonawirem z propionianem flutykazonu oraz z innymi glikokortykosteroidami metabolizowanymi z udziałem P450 3A (np. budezonid), jeśli spodziewane korzyści leczenia nie przewyższają potencjalnego ryzyka ogólnoustrojowego

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka Invirase zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych
	nadnerczy, u pacjentów otrzymujących rytonawir jednocześnie z propionianem flutykazonu podawanym donosowo lub wziewnie; takie działanie może występować również w przypadku innych glikokortykosteroidów metabolizowanych z udziałem P450 3A, np. budezonidu. Wpływ dużej ogólnoustrojowej ekspozycji na flutykazon na stężenia rytonawiru w surowicy nie jest jeszcze znany.	działania kortykosteroidów (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć zmniejszenie dawki glikokortykosteroidów i dokładnie monitorować pacjentów, czy nie występują u nich działania miejscowe i ogólnoustrojowe, lub zmienić glikokortykosteroid na taki, który nie jest substratem CYP3A4 (np. beklometazon). Ponadto, w przypadku odstawiania glikokortykosteroidów może być konieczne stopniowe zmniejszanie dawki przez dłuższy okres.
<u>Produkty lecznicze, które są substratami dla glikoproteiny P</u>		
<u>Glikozydy naparstnicy</u>		
Digoksyna 0,5 mg dawka pojedyncza (sakwinawir / rytonawir 1000/100 mg dwa razy na dobę)	Digoksyna AUC₀₋₇₂ ↑ 49% Digoksyna C_{max} ↑ 27% Stężenie digoksyny może zmieniać się w czasie. Znacznego zwiększenia stężenia digoksyny można spodziewać się u pacjentów, u których rozpoczyna się leczenie sakwinawirem wzmocnionym rytonawirem, a którzy już są leczeni digoksyną.	Podczas jednoczesnego stosowania preparatu Invirase wzmocnionego rytonawirem i digoksyny należy zachować ostrożność. Należy monitorować stężenie digoksyny w surowicy i w razie konieczności zmniejszyć dawkę digoksyny.
<u>Antagoniści receptorów histaminowych H₂</u>		
- Ranitydyna (sakwinawir / rytonawir)	- Nie oceniano interakcji z preparatem Invirase i rytonawirem.	
- Ranitydyna (sakwinawir)	- Sakwinawir AUC ↑ 67%	- Zwiększenie ekspozycji nie wydaje się mieć znaczenia klinicznego. Nie zaleca się dostosowania dawki sakwinawiru.
<u>Inhibitory reduktazy HMG-CoA</u>		
Prawastatyna Fluwastatyna (sakwinawir / rytonawir)	Nie badano interakcji. Metabolizm prawastatyny i fluwastatyny nie jest zależny od cytochromu CYP3A4. Nie można wykluczyć interakcji poprzez wpływ na transport białek.	Interakcje nie są znane. Jeżeli nie jest dostępne inne leczenie, należy stosować pod ścisłą kontrolą.
Symwastatyna Lowastatyna (sakwinawir / rytonawir)	Symwastatyna ↑↑ Lowastatyna ↑↑ Ich stężenie w osoczu jest wysoce zależne od metabolizmu z udziałem CYP3A4.	Zwiększone stężenie symwastatyny i lowastatyny może powodować rabdomiolizę. Jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych z preparatem Invirase i rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Atorwastatyna (sakwinawir / rytonawir)	Stężenie atorwastatyny mniej zależy od metabolizmu z udziałem CYP3A4.	W przypadku równoczesnego stosowania z preparatem Invirase

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka Invirase zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych
		i rytonawirem, należy podać najmniejszą z możliwych dawkę atorwastatyny. Pacjent powinien być ściśle monitorowany, czy nie występują u niego przedmiotowe i podmiotowe objawy miopatii (osłabienie mięśni, bóle mięśni, zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej w osoczu).
<i>Leki immunosupresyjne</i>		
Cyklosporyna Takrolimus Rapamycyna (sakwinawir / rytonawir)	W przypadku równoczesnego stosowania preparatu Invirase z rytonawirem stężenia tych produktów leczniczych zwiększają się kilkakrotnie.	W przypadku jednoczesnego stosowania z preparatem Invirase i rytonawirem konieczne jest dokładne monitorowanie stężenia terapeutycznego leków immunosupresyjnych.
<i>Narkotyczne leki przeciwbólowe</i>		
Metadon 60-120 mg raz na dobę (sakwinawir / rytonawir 1000/100 mg dwa razy na dobę)	Metadon AUC ↓ 19% (9% do 29%, przedział ufności 90%). U żadnego z 12 pacjentów nie wystąpiły objawy odstawienne.	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
<i>Leki neuroleptyczne</i>		
Pimozyd (sakwinawir / rytonawir)	W przypadku jednoczesnego stosowania preparatu Invirase i rytonawiru stężenie pimozydu może ulec zwiększeniu.	Ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca, jednoczesne stosowanie pimozydu z preparatem Invirase i rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<i>Doustne środki antykoncepcyjne</i>		
Etynyloestradiol (sakwinawir / rytonawir)	W przypadku równoczesnego stosowania preparatu Invirase z rytonawirem stężenie etynyloestradiolu może ulec zmniejszeniu.	W przypadku równoczesnego podawania doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny należy rozważyć zastosowanie alternatywnych lub dodatkowych metod antykoncepcyjnych.
<i>Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5)</i>		
- Syldenafil (sakwinawir / rytonawir)	- Nie oceniano interakcji z preparatem Invirase i rytonawirem.	
- Syldenafil 100 mg (dawka pojedyncza) (sakwinawir 1200 mg trzy razy na dobę)	- Sakwinawir ↔ Sildenafil C_{max} ↑ 140% Sildenafil AUC ↑ 210% - Sildenafil jest substratem dla CYP3A4.	- W przypadku równoczesnego stosowania z preparatem Invirase i rytonawirem należy podawać sildenafil z ostrożnością i w zmniejszonej dawce, nie większej niż 25 mg co 48 godzin oraz zwiększyć monitorowanie zdarzeń niepożądanych.
Wardenafil	W przypadku równoczesnego podawania	W przypadku równoczesnego

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka Invirase zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych
(sakwinawir / rytonawir)	z preparatem Invirase i rytonawirem stężenie wardenafilu może ulec zwiększeniu.	podawania z preparatem Invirase i rytonawirem należy stosować wardenafil z ostrożnością i w zmniejszonej dawce, nie większej niż 2,5 mg co 72 godziny oraz zwiększyć monitorowanie zdarzeń niepożądanych.
Tadalafil (sakwinawir / rytonawir)	W przypadku równoczesnego podawania z preparatem Invirase i rytonawirem stężenie tadalafilu może ulec zwiększeniu.	W przypadku równoczesnego podawania z preparatem Invirase i rytonawirem należy stosować tadalafil z ostrożnością i w zmniejszonej dawce, nie większej niż 10 mg co 72 godziny oraz zwiększyć monitorowanie zdarzeń niepożądanych.
<i>Inhibitory pompy protonowej</i>		
Omeprazol 40 mg raz na dobę (sakwinawir / rytonawir 1000/100 mg dwa razy na dobę)	Sakwinawir AUC ↑ 82% (90% przedział ufności 44-131%) Sakwinawir C _{max} ↑ 75% (90% przedział ufności 38-123%) Ritonawir ↔	Należy monitorować potencjalne działanie toksyczne sakwinawiru.
Inne inhibitory pompy protonowej (sakwinawir / rytonawir 1000/100 mg dwa razy na dobę)	Nie są dostępne dane na temat jednoczesnego stosowania preparatu Invirase wzmocnionego rytonawirem oraz inhibitorów pompy protonowej.	W przypadku równoczesnego stosowania omeprazolu lub innego inhibitora pompy protonowej z preparatem Invirase wzmocnionym rytonawirem, zalecane jest monitorowanie w celu wykrycia potencjalnych toksycznych działań sakwinawiru.
<i>Inne</i>		
Alkaloidy sporyszu (np. ergotamina, dihydroergotamina, ergonowina i metylergonowina) (sakwinawir / rytonawir)	Jednoczesne stosowanie preparatu Invirase z rytonawirem może spowodować zwiększenie stężenia alkaloidów sporyszu i w konsekwencji, zwiększenie ryzyka wystąpienia objawów ostrej toksyczności.	Jednoczesne stosowanie preparatu Invirase z rytonawirem i alkaloidów sporyszu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
- Sok grapefruitowy (sakwinawir / rytonawir)	- Nie oceniano interakcji z preparatem Invirase i rytonawirem.	
- Sok grapefruitowy (dawka pojedyncza) (sakwinawir)	- Sakwinawir ↑ 50% (sok grapefruitowy o normalnym stężeniu) - Sakwinawir ↑ 100% (sok o dwukrotnie większym stężeniu)	- Nie wydaje się, aby to zwiększenie było istotne z klinicznego punktu widzenia. Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
- Kapsułki zawierające czosnek (sakwinawir / rytonawir)	- Nie oceniano interakcji z preparatem Invirase i rytonawirem.	
- Kapsułki zawierające czosnek (przybliżona dawka stanowiąca równowartość dwóch 4-gramowych ząbków)	- Sakwinawir AUC ↓ 51% Sakwinawir C _{trough} ↓ 49% (po 8 godzinach po podaniu dawki) Sakwinawir C _{max} ↓ 54%.	- Pacjenci leczeni sakwinawirem nie mogą przyjmować kapsułek zawierających czosnek ze względu na ryzyko zmniejszenia stężenia sakwinawiru w osoczu oraz

