

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

INVIRASE 500 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Laktoza jednowodna: 38,5 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletka powlekana 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

Dawkowanie

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

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. U pacjentów uprzednio nieleczonych, rozpoczynających leczenie produktem Invirase z rytonawirem zalecaną dawką początkową Invirase jest 500 mg (1 x tabletkę powlekana 500 mg) dwa razy na dobę z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi przez pierwsze 7 dni terapii. Po 7 dniach zalecaną dawką produktu Invirase jest 1000 mg dwa razy na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. U pacjentów, u których bezpośrednio zmienia się z pominięciem okresu wypłukania, leczenie z innych inhibitorów proteazy przyjmowanych z rytonawirem lub schematów opartych na nienukleozydowych inhibitorach odwrotnej transkryptazy, z wyjątkiem ryłpiwiryny (patrz punkt 4.5) powinni rozpoczynać i kontynuować leczenie produktem Invirase w standardowej zalecanej dawce 1000 mg dwa razy na dobę z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę.

Zaburzenia czynności nerek:

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby:

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów zakażonych wirusem HIV z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Na podstawie ograniczonych danych wydaje się, że nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na zwiększoną zmienność ekspozycji w tej populacji pacjentów zaleca się ściśle monitorowanie bezpieczeństwa (w tym objawów zaburzenia rytmu serca) i odpowiedzi wirusologicznej. Stosowanie preparatu Invirase w skojarzeniu z rytonawirem jest przeciwwskazane u pacjentów z niewyrównanym zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież:

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i działania sakwinawiru wzmocnionego rytonawirem u pacjentów w wieku poniżej 2 lat zakażonych wirusem HIV. Nie udało się ustalić zaleceń dotyczących skutecznej dawki będącej jednocześnie dawką poniżej progu ryzyka wydłużenia odstępu QT i PR u dzieci w wieku od 2 lat.

Dorośli w wieku powyżej 60 lat

Doświadczenie dotyczące stosowania produktu Invirase u dorosłych w wieku powyżej 60 lat jest ograniczone.

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

Preparat Invirase jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- niewyrównaną chorobą wątroby (patrz punkt 4.4),
- **wrodzonym lub udokumentowanym nabytym wydłużeniem odstępu QT,**
- **zaburzeniami elektrolitowymi, szczególnie z niewyrównaną hypokaliemią,**
- **znaczącą klinicznie bradykardią,**
- **znaczącą klinicznie niewydolnością serca ze zmniejszoną lewokomorową frakcją wyrzutową,**
- **wcześniejszymi objawami niemierności w wywiadzie,**
- jednoczesnym leczeniem którymkolwiek z następujących leków, które mogą powodować interakcje prowadzące do potencjalnie zagrażających życiu działań niepożądanych (patrz punkt 4.4, 4.5 i 4.8):
 - **leki wydłużające odstęp QT i (lub) PR (patrz punkty 4.4 i 4.5)**
 - midazolam podawany doustnie (środki ostrożności podczas parenteralnego stosowania midazolamu, patrz punkt 4.5), triazolam (możliwość wydłużenia lub nasilenia działania sedatywnego, zahamowania czynności ośrodkowego układu oddechowego)
 - symwastatyna, lowastatyna (zwiększone ryzyko miopatii, w tym rhabdomyolizy)
 - alkaloidy sporyszu (np. ergotamina, dihydroergotamina, ergonowina i metyloergonowina) (możliwość wystąpienia objawów ostrej toksyczności sporyszu)
 - ryfampicyna (ryzyko ciężkiego uszkodzenia komórek wątrobowych) (patrz punkty 4.4, 4.5 i 4.8)
 - kwetiapina (ryzyko śpiączki, patrz punkt 4.5)
 - lurazydon (możliwość wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu reakcji, patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Rozpoczynanie leczenia preparatem Invirase: Produktu Invirase nie należy stosować jako jedyne go inhibitora proteazy. Invirase należy stosować wyłącznie w skojarzeniu z rytonawirem (patrz punkt 4.2). Nie zaleca się stosowania produktu Invirase w skojarzeniu z kobicystatem, gdyż nie ustalono zaleceń dotyczących ich dawkowania w tym skojarzeniu.

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. Chociaż wykazano, że skuteczna supresja wirusa za pomocą terapii przeciwretrowirusowej znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć resztkowego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

Pacjentów należy także poinformować, że mogą u nich wystąpić działania niepożądane związane z podawanymi równocześnie innymi lekami.