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka Invirase zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych
czosnku na dobę) (sakwinawir 1200 mg trzy razy na dobę)		utruty odpowiedzi wirusologicznej i wystąpienia oporności na jeden lub więcej leków stosowanych w leczeniu przeciwretrowirusowym.
- Ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>) (sakwinawir / rytonawir)	- Nie oceniano interakcji z preparatem Invirase i rytonawirem.	
- Ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>) (sakwinawir)	- Stężenie sakwinawiru w osoczu może ulec zmniejszeniu w przypadku jednoczesnego stosowania preparatów ziołowych zawierających w swoim składzie ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>). Jest to spowodowane indukcją przez ziele dziurawca enzymów biorących udział w metabolizmie leku i (lub) w transporcie białek.	- Preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca nie należy przyjmować jednocześnie z preparatem Invirase. Jeśli pacjent już stosuje ziele dziurawca, powinien przestać go przyjmować. U pacjenta należy sprawdzić miano wirusa oraz, jeśli to możliwe, stężenia sakwinawiru. Po zaprzestaniu przyjmowania ziela dziurawca, stężenie sakwinawiru może ulec zwiększeniu i konieczne może być dostosowanie dawki sakwinawiru. Działanie indukujące spowodowane ziołem dziurawca może utrzymywać przez przynajmniej dwa tygodnie po zaprzestaniu leczenia.
<u>Inne możliwe interakcje</u>		
<u>Produkty lecznicze będące substratami dla CYP3A4</u>		
m.in. dapson, dyzopiramid, chinina, fentanyl i alfentanyl (sakwinawir)	Chociaż nie przeprowadzono specyficznych badań, równoczesne podawanie preparatu Invirase i rytonawiru z produktami leczniczymi, które są metabolizowane głównie przez CYP3A4 może doprowadzić do zwiększenia stężenia tych produktów leczniczych w osoczu.	Należy zachować ostrożność w przypadku ich jednoczesnego stosowania.
<u>Produkty lecznicze skracające czas pasażu przez przewód pokarmowy</u>		
Metoklopramid	Nie zostało wyjaśnione, czy produkty lecznicze skracające czas pasażu przez przewód pokarmowy mogą zmniejszać stężenie sakwinawiru w osoczu.	

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża: Ocena wyników z badań na zwierzętach nie wskazuje na bezpośredni ani pośredni niekorzystny wpływ na rozwój zarodka lub płodu, przebieg ciąży oraz rozwój około- i pourodzeniowy. Doświadczenie kliniczne ze stosowaniem sakwinawiru u kobiet w ciąży jest ograniczone. Rzadko donoszono o występowaniu wrodzonych wad rozwojowych i innych nieprawidłowości (niebędących wrodzonymi wadami rozwojowymi) u dzieci kobiet, które w trakcie

cięży otrzymywały sakwinawir w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Jednak, dotychczasowe, dostępne dane są niewystarczające i nie określono specyficznych zagrożeń dla płodu związanych z podawaniem leku. Dlatego też sakwinawir może być stosowany w ciąży tylko w przypadku, gdy potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu (patrz punkt 5.3).

Laktacja: Brak jest badań na zwierzętach laboratoryjnych i badań u ludzi dotyczących wydzielania sakwinawiru do mleka. Nie można ocenić ryzyka wystąpienia niepożądanych reakcji na sakwinawir u karmionych piersią niemowląt. Dlatego karmienie piersią należy przerwać przed rozpoczęciem przyjmowania sakwinawiru. Aby uniknąć przeniesienia zakażenia wirusem HIV, zaleca się, aby kobiety zakażone HIV w żadnym wypadku nie karmiły piersią niemowląt.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Invirase może wpływać w niewielkim stopniu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Podczas leczenia preparatem Invirase zgłaszano zawroty głowy oraz zmęczenie. Nie prowadzono badań dotyczących wpływu sakwinawiru na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi, które mogły wiązać się w co najmniej możliwym stopniu z przyjmowaniem sakwinawiru wzmocnionego rytonawirem (reakcjami niepożądanymi) w ramach leczenia przeciwretrowirusowego były: nudności, biegunka, uczucie nadmiernego zmęczenia, wymioty, wzdęcia i bóle brzucha.

W celu uzyskania kompleksowych zaleceń dotyczących dostosowania dawkowania i informacji na temat związanych ze stosowaniem leku działań niepożądanych rytonawiru i innych produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z sakwinawirem lekarze powinni zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego dla każdego z tych produktów leczniczych.

W obrębie każdej grupy o określonej częstotliwości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Dane dotyczące reakcji niepożądanych pochodzące z badań klinicznych, w których stosowano sakwinawir wzmocniony rytonawirem

Stosunkowo niewiele danych jest dostępnych z dwóch badań oceniających bezpieczeństwo sakwinawiru w postaci kapsułek miękkich (w dawce 1000 mg dwa razy na dobę) stosowanego w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce (100 mg dwa razy na dobę) przez co najmniej 48 tygodni u 311 pacjentów. W tabeli 2 przedstawiono zestawienie reakcji niepożądanych z tych dwóch głównych badań. Wykaz obejmuje również istotne odchylenia wyników badań laboratoryjnych, które zaobserwowano podczas stosowania sakwinawiru w postaci kapsułek miękkich w skojarzeniu z rytonawirem (po 48 tygodniach).

Tabela 2: Częstość występowania reakcji niepożądanych, jak również istotnych odchyień w wynikach badań laboratoryjnych z badania MaxCmin1 i MaxCmin2 (Bardzo często ($\geq 10\%$), często ($\geq 1\%$ i $< 10\%$))

Organizm Częstość występowania reakcji	Reakcje niepożądane	
	Stopnie 3 i 4	Wszystkie stopnie
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>		
Często	Niedokrwistość	Niedokrwistość
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>		
Często		Nadwrażliwość
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>		
Często	Cukrzyca	Cukrzyca, anoreksja, zwiększone łaknienie
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		
Często		Zmniejszenie popędu płciowego, zaburzenia snu
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		
Często		Parestezje, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, zaburzenia smaku, bóle głowy
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		
Często		Duszność
<i>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</i>		
Bardzo często		Biegunka, nudności
Często	Biegunka, nudności, wymioty	Wymioty, wzdęcia, ból brzucha, ból w nadbrzuszu, zaparcia, suchość w jamie ustnej, niestrawność, odbijania ze zwracaniem treści żołądkowej, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, wysychanie warg, luźne stolce
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		
Często	Nabyta lipodystrofia	Nabyta lipodystrofia, łysienie, sucha skóra, wyprysk, lipoatrofia, świąd, wysypka
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>		
Często		Skurcze mięśni
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		
Często	Zmęczenie	Oslabienie, zmęczenie, nadmierny przyrost tkanki tłuszczowej, złe samopoczucie
<i>Badania dodatkowe</i>		
Bardzo często		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi, zwiększenie stężenia lipoprotein o niskiej gęstości, zmniejszenie liczby płytek krwi
Często		Zwiększenie aktywności amylazy we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby leukocytów we krwi

Doświadczenia związane ze stosowaniem sakwinawiru po wprowadzeniu do obrotu

Poniżej zestawiono ciężkie i nieciężkie działania niepożądane zgłaszane spontanicznie po wprowadzeniu preparatów do obrotu (gdy sakwinawir był stosowany jako jedyny inhibitor proteazy lub w skojarzeniu z rytonawirem), niewymienione dotychczas w punkcie 4.8, co do których nie można było wykluczyć związku przyczynowego z sakwinawirem. Ponieważ dane te pochodzą z raportów spontanicznych, częstość występowania tych reakcji niepożądanych nie jest znana.

- Zaburzenia układu immunologicznego: nadwrażliwość.
- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:
 - Cukrzyca lub hiperglikemia, czasem ze współistniejącą kwasicą ketonową (patrz punkt 4.4).
 - Lipodystrofia: Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe, u pacjentów zakażonych HIV było związane ze zmianą rozmieszczenia tkanki tłuszczowej (lipodystrofia) obejmującą utratę tkanki tłuszczowej obwodowej i w okolicy twarzy, zwiększenie tkanki tłuszczowej wewnątrzbrzusznej i okołonarządowej, przerost piersi i odkładanie się tkanki tłuszczowej w okolicy grzbietowo-szyjnej (bawoli kark).
 - Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe jest związane z zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak hipertrójglicydemia, hipercholesterolemia, insulinooporność, hiperglikemia i nadmiar mleczanów we krwi (patrz punkt 4.4).
- Zaburzenia układu nerwowego: senność, napady padaczkowe.
- Zaburzenia naczyń: zgłaszano zwiększoną skłonność do krwawień, w tym spontaniczne krwiaki skórne i stawowe u pacjentów chorych na hemofilię typu A i B leczonych inhibitorami proteazy (patrz punkt 4.4).
- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zapalenie wątroby.
- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości: Podczas leczenia inhibitorami proteazy, w szczególności w skojarzeniu z analogami nukleozydów, obserwowano: zwiększenie aktywności CK, bóle mięśniowe, zapalenie mięśni oraz rzadko rhabdomyolizę (rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych). Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).
- Zaburzenia nerek i dróg moczowych: zaburzenia czynności nerek.
- U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART) wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia dotyczące przedawkowania sakwinawiru są ograniczone. Jakkolwiek ostre lub przewlekłe przedawkowanie samego sakwinawiru nie powodowało poważnych powikłań, w skojarzeniu z innymi inhibitorami proteazy obserwowano takie objawy przedmiotowe i podmiotowe, jak ogólne osłabienie, zmęczenie, biegunka, nudności, wymioty, wypadanie włosów, suchość w jamie ustnej, zmniejszone stężenie sodu we krwi, zmniejszenie masy ciała i ortostatyczny spadek ciśnienia krwi. W przypadku przedawkowania sakwinawiru nie ma swoistego antidotum. Leczenie przedawkowania sakwinawiru polega na ogólnym postępowaniu podtrzymującym, obejmującym monitorowanie parametrów życiowych i EKG oraz obserwację stanu klinicznego pacjenta. Można rozważyć działania zapobiegające dalszemu wchłanianiu, jeśli istnieją wskazania. Ponieważ

sakwinawir w dużym stopniu wiąże się z białkami, jest mało prawdopodobne, aby dializa mogła w istotny sposób pomóc w usunięciu substancji czynnej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Lek przeciwwirusowy, kod ATC J05A E01

Mechanizm działania: Proteaza HIV jest niezbędnym enzymem wirusowym potrzebnym do specyficznego rozdzielania poliprotein gag i gag-pol wirusa. Sakwinawir selektywnie hamuje proteazę HIV zapobiegając w ten sposób wytwarzaniu dojrzałych, zakaźnych cząstek wirusa.

Aktywność przeciwwirusowa *in vitro*: Sakwinawir wykazuje działanie przeciwwirusowe w stosunku do szeregu szczepów laboratoryjnych jak również szczepów HIV-1 wyizolowanych z materiału klinicznego przy typowych wartościach EC_{50} i EC_{90} w zakresie odpowiednio 1-10 nM i 5-50 nM, bez widocznej różnicy pomiędzy podtypami B i nie-B. Odpowiadające im skorygowane wartości EC_{50} w surowicy (50% surowica ludzka) mieściły się w zakresie od 25 nM do 250 nM. W szczepach HIV-2 wyizolowanych z materiału klinicznego stwierdzono wartości EC_{50} w zakresie od 0,3 nM do 2,4 nM.

Oporność

Aktywność przeciwwirusowa w zależności od wyjściowego genotypu i fenotypu:

Na podstawie retrospektywnej analizy badań klinicznych RESIST 1 i 2 oraz analizy dużej kohorty szpitalnej (Marcelin i wsp. 2007) opracowano genotypowe i fenotypowe kliniczne wartości graniczne prognozujące kliniczną skuteczność sakwinawiru wzmocnionego rytonawirem.

Wykazano, że wyjściowy fenotyp określający wrażliwość na sakwinawir (zmiana wrażliwości w stosunku do wartości referencyjnej w badaniu PhenoSense) jest czynnikiem prognozującym wynik wirusologiczny. Obniżenie odpowiedzi wirusologicznej obserwowano po raz pierwszy, kiedy zmiana była większa niż 2,3-krotna, podczas gdy poprawa wirusologiczna nie była obserwowana wcale, kiedy zmiana była większa niż 12-krotna.

Marcelin i wsp. (2007) zidentyfikowali dziewięć kodonów proteazy (L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M), które były związane z obniżeniem odpowiedzi wirusologicznej na sakwinawir/rytonawir (1000/100 mg dwa razy na dobę) u 138 pacjentów nieleczonych uprzednio sakwinawirem. Występowanie 3 lub więcej mutacji było związane ze zmniejszoną odpowiedzią na sakwinawir/rytonawir. Zależność pomiędzy liczbą tych mutacji związanych z opornością na sakwinawir a odpowiedzią wirusologiczną została potwierdzona w niezależnym badaniu klinicznym (RESIST 1 i 2) obejmującym populację pacjentów, którzy leczeni byli większą liczbą leków, wśród których 54% było wcześniej leczonych sakwinawirem ($p=0,0133$, patrz tabela 3). U trzech pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie, stwierdzono przed leczeniem obecność mutacji G48V, uprzednio zidentyfikowanej *in vitro* jako mutacja punktowa sakwinawiru.

Tabela 3: Odpowiedź wirusologiczna na sakwinawir/rytonawir w zależności od wyjściowej liczby mutacji związanych z opornością na sakwinawir

Wyjściowa liczba mutacji związanych z opornością na sakwinawir*	Marcelin i wsp. (2007) Populacja nieleczona SQV		RESIST 1 i 2 Populacja nieleczona/leczona SQV	
	N=138	Zmiana poziomu HIV-1 RNA w stosunku do wartości wyjściowej po 12-20 tygodniach	N=114	Zmiana poziomu HIV-1 RNA w stosunku do wartości wyjściowej po 4 tygodniach
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

* Mutacje należące do wzorca mutacji na sakwinawir: L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M

Wyniki badań klinicznych z udziałem pacjentów uprzednio nieleczonych i leczonych

W badaniu MaxCmin1 oceniano bezpieczeństwo i skuteczność leczenia sakwinawirem w postaci kapsułek miękkich z rytonawirem w dawce odpowiednio 1000 mg i 100 mg dwa razy na dobę oraz dwoma nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NNRTI) w porównaniu do leczenia indynawirem z rytonawirem w dawce odpowiednio 800 mg i 100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z dwoma NRTI /NNRTI u ponad 300 pacjentów (zarówno u leczonych, jak i nigdy nieleczonych inhibitorami proteazy). Leczenie skojarzone sakwinawirem i rytonawirem wykazało większą skuteczność wirusologiczną w porównaniu z leczeniem indynawirem i rytonawirem uwzględniając fakt, że zmiana leczenia traktowana była jako niepowodzenie wirusologiczne.

W badaniu MaxCmin2 oceniano bezpieczeństwo i skuteczność leczenia sakwinawirem w postaci kapsułek miękkich z rytonawirem w dawce odpowiednio 1000 mg i 100 mg dwa razy na dobę oraz dwoma nukleozydowymi/nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI/NNRTI) w porównaniu do leczenia lopinawirem z rytonawirem w dawce odpowiednio 400 mg i 100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z dwoma NRTI/NNRTI u 324 pacjentów (zarówno u leczonych, jak i nigdy nieleczonych inhibitorami proteazy). Żaden pacjent w ramieniu otrzymującym lopinawir z rytonawirem nie był wcześniej leczony lopinawirem, podczas gdy w ramieniu otrzymującym sakwinawir z rytonawirem 16 pacjentów było wcześniej leczonych sakwinawirem.

Tabela 4: Dane demograficzne pacjentów w badaniach MaxCmin1 i MaxCmin2[†]

	MaxCmin1		MaxCmin2	
	SQV/r N=148	IDV/r N=158	SQV/r N=161	LPV/r N=163
Płeć				
Mężczyzna	82%	74%	81%	76%
Rasa (Biała, Czarna, Azjatycka) %	86/9/1	82/12/4	75/19/1	74/19/2
Wiek, mediana, lata	39	40	40	40
Kategoria CDC C (%)	32%	28%	32%	31%
Uprzednio nieleczeni lekami przeciwretrowirusowymi (%)	28%	22%	31%	34%
Uprzednio nieleczeni inhibitorami proteazy (%)	41%	38%	48%	48%
Mediana HIV-1 RNA, log ₁₀ kopii/ml (IQR) na początku badania	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 liczby limfocytów CD4 ⁺ , kom/mm ³ (IQR) na początku badania	272 (135-420)	280 (139-453)	241 (86-400)	239 (95-420)

[†] dane pochodzące z raportu badania klinicznego

Tabela 5: Wyniki 48 w tygodniu badania MaxCmin1 i MaxCmin2[†]