Zaburzenia przewodzenia i repolaryzacji serca:

U zdrowych ochotników otrzymujących produkt Invirase wzmocniony rytonawirem obserwowano zależne od dawki wydłużenie odstępów QT i PR (patrz punkt 5.1). **Dlatego jednoczesne stosowanie produktu Invirase wzmocnionego rytonawirem z innymi produktami leczniczymi, wydłużającymi odstęp QT i (lub) PR jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).**

Ponieważ wydłużenie odstępów QT i PR może się zwiększać wraz ze zwiększeniem stężenia sakwinawiru, nie należy przekraczać zalecanego dawkowania produktu Invirase wzmocnionego rytonawirem. Z uwagi względu na ryzyko wydłużenia odstępów QT nie badano stosowania produktu Invirase w dawce 2000 mg raz na dobę wzmocnionego rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę i takie dawkowanie nie jest zalecane. Należy zachować ostrożność podczas stosowania innych produktów leczniczych zwiększających stężenie w osoczu produktu Invirase wzmocnionego rytonawirem.

Kobiety oraz pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na zmiany długości na długość odstępów QT i (lub) PR, związane ze stosowaniem leku.

• **Postępowanie kliniczne:**

Należy zwrócić uwagę na wykonanie badań EKG przed rozpoczęciem leczenia oraz kontrolnych po rozpoczęciu leczenia, np. u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki zwiększające ekspozycję na sakwinawir (patrz punkt 4.5). W przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych sugerujących zaburzenia rytmu serca należy prowadzić ciągłe monitorowanie EKG. Jeżeli wystąpią zaburzenia rytmu serca lub wydłużenie odstępów QT lub PR należy przerwać stosowanie produktu Invirase wzmocnionego rytonawirem.

Pacjenci rozpoczynający leczenie produktem Invirase wzmocnionym rytonawirem:

- Należy wykonać badanie EKG u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia: nie należy stosować produktu Invirase wzmocnionego rytonawirem u pacjentów, u których wartość odstępów QT wynosiła powyżej 450 ms. Zaleca się wykonanie badania EKG w trakcie leczenia u pacjentów, u których wartość odstępów QT wynosiła poniżej 450 ms.
- U wcześniej nieleczonych pacjentów w czasie rozpoczynania leczenia produktem Invirase z rytonawirem w dawkach odpowiednio 500 mg i 100 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 7 dni leczenia, a następnie produktem Invirase w dawce 1000 mg dwa razy na dobę ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę po 7 dniach oraz początkową wartością odstępów QT poniżej 450 ms, zaleca się wykonanie badania EKG po około 10 dniach leczenia.
- Leczenie produktem Invirase wzmocnionym rytonawirem należy przerwać u pacjentów, u których w trakcie leczenia stwierdzono zwiększoną wartość odstępów QT powyżej 480 ms lub wydłużenie odstępów o wartość powyżej 20 ms w stosunku do wartości początkowej.

Pacjenci leczenia produktem Invirase wzmocnionym rytonawirem i wymagający jednoczesnego przyjmowania innych preparatów, które mogą zwiększać ekspozycję na sakwinawir lub pacjenci leczenia preparatami, które mogą zwiększać ekspozycję na sakwinawir i wymagający jednoczesnego przyjmowania produktu Invirase wzmocnionego rytonawirem, w przypadku, gdy leczenie alternatywne jest niedostępne lub gdy korzyści z leczenia przewyższają ryzyko:

- Należy wykonać badanie EKG przed rozpoczęciem leczenia: nie należy rozpoczynać skojarzonego leczenia jednoczesnego u pacjentów, u których wartość odstępu QT wynosi powyżej 450 ms (patrz punkt 4.5).
- U pacjentów, u których początkowa wartość odstępu QT wyniosła poniżej 450 ms należy wykonywać badania EKG w trakcie leczenia. U pacjentów, u których w trakcie leczenia stwierdzono postępujące wydłużenie odstępu QT do wartości powyżej 480 ms lub wydłużenie odstępu o wartość powyżej 20 ms w stosunku do wartości początkowej, lekarz prowadzący powinien podjąć decyzję dotyczącą przerwania leczenia produktem Invirase wzmocnionym rytonawirem lub leczenia skojarzonego lub obydwu terapii po dokładnej ocenie klinicznej.

• **Informacje istotne dla pacjenta:**

Lekarz prowadzący musi zapewnić, że pacjenci są dokładnie poinformowani o zaburzeniach przewodzenia i repolaryzacji serca:

- Pacjentów rozpoczynających leczenie produktem Invirase wzmocnionym rytonawirem należy ostrzec o ryzyku zaburzeń rytmu serca związanych z wydłużeniem odstępu QT i PR oraz pouczyć o konieczności informowania lekarza o jakichkolwiek objawach, które mogą wskazywać