Wyniki	MaxCmin1		MaxCmin2	
Stan na tydzień 48	SQV/r	IDV/r	SQV/r	LPV/r
Włączone przypisane leczenie n (%)	148 (94%)	158 (99%)	161 (94%)	163 (98%)
Przerwane przypisane leczenie, n (%)	40 (27%)	64 (41%)	48 (30%)	23 (14%)
	P=0,01		P=0,001	
Niepowodzenie wirusologiczne ITT/e* [#]	36/148 (24%)	41/158 (26%)	53/161 (33%)	29/163 (18%)
	P=0,76		P=0,002	
Odsetek pacjentów z wiremią < 50 kopii/ml w 48 tygodniu, ITT/e [#]	97/144 (67%)	106/154 (69%)	90/158 (57%)	106/162 (65%)
	P > 0,05 [‡]		P=0,12	
Odsetek pacjentów z wiremią < 50 kopii/ml w 48. tygodniu, Kontynuacja leczenia	82/104 (79%)	73/93 (78%)	84/113 (74%)	97/138 (70%)
	P > 0,05 [‡]		P=0,48	
Mediana wzrostu liczby limfocytów CD4 w 48. tygodniu (kom./mm ³)	85	73	110	106

* W obydwu badaniach: U pacjentów z wiremią < 200 kopii/ml niepowodzenie wirusologiczne definiowano jako ≥ 200 kopii/ml. MaxCmin1: dla pacjentów z wiremią ≥ 200 kopii/ml niepowodzenie wirusologiczne definiowano jako każdy wzrost o ≥ 0.5 log i (lub) wiremia ≥ 50000 kopii/ml w 4 tygodniu, ≥ 5000 kopii/ml w tygodniu 12 lub ≥ 200 kopii/ml w tygodniu 24 lub później. MaxCmin2: każdy wzrost o ≥ 0.5 log podczas kolejnych wizyt; zmniejszenie o $\leq 0,5$ log, jeżeli wiremia wynosiła ≥ 200 kopii/ml w 4 tygodniu; zmniejszenie o ≤ 1.0 log w stosunku do wartości początkowych, jeżeli wiremia wynosiła ≥ 200 kopii/ml w 12 tygodniu oraz ≥ 200 kopii/ml w 24 tygodniu.

[#] ITT/e = (Intent-to-treat)/exposed (analiza zgodnie z zaplanowanym leczeniem/pacjenci eksponowani na lek)

[†] dane pochodzące z raportu badania klinicznego

[‡] dane pochodzące z publikacji badania MaxCmin1

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Sakwinawir ulega zasadniczo całkowitemu zmetabolizowaniu przez cytochrom CYP3A4. Rytonawir hamuje metabolizm sakwinawiru, co zwiększa („efekt wzmocnienia”) stężenie sakwinawiru w osoczu.

Wchłanianie i biodostępność u dorosłych: U pacjentów zakażonych wirusem HIV leczenie preparatem Invirase w skojarzeniu z rytonawirem w dawkach odpowiednio 1000 mg i 100 mg dwa razy na dobę powodowało ogólnoustrojową ekspozycję na sakwinawir w ciągu 24 godzin taką samą lub większą niż uzyskiwaną w czasie stosowania sakwinawiru w postaci kapsułek miękkich w monoterapii w dawce 1200 mg trzy razy na dobę (patrz tabela 6). Farmakokinetyka sakwinawiru wykazuje stabilność w ciągu długotrwałego leczenia.

Tabela 6: Średnie wartości (%CV) AUC, $C_{\max}$ i $C_{\min}$ sakwinawiru u pacjentów po wielokrotnym podaniu preparatu Invirase, sakwinawiru w postaci kapsułek miękkich, Invirase w skojarzeniu z rytonawirem, sakwinawiru w postaci kapsułek miękkich w skojarzeniu z rytonawirem.

Leczenie	n	AUC τ (ng·h/ml)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/ml) [†]	$C_{\max}$ (ng/ml)	$C_{\min}$ (ng/ml)
Invirase (kapsułki twarde) 600 mg 3 razy na dobę	10	866 (62)	2598	197 (75)	75 (82)
Sakwinawir, kapsułki miękkie 1200 mg 3 razy na dobę	31	7249 (85)	21 747	2181 (74)	216 (84)
Invirase (tabletki) 1000 mg 2 razy na dobę plus rytonawir 100 mg 2 razy na dobę (na czczo)*	22	10 320 (2530-30 327)	20640	1509 (355-4101)	313 (70-1725) ^{††}
Invirase (tabletki) 1000 mg 2 razy na dobę plus rytonawir 100 mg 2 razy na dobę (po spożyciu tłustego posiłku)*	22	34 926 (11 826-105 992)	69 852	5208 (1536-14 369)	1179 (334-5176) ^{††}

τ = przerwa między dawkami, np. 8 godzin w przypadku dawkowania trzy razy na dobę i 12 godzin w przypadku dawkowania dwa razy na dobę.

$C_{\min}$ = stężenie w osoczu obserwowane na końcu przerwy między dawkami (przed następną dawką).

* średnie geometryczne wyników (min - max)

[†] dane uzyskane podczas dawkowania 3 lub 2 razy na dobę

^{††} wartości C_{trough}

U 8 zdrowych ochotników, którzy otrzymali pojedynczą dawkę 600 mg leku (3 x kapsułka twarda 200 mg) preparatu Invirase po obfitym śniadaniu bezwzględna dostępność biologiczna wyniosła średnio 4 % (przedział ufności 73 %, zakres: 1 % - 9 %). Uważa się, że niska dostępność biologiczna wiąże się z niepełnym wchłanianiem leku i znacznym efektem pierwszego przejścia przez wątrobę. Wykazano, że pH żołądka jest jedynie mało istotnym czynnikiem przyczyniającym się do znacznego wzrostu dostępności biologicznej stwierdzanego po podaniu leku z pokarmem. Nie ustalono całkowitej dostępności biologicznej sakwinawiru podawanego równocześnie z rytonawirem u ludzi.

Wykazano równoważność biologiczną twardych kapsułek i tabletek powlekanych preparatu Invirase stosowanego po posiłku i w skojarzeniu z rytonawirem.

Skuteczność leczenia u pacjentów dotychczas nieleczonych jest związana z $C_{\min}$ wynoszącym w przybliżeniu 50 ng/ml i AUC₀₋₂₄ około 20 000 ng·h/ml. Skuteczność leczenia pacjentów już uprzednio leczonych związana jest z $C_{\min}$ wynoszącym w przybliżeniu 100 ng/ml i AUC₀₋₂₄ około 20 000 ng·h/ml.

W badaniach *in vitro* wykazano, że sakwinawir jest substratem dla glikoproteiny P (P-gp).

Wpływ pokarmu: W badaniu przeprowadzonym metodą skrzyżowanej próby u 22 pacjentów zakażonych HIV leczonych Invirase z rytonawirem w dawkach 1000 mg/100 mg 2 razy na dobę i otrzymujących 3 kolejne dawki leku na czczo lub po spożyciu wysokotłuszczowego i wysokokalorycznego posiłku (46 g tłuszczu, 1 091 kcal), wartość AUC_{0-12} , C_{max} i $C_{through}$ sakwinawiru na czczo były o około 70% mniejsze w porównaniu do wartości mierzonych po spożyciu wysokotłuszczowego posiłku. Prawie wszyscy pacjenci z wyjątkiem jednego uzyskali wartość $C_{through}$ sakwinawiru powyżej progu terapeutycznego (100 ng/ml) na czczo. Nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic w profilu farmakokinetycznym rytonawiru po podaniu na czczo i po spożyciu posiłku, natomiast wartość $C_{through}$ rytonawiru była mniejsza po podaniu na czczo w porównaniu do wartości oznaczonej po podaniu wraz z posiłkiem (średnia geometryczna 245 w porównaniu 348 ng/ml). Preparat Invirase w skojarzeniu z rytonawirem należy podawać podczas lub po spożyciu posiłku.

Dystrybucja u dorosłych: Sakwinawir ulega wydajnej dystrybucji do tkanek. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym po dożylnym podaniu dawki 12 mg sakwinawiru wynosiła 700 litrów (CV 39 %). Wykazano, że sakwinawir wiąże się w około 97 % z białkami osocza do stężenia 30 µg/ml. U dwóch pacjentów otrzymujących Invirase w dawce 600 mg trzy razy na dobę, stężenia sakwinawiru w płynie mózgowo-rdzeniowym były nieistotne w porównaniu do stężeń w odpowiadającym im próbkach osocza.

Metabolizm i wydalanie u dorosłych: Badania *in vitro* z użyciem mikrosomów wątroby ludzkiej wykazały, że metabolizm sakwinawiru odbywa się za pośrednictwem cytochromu P450, z udziałem swoistego izoenzymu CYP3A4 odpowiedzialnego za ponad 90 % metabolizmu wątrobowego sakwinawiru. W oparciu o badania *in vitro* wykazano, że sakwinawir jest szybko metabolizowany do jedno- i dwuhydroksylowanych nieaktywnych związków. W badaniu z użyciem 600 mg sakwinawiru znakowanego ^{14}C (n = 8), w ciągu 4 dni podawania odzyskiwano 88 % i 1 % doustnie podanej radioaktywności, odpowiednio z kału i z moczu. U czterech pacjentów, którym podano dożylnie 10,5 mg sakwinawiru znaczonego ^{14}C , odzyskano w ciągu czterech dni od podania, odpowiednio 81% i 3% substancji radioaktywnej z kału i moczu. Po podaniu doustnym, 13 % sakwinawiru krążącego w osoczu występowało w postaci niezmienionej, a reszta w postaci metabolitów. Po podaniu dożylnym, 66 % krążącego sakwinawiru występowało w postaci niezmienionej, a pozostała część - w postaci metabolitów, co sugeruje, że sakwinawir w znacznym stopniu ulega efektowi pierwszego przejścia. Doświadczenia *in vitro* wykazały, że metabolizm wątrobowy sakwinawiru ulega wysyceniu w stężeniach powyżej 2 µg/ml.

Ogólnoustrojowy klirens sakwinawiru był wysoki i wynosił 1,14 l/h/kg (CV 12 %), nieznacznie powyżej wątrobowego przepływu osocza i wykazywał stałą wartość po dawkach dożylnych 6 mg, 36 mg i 72 mg. Średni czas obecności sakwinawiru w organizmie wynosił 7 godzin (n = 8).

Szczególne populacje pacjentów

Różnice podczas leczenia preparatem Invirase z rytonawirem zależne od płci: Podczas badań biodostępności porównujących preparat Invirase 500 mg tabletki powlekane z preparatem Invirase 200 mg kapsułki twarde, podawanych w skojarzeniu z rytonawirem, wykazano większą ekspozycję na sakwinawir u kobiet niż u mężczyzn (AUC średnio o 56 % większe i C_{max} średnio o 26 % większe). Nie ma dowodów na to, że wiek i masa ciała mogą wpływać na wyniki tego badania. Ograniczone dane z kontrolowanych badań klinicznych obejmujących zarejestrowane dawkowanie nie wykazały większych różnic w skuteczności i profilu bezpieczeństwa pomiędzy mężczyznami a kobietami.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra i przewlekła: Sakwinawir był dobrze tolerowany w badaniach doustnej toksyczności ostrej i przewlekłej u myszy, szczurów, psów i marmozet.

Mutagenność: Badania mutagenności i genotoksyczności, odpowiednio z aktywacją i bez aktywacji metabolicznej wykazały, że sakwinawir nie wykazuje *in vitro* działania mutagennego ani w

komórkach bakteryjnych (test Ames) ani w komórkach ssaków (test mutacji genu V79/HPRT w komórkach płucnych chomika chińskiego). Sakwinawir nie wywołuje *in vivo* uszkodzenia chromosomów w teście mikrojądrowym u myszy ani *in vitro* w ludzkich limfocytach krwi obwodowej oraz nie wywołuje *in vitro* pierwotnych uszkodzeń DNA w teście nieplanowanej syntezy DNA.

Rakotwórczość: Nie wykazano aktywności rakotwórczej po podawaniu mezylanu sakwinawiru przez okres od 96 do 104 tygodni u szczurów i myszy. Stężenia w osoczu (wartości AUC) u szczurów (maksymalna dawka 1000 mg/kg/dobę) i u myszy (maksymalna dawka 2500 mg/kg/dobę) były mniejsze od oczekiwanych, uzyskiwanych u ludzi podczas stosowania produktu Invirase wzmocnionego rytonawirem w zalecanych dawkach klinicznych.

Toksyczność reprodukcyjna: Produkt nie wywierał wpływu na płodność, rozwój okołourodzeniowy i pourodzeniowy, a działania embriotoksyczne i teratogenne nie były obserwowane u szczurów ani u królików przy stężeniach w osoczu mniejszych od tych, uzyskiwanych u ludzi przyjmujących zalecane dawki produktu Invirase wzmocnionego rytonawirem. Badania dystrybucji leku u tych gatunków wykazały, że sakwinawir w niewielkim stopniu (mniej niż 5% stężenia w osoczu matki) przenika przez barierę łożyskową.

Toksyczność reprodukcyjna: Produkt nie wywierał wpływu na płodność, rozwój okołourodzeniowy i pourodzeniowy, a działania embriotoksyczne i teratogenne nie były obserwowane u szczurów ani u królików przy stężeniach w osoczu mniejszych od tych, uzyskiwanych u ludzi przyjmujących zalecane dawki produktu Invirase wzmocnionego rytonawirem. Badania dystrybucji leku u tych gatunków wykazały, że sakwinawir w niewielkim stopniu (mniej niż 5% stężenia w osoczu matki) przenika przez barierę łożyskową.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna,
Kroskarmeloza sodowa,
Powidon,
Laktoza (jednowodna),
Stearynian magnezu.

Otoczka tabletki:

Hypromeloza,
Dwutlenek tytanu (E 171),
Talk,
Trójoctan glicerolu,
Żółty i czerwony tlenek żelaza (E 172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Plastikowa butelka (HDPE) zawierająca 120 tabletek.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/026/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 października 1996
Data przedłużenia pozwolenia: 4 października 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Lekniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

- **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

- **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy.

- **INNE WARUNKI**

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH I NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

TEKST NA ETYKIETĘ BUTELKI I NA KARTONIK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Invirase 200 mg kapsułki twarde
Sakwinawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka zawiera mezylan sakwinawiru w ilości odpowiadającej 200 mg sakwinawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: 63,3 mg laktozy (bezwodnej), barwniki (dwutlenek tytanu E 171, tlenek żelaza E 172, indygokarminę E 132) i inne składniki. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

270 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podawania doustnego
Kapsułki należy połykać w całości
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/026/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

invirase 200 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH I
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

TEKST NA ETYKIETĘ BUTELKI I NA KARTONIK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Invirase 500 mg tabletki powlekane
Sakwinawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 500 mg sakwinawiru w postaci mezylanu sakwinawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: 38,5 mg laktozy (bezwodnej), barwniki (dwutlenek tytanu E 171, tlenek żelaza E 172) i inne składniki. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

120 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne
Tabletki powlekane należy połykać w całości
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/026/002

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA W JĘZYKU BRAILLE'A**

invirase 500 mg

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Invirase 200 mg, kapsułki twarde Sakwinawir

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Invirase i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Invirase
3. Jak stosować Invirase
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Invirase
6. Inne informacje

1. CO TO JEST INVIRASE I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Invirase jest lekiem przeciwwirusowym. Należy do grupy leków nazywanych inhibitorami proteazy. Wskazany jest w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).

Lek Invirase jest stosowany u pacjentów w wieku powyżej 16 lat z zakażeniem HIV. Lek Invirase jest przepisywany do stosowania w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU INVIRASE

Kiedy nie stosować leku Invirase

jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na sakwinawir, rytonawir lub którykolwiek z pozostałych składników (patrz punkt „Ważne informacje o niektórych składnikach leku Invirase” oraz punkt „Co zawiera lek Invirase”),

- w przypadku istniejącej choroby wątroby z oznakami ciężkiej niewydolności (np. żółtaczka lub zapalenie wątroby z wodobrzuszem, splątaniem psychicznym oraz (lub) krwawieniem z żył przełyku),
- w przypadku równoczesnego przyjmowania jednego z wymienionych poniżej leków:
 - terfenadyna i astemizol (są one często stosowane do leczenia objawów uczulenia),
 - pimozyd (stosowany w zaburzeniach psychicznych),
 - cyzapryd (stosowany w leczeniu zgagi lub zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego),
 - alkaloidy sporyszu (stosowane w leczeniu napadów migreny),
 - triazolam i doustnie stosowany midazolam (stosowane w leczeniu problemów ze snem i (lub) stanów niepokoju),
 - amiodaron (stosowany w zaburzeniach rytmu serca),
 - flekainid i propafenon (leki stosowane w chorobach serca),
 - ryfampicyna (stosowana w zapobieganiu lub leczeniu gruźlicy),
 - symwastatyna i lowastatyna (stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi).

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Invirase

Lek Invirase w skojarzeniu z rytonawirem nie zapewnia wyleczenia zakażenia HIV. U pacjentów w dalszym ciągu mogą rozwijać się zakażenia i inne choroby związane z zakażeniem HIV. Dlatego podczas stosowania leku Invirase z rytonawirem pacjenci muszą pozostawać pod opieką lekarza.

Jak wykazano, leczenie lekiem Invirase w skojarzeniu z rytonawirem nie zmniejsza ryzyka przeniesienia zakażenia wirusem HIV na inne osoby poprzez kontakty seksualne lub przez zakażoną krew. Z tego względu należy kontynuować stosowanie odpowiednich środków bezpieczeństwa w celu uniknięcia zakażenia wirusem innych osób.

Obecnie nie ma wystarczających informacji dotyczących stosowania leku Invirase w skojarzeniu z rytonawirem dzieciom w wieku poniżej 16 lat oraz dorosłym powyżej 60 lat.

Należy poinformować lekarza prowadzącego o przebytych lub istniejących chorobach nerek.

Należy poinformować lekarza o przebytych lub istniejących chorobach wątroby. U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, leczonych lekami przeciwwirusowymi występuje większe ryzyko ciężkich i potencjalnie śmiertelnych działań niepożądanych ze strony wątroby. U tych osób może być konieczne wykonywanie badań krwi w celu kontroli czynności wątroby.

Niektóre schorzenia wymagają specjalnej uwagi przed i podczas przyjmowania leku Invirase z rytonawirem. Dlatego przed zastosowaniem tego leku należy poinformować lekarza prowadzącego o współistniejących chorobach takich jak cukrzyca, biegunka lub uczulenia (patrz punkt 4) lub jeśli stwierdzono nietolerancję niektórych cukrów (patrz punkt „Ważna informacja na temat składnika leku Invirase”).

U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których w przeszłości występowało zakażenie oportunistyczne, objawy przedmiotowe i podmiotowe stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszym zakażeniem mogą wystąpić wkrótce po rozpoczęciu leczenia przeciw HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi immunologicznej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować nie dając wyraźnych objawów. W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem (patrz punkt 4).

U osób otrzymujących skojarzone leczenie przeciwwirusowe może wystąpić przemieszczenie, nagromadzenie lub utrata tkanki tłuszczowej. W przypadku zauważenia zmian w rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej należy skonsultować się z lekarzem prowadzącym (patrz punkt 4).

Schorzenia kości: U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwwirusowemu może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwwirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Osoby, które zauważą u siebie którykolwiek z tych objawów, powinny zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Stosowanie leku Invirase z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Lek Invirase z rytonawirem *można przyjmować z szeregiem innych leków, które są często stosowane u pacjentów zakażonych wirusem HIV.*

Pewnych leków nie wolno przyjmować równocześnie z lekiem Invirase w skojarzeniu z rytonawirem (patrz punkt „Kiedy nie stosować leku Invirase”) lub można je przyjmować pod warunkiem

zmniejszenia ich dawkowania lub zmniejszenia dawkowania leku Invirase w skojarzeniu z rytonawirem. Należy poprosić lekarza lub farmaceutę o dodatkowe informacje na temat przyjmowania leku Invirase w skojarzeniu z rytonawirem równocześnie z innymi lekami.

Do leków, które mogą wchodzić w interakcje z sakwinawirem i (lub) rytonawirem, należą:

- inne leki przeciwko wirusowi HIV (np. nelfinawir, indinawir, newirapina, delawirdyna, efawirenz),
- niektóre leki wpływające na układ odpornościowy (np. cyklosporyna, syrolimus (rapamycyna), takrolimus),
- leki steroidowe (np. deksametazon, etynyloestradiol, flutykazon),
- niektóre leki stosowane w chorobach serca (np. antagoniści kanałów wapniowych, chinidyna, digoksyna),
- leki zmniejszające stężenie cholesterolu we krwi (np. statyny),
- leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, itrakonazol),
- leki przeciwdrgawkowe (np. fenobarbital, fenytoina, karbamazepina),
- leki uspokajające (np. midazolam podawany w postaci wstrzykiwań)
- niektóre antybiotyki (np. klarytromycyna, erytromycyna, chinuprystyna i dalfoprystyna, dapson, ryfabutyna),
- leki stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji (np. sildenafil, wardenafil, tadalafil),
- leki stosowane w leczeniu depresji (np. nefazodon, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne),
- leki przeciwzakrzepowe (warfaryna),
- preparaty zawierające ziele dziurawca lub czosnek,
- niektóre leki stosowane w chorobach związanych z nadmiernym wydzielaniem kwasu żołądkowego (np. omeprazol lub inne inhibitory pompy protonowej).

Dlatego nie należy stosować leku Invirase i rytonawiru z innymi lekami bez zgody lekarza prowadzącego.

W razie przyjmowania sildenafilu, wardenafilu lub tadalafilu z lekiem Invirase i rytonawirem należy porozmawiać z lekarzem na temat możliwych interakcji pomiędzy tymi lekami oraz możliwymi działaniami niepożądanymi. Osoby przyjmujące jeden z tych leków łącznie z lekiem Invirase i rytonawirem mogą być narażone na ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych, jak spadek ciśnienia tętniczego, omdlenie, zmiany widzenia i wzwód prącia trwający przez ponad 4 godziny. W razie wystąpienia wzwodu prącia trwającego dłużej niż 4 godziny należy natychmiast uzyskać pomoc lekarską, aby uniknąć trwałego uszkodzenia członka. Lekarz może udzielić dodatkowych wyjaśnień na temat omawianych objawów.

Kobiety stosujące doustny lek antykoncepcyjny w celu zapobieżenia zajściu w ciążę powinny stosować dodatkowy lub inny rodzaj antykoncepcji, ponieważ rytonawir może zmniejszać skuteczność doustnych leków antykoncepcyjnych.

Stosowanie leku Invirase z jedzeniem i piciem

Lek Invirase powinien być przyjmowany równocześnie z rytonawirem podczas lub po posiłku.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. Przed zażyciem leku należy poinformować lekarza prowadzącego o istniejącej ciąży lub o planowanym zajściu w ciążę. W czasie ciąży lek Invirase powinien być przyjmowany tylko po konsultacji z lekarzem.

Kobiety przyjmujące lek Invirase w skojarzeniu z rytonawirem nie mogą karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Invirase nie był testowany pod kątem wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Niemniej jednak, zgłaszano przypadki zawrotów głowy oraz zmęczenia podczas leczenia lekiem Invirase. W przypadku wystąpienia takich objawów nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Invirase

Każda kapsułka zawiera 63,3 mg laktozy (bezwodnej). Osoby, u których stwierdzono nietolerancję niektórych cukrów, powinny powiadomić o tym lekarza przed przyjęciem tego leku.

3. JAK STOSOWAĆ INVIRASE

Lek Invirase w skojarzeniu z rytonawirem należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub z farmaceutą. Lek Invirase jest dostępny w postaci kapsułek po 200 mg. Lekarz przepisze go razem z lekiem Norvir (rytonawir) i innymi lekami stosowanymi w leczeniu HIV. Lek Invirase powinien być przyjmowany w ilości 5 kapsułek po 200 mg razem z 1 kapsułką 100 mg leku Norvir (rytonawir) dwa razy na dobę. Lek Invirase powinien być przyjmowany jednocześnie z preparatem Norvir (rytonawir) podczas lub po posiłku.

Kapsułki należy połykać w całości popijając wodą.

Zażycie większej niż zalecana dawki leku Invirase

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Invirase, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie zażycia leku Invirase

Pominiętą dawkę, należy przyjąć niezwłocznie, z pewną ilością pokarmu. Następnie należy kontynuować zalecony regularny schemat dawkowania. Nie należy zażywać dawki podwójnej w celu uzupełnienia dawki pominiętej. Nie wolno samemu zmieniać zaleconego dawkowania.

Przerwanie stosowania leku Invirase

Lek należy przyjmować tak długo, jak zalecił lekarz.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Invirase w skojarzeniu z rytonawirem może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Podczas leczenia zakażenia HIV nie zawsze jest możliwe odróżnienie objawów niepożądanych wywołanych przez lek Invirase od tych spowodowanych innymi, równocześnie przyjmowanymi lekami lub od objawów choroby. Z tego powodu bardzo ważne jest, aby informować lekarza o wszelkich zmianach stanu zdrowia pacjenta.

Najczęściej opisywane działania niepożądane (*częściej niż u 10 na 1000 pacjentów*) związane z zażywaniem sakwinawiru razem z rytonawirem dotyczą przewodu pokarmowego i zwykle są to: złe samopoczucie, biegunka, zmęczenie, wymioty, wiatry i bóle brzucha. Bardzo często donoszono także o zmianach w wynikach badań laboratoryjnych (m. in. w wynikach badań krwi lub moczu).

Inne, mniej częste (*częściej niż u 1 na 100, ale rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów*) działania niepożądane, które mogą wystąpić to: wysypka, świąd, wyprysk oraz sucha skóra, wypadanie włosów, suchość błony śluzowej jamy ustnej, bóle głowy, obwodowa neuropatia (zaburzenia unerwienia stóp i rąk, które mogą powodować cierpienie i klucia, rwące lub piekące bóle), problemy z równowagą, zasłabnięcia, dezorientacja, osłabienie, zawroty głowy, depresja, lęk, zmienność nastroju, pocenie nocne, wybieki, trudności w zasypianiu, problemy z libido, zmiana odczuwania smaków, brodawki, owrzodzenia w jamie ustnej, odwodnienie, uczucie dyskomfortu w brzuchu, niestrawność, gorączka, bóle, zaparcia, utrata, jak i zwiększenie apetytu, zapalenie przewodu pokarmowego, hemoroidy, odbarwienie stolca, zaburzenia widzenia, ból oka, wzrost ciśnienia krwi, zakażenia układu oddechowego, skurcze mięśni, bóle stawów, krwawe wylewy do stawów, bolesne oddawanie moczu oraz zakażenia układu moczowego, gorączka i drżenia, duszność i bóle w klatce piersiowej.

Ponadto zgłaszano zapalenie wątroby i napady drgawkowe, reakcje uczuleniowe, bezsenność i zaburzenie czynności nerek.

Lekarz zaleci regularne wykonywanie badania krwi mające na celu wykrycie możliwych nieprawidłowości.

U pacjentów otrzymujących inhibitory proteazy opisywano przypadki cukrzycy lub zwiększonego stężenia cukru we krwi.

U pacjentów z hemofilią typu A i B opisywano nasilenie krwawień podczas leczenia lekiem Invirase lub innymi inhibitorami proteazy. O wystąpieniu tego objawu należy natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego.

Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe może spowodować zmiany sylwetki, z powodu zmian w rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej. Mogą one obejmować utratę tkanki tłuszczowej z kończyn dolnych, górnych i twarzy, zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej na brzuchu i w obrębie innych narządów wewnętrznych, powiększenie piersi i nagromadzenie się tkanki tłuszczowej na karku („bawoli kark”). Przyczyna, jak i długotrwały wpływ na zdrowie tych zaburzeń nie są jeszcze poznane. Skojarzone leczenie przeciwwirusowe może także powodować zwiększenie stężenia kwasu mlekowego i cukru we krwi oraz hiperlipidemię (zwiększenie stężenia tłuszczów we krwi) i oporność na insulinę.

Opisywano bóle mięśni, tkliwość uciskową lub osłabienie, szczególnie w przypadku skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego z udziałem inhibitorów proteazy i analogów nukleozydów. W rzadkich przypadkach te zaburzenia mięśniowe były ciężkie (rabdomioliza – rozpad mięśni prążkowanych).

W przypadku wystąpienia innych objawów niepożądanych niewymienionych w tej ulotce, należy poinformować lekarza lub farmaceutę. Również należy poinformować lekarza, jeżeli jakiegokolwiek ciężkie lub niezwykle objawy lub inne działania niepożądane ulegną pogorszeniu lub długo się utrzymują.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK INVIRASE

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Invirase

- Substancją czynną jest sakwinawir. Jedna kapsułka leku Invirase zawiera 228,7 g mezylanu sakwinawiru, co odpowiada 200 mg sakwinawiru.
- Pozostałe składniki to 63,3 mg laktozy (bezwodnej), celuloza mikrokrystaliczna, powidon, sól sodowa glikolanu skrobi, talk, stearynian magnezu. Skład powłoki kapsułki: żelatyna; czarny, czerwony i żółty tlenek żelaza (E172), indygokarmina (E 132), dwutlenek tytanu (E171); farba do nadruku zawiera dwutlenek tytanu (E171), szelak, lecytynę sojową, polidimetylosiloksan.

Jak wygląda lek Invirase i co zawiera opakowanie

Lek Invirase 200 mg ma postać jasnobrązowych i zielonych kapsułek twardych. Na każdej połowie powłoki kapsułki nadrukowano napis „ROCHE” i kod „0245”. Lek Invirase jest dostępny w butelkach ze szkła bursztynowego zawierających po 270 kapsułek.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 7 039831

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201 5

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data zatwierdzenia ulotki:

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Invirase 500 mg, tabletki powlekane Sakwinawir

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Invirase i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Invirase
3. Jak stosować Invirase
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Invirase
6. Inne informacje

1. CO TO JEST INVIRASE I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Invirase jest lekiem przeciwwirusowym. Należy do grupy leków nazywanych inhibitorami proteazy. Wskazany jest w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).

Lek Invirase jest stosowany u pacjentów w wieku powyżej 16 lat z zakażeniem HIV. Lek Invirase jest przepisywany do stosowania w skojarzeniu z rytonawirem i innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU INVIRASE

Kiedy nie stosować leku Invirase

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na sakwinawir, rytonawir lub którykolwiek z pozostałych składników (patrz punkt „Ważne informacje o niektórych składnikach leku Invirase”),
- w przypadku istniejącej choroby wątroby z oznakami ciężkiej niewydolności (np. żółtaczka lub zapalenie wątroby z wodobrzuszem, splątaniem psychicznym oraz (lub) krwawieniem z żył przełyku),
- w przypadku równoczesnego przyjmowania jednego z wymienionych poniżej leków:
 - terfenadyna i astemizol (są one często stosowane do leczenia objawów uczulenia),
 - pimozyd (stosowany w zaburzeniach psychicznych),
 - cyzapryd (stosowany w leczeniu zgagi lub zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego),
 - alkaloidy sporyszu (stosowane w leczeniu napadów migreny),
 - triazolam i doustnie stosowany midazolam, stosowane w leczeniu problemów ze snem i (lub) stanów niepokoju,
 - amiodaron (stosowany w zaburzeniach rytmu serca),
 - flekainid i propafenon (leki stosowane w chorobach serca),
 - ryfampicyna (stosowana w zapobieganiu lub leczeniu gruźlicy),
 - symwastatyna i lowastatyna (stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi).

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Invirase

Lek Invirase w skojarzeniu z rytonawirem nie zapewnia wyleczenia zakażenia HIV. U pacjentów w dalszym ciągu mogą rozwijać się zakażenia i inne choroby związane z zakażeniem HIV. Dlatego podczas stosowania leku Invirase z rytonawirem pacjenci muszą pozostawać pod opieką lekarza.

Jak wykazano, leczenie lekiem Invirase w skojarzeniu z rytonawirem nie zmniejsza ryzyka przeniesienia zakażenia wirusem HIV na inne osoby poprzez kontakty seksualne lub przez zakażoną krew. Z tego względu należy kontynuować stosowanie odpowiednich środków bezpieczeństwa w celu uniknięcia zakażenia wirusem innych osób.

Obecnie nie ma wystarczających informacji dotyczących stosowania leku Invirase w skojarzeniu z rytonawirem dzieciom w wieku poniżej 16 lat oraz dorosłym w wieku powyżej 60 lat.

Należy poinformować lekarza prowadzącego o przebytych lub istniejących chorobach nerek.

Należy poinformować lekarza o przebytych lub istniejących chorobach wątroby. U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, leczonych lekami przeciwwirusowymi występuje większe ryzyko ciężkich i potencjalnie śmiertelnych działań niepożądanych ze strony wątroby. U tych osób może być konieczne wykonywanie badań krwi w celu kontroli czynności wątroby.

Niektóre schorzenia wymagają specjalnej uwagi przed i podczas przyjmowania leku Invirase z rytonawirem. Dlatego przed zastosowaniem tego leku należy poinformować lekarza prowadzącego o współistniejących chorobach takich jak cukrzyca, biegunka lub uczulenia (patrz punkt 4) lub jeśli stwierdzono nietolerancję niektórych cukrów (patrz punkt „Ważna informacja na temat składnika leku Invirase”).

U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których w przeszłości występowało zakażenie oportunistyczne, objawy przedmiotowe i podmiotowe stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszym zakażeniem mogą wystąpić wkrótce po rozpoczęciu leczenia przeciw HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi immunologicznej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować nie dając wyraźnych objawów. W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem (patrz punkt 4).

U osób otrzymujących skojarzone leczenie przeciwwirusowe może wystąpić przemieszczenie, nagromadzenie lub utrata tkanki tłuszczowej. W przypadku zauważenia zmian w rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej należy skonsultować się z lekarzem prowadzącym (patrz punkt 4).

Schorzenia kości: U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwwirusowemu może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwwirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Osoby, które zauważą u siebie którykolwiek z tych objawów, powinny zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Stosowanie leku Invirase z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Lek Invirase z rytonawirem *można przyjmować z szeregiem innych leków, które są często stosowane u pacjentów zakażonych wirusem HIV.*

Pewnych leków nie wolno przyjmować równocześnie z lekiem Invirase w skojarzeniu z rytonawirem (patrz punkt „Kiedy nie stosować leku Invirase”) lub można je przyjmować pod warunkiem

zmniejszenia ich dawkowania lub zmniejszenia dawkowania preparatu Invirase w skojarzeniu z rytonawirem. Należy poprosić lekarza lub farmaceutę o dodatkowe informacje na temat przyjmowania leku Invirase w skojarzeniu z rytonawirem równocześnie z innymi lekami.

Do leków, które mogą wchodzić w interakcje z sakwinawirem i (lub) rytonawirem, należą:

- inne leki przeciwwirusowe skierowane przeciwko wirusowi HIV (np. nelfinawir, indinawir, newirapina, delawirdyna, efawirenz),
- niektóre leki wpływające na układ odpornościowy (np. cyklosporyna, syrolimus (rapamycyna), takrolimus),
- leki steroidowe (np. deksametazon, etynyloestradiol, flutykazon),
- niektóre leki stosowane w chorobach serca (np. antagoniści kanałów wapniowych, chinidyna, digoksyna)
- leki zmniejszające stężenie cholesterolu we krwi (np. statyny),
- leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, itraconazol),
- leki przeciwdrgawkowe (np. fenobarbital, fenytoina, karbamazepina),
- leki uspokajające (np. midazolam podawany w postaci wstrzykiwań),
- niektóre antybiotyki (np. klarytromycyna, erytromycyna, chinuprystyna i dalfoprystyna, dapson, ryfabutyna, ryfampicyna),
- leki stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji (np. sildenafil, wardenafil, tadalafil),
- leki stosowane w leczeniu depresji (np. nefazodon, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne),
- leki przeciwzakrzepowe (warfaryna),
- preparaty zawierające ziele dziurawca lub czosnek,
- niektóre leki stosowane w chorobach związanych z nadmiernym wydzielaniem kwasu żołądkowego (np. omeprazol lub inne inhibitory pompy protonowej).

Dlatego nie należy stosować leku Invirase i rytonawiru z innymi lekami bez zgody lekarza prowadzącego.

W razie przyjmowania sildenafilu, wardenafilu lub tadalafilu z lekiem Invirase i rytonawirem należy porozmawiać z lekarzem na temat możliwych interakcji pomiędzy tymi lekami oraz możliwymi działaniami niepożądanymi. Osoby przyjmujące jeden z tych leków łącznie z lekiem Invirase i rytonawirem mogą być narażone na ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych, jak spadek ciśnienia tętniczego, omdlenie, zmiany widzenia i wzwód prącia trwający przez ponad 4 godziny. W razie wystąpienia wzwodu prącia trwającego dłużej niż 4 godziny należy natychmiast uzyskać pomoc lekarską, aby uniknąć trwałego uszkodzenia członka. Lekarz może udzielić dodatkowych wyjaśnień na temat omawianych objawów.

Kobiety stosujące doustny lek antykoncepcyjny w celu zapobieżenia zajściu w ciążę powinny stosować dodatkowy lub inny rodzaj antykoncepcji, ponieważ rytonawir może zmniejszać skuteczność doustnych leków antykoncepcyjnych.

Przyjmowanie leku Invirase z jedzeniem i piciem

Lek Invirase powinien być przyjmowany równocześnie z rytonawirem podczas lub po posiłku.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. Przed zażyciem leku należy poinformować lekarza prowadzącego o istniejącej ciąży lub o planowanym zajściu w ciążę. W czasie ciąży lek Invirase powinien być przyjmowany tylko po konsultacji z lekarzem.

Kobiety przyjmujące lek Invirase w skojarzeniu z rytonawirem nie mogą karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Invirase nie był testowany pod kątem wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Niemniej jednak, zgłaszano przypadki zawrotów głowy oraz zmęczenia podczas leczenia lekiem Invirase. W przypadku wystąpienia takich objawów nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Invirase

Każda tabletką powlekana zawiera 38,5 mg laktozy (jednowodnej). Osoby, u których stwierdzono nietolerancję niektórych cukrów, powinny powiadomić o tym lekarza przed przyjęciem tego leku.

3. JAK STOSOWAĆ INVIRASE

Lek Invirase w skojarzeniu z rytonawirem należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub z farmaceutą. Lek Invirase jest dostępny w postaci tabletek powlekanych po 500 mg. Dla pacjentów, którzy nie mogą przyjmować dawki 500 mg w postaci tabletek powlekanych, lek Invirase dostępny jest także w postaci kapsułek twardych 200 mg. Lekarz przepisze lek Invirase razem z lekiem Norvir (rytonawir) i innymi lekami stosowanymi w leczeniu HIV. Lek Invirase powinien być przyjmowany w ilości dwóch tabletek powlekanych po 500 mg razem z jedną kapsułą 100 mg leku Norvir (rytonawir) dwa razy na dobę. Lek Invirase powinien być przyjmowany w tym samym czasie co lek Norvir (rytonawir) podczas lub po posiłku.

Tabletki powlekane należy połykać w całości popijając wodą.

Zażycie większej niż zalecana dawki leku Invirase

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Invirase i rytonawiru, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie zażycia leku Invirase

Nie należy zażywać dawki podwójnej w celu uzupełnienia dawki pominiętej. Pominiętą dawkę, należy przyjąć niezwłocznie, z pewną ilością pokarmu. Następnie należy kontynuować zalecony regularny schemat dawkowania. Nie wolno samemu zmieniać zaleconego dawkowania.

Przerwanie stosowania leku Invirase

Lek należy przyjmować tak długo, jak zalecił lekarz.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Invirase w skojarzeniu z rytonawirem może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują.

Podczas leczenia zakażenia HIV nie zawsze jest możliwe odróżnienie objawów niepożądanych wywołanych przez lek Invirase od tych spowodowanych innymi, równocześnie przyjmowanymi lekami lub od objawów choroby. Z tego powodu bardzo ważne jest, aby informować lekarza o wszelkich zmianach stanu zdrowia pacjenta.

Najczęściej opisywane działania niepożądane (*częściej niż u 10 na 1000 pacjentów*) związane z zażywaniem sakwinawiru razem z rytonawirem dotyczą przewodu pokarmowego i zwykle są to: złe samopoczucie, biegunka, zmęczenie, wymioty, wiatry i bóle brzucha. Bardzo często donoszono także o zmianach w wynikach badań laboratoryjnych (m. in. w wynikach badań krwi lub moczu).

Inne, mniej częste (*częściej niż u 1 na 100, ale rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów*) działania niepożądane, które mogą wystąpić to: wysypka, świąd, wyprysk oraz sucha skóra, wypadanie włosów, suchość błony śluzowej jamy ustnej, bóle głowy, obwodowa neuropatia (zaburzenia unerwienia stóp i rąk, które mogą powodować cierpienie i klucia, rwące lub piekące bóle), problemy z równowagą, zasłabnięcia, dezorientacja, osłabienie, zawroty głowy, depresja, lęk, zmienność nastroju, pocenie nocne, wybieki, trudności w zasypianiu, problemy z libido, zmiana odczuwania smaków, brodawki, owrzodzenia w jamie ustnej, odwodnienie, uczucie dyskomfortu w brzuchu, niestrawność, gorączka, bóle, zaparcia, utrata jak i zwiększenie apetytu, zapalenie przewodu pokarmowego, hemoroidy, odbarwienie stolca, zaburzenia widzenia, ból oka, wzrost ciśnienia krwi, zakażenia układu

oddechowego, skurcze mięśni, bóle stawów, krwawe wylewy do stawów, bolesne oddawanie moczu oraz zakażenia układu moczowego, gorączka i drżenia, duszność i bóle w klatce piersiowej.

Ponadto zgłaszano zapalenie wątroby, napady drgawkowe, reakcje uczuleniowe, bezsenność i zaburzenie czynności nerek.

Lekarz zaleci regularne wykonywanie badania krwi mające na celu wykrycie możliwych nieprawidłowości.

U pacjentów otrzymujących inhibitory proteazy opisywano przypadki cukrzycy lub zwiększonego stężenia cukru we krwi.

U pacjentów z hemofilią typu A i B opisywano nasilenie krwawień podczas leczenia lekiem Invirase lub innymi inhibitorami proteazy. O wystąpieniu tego objawu należy natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego.

Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe może spowodować zmiany sylwetki, z powodu zmian w rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej. Mogą one obejmować utratę tkanki tłuszczowej z kończyn dolnych, górnych i twarzy, zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej na brzuchu i w obrębie innych narządów wewnętrznych, powiększenie piersi i nagromadzenie się tkanki tłuszczowej na karku („bawoli kark”). Przyczyna, jak i długotrwały wpływ na zdrowie tych zaburzeń nie są jeszcze poznane. Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe może także powodować zwiększenie stężenia kwasu mlekowego i cukru we krwi oraz hiperlipidemię (zwiększenie stężenia tłuszczów we krwi) i oporność na insulinę.

Opisywano bóle mięśni, tkliwość uciskową lub osłabienie, szczególnie w przypadku skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego z udziałem inhibitorów proteazy i analogów nukleozydów. W rzadkich przypadkach te zaburzenia mięśniowe były ciężkie (rabdomioliza – rozpad mięśni prążkowanych).

W przypadku wystąpienia innych objawów niepożądanych niewymienionych w tej ulotce, należy poinformować lekarza lub farmaceutę. Również należy poinformować lekarza, jeżeli jakiegokolwiek ciężkie lub niepokojące objawy lub inne działania niepożądane nasilą się lub długo się utrzymują.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK INVIRASE

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Lek Invirase nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Invirase

- Substancją czynną jest sakwinawir. Jedna tabletka powlekana preparatu Invirase zawiera 500 mg sakwinawiru w postaci mezylanu sakwinawiru.
- Pozostałe składniki to celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, powidon, laktoza (jednowodna) 38,5 mg, stearynian magnezu, hypromeloza, dwutlenek tytanu (E171), talk, trioctan glicerolu, żółty tlenek żelaza (E172) i czerwony tlenek żelaza (E172).

Jak wygląda lek Invirase i co zawiera opakowanie

Lek Invirase 500 mg tabletki powlekane ma postać jasnopomarańczowych do szarawych lub brązowych owalnych tabletek oznaczonych „SQV 500” po jednej stronie i „ROCHE” po drugiej stronie. Każda butelka z tworzywa sztucznego (HDPE) zawiera po 120 tabletek.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Roche Registration Limited,
6 Falcon Way,
Shire Park,
Welwyn Garden City,
AL7 1TW,
Wielka Brytania

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 7 039831

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”

Tel: +370 5 2546799

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201 5

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

Data zatwierdzenia ulotki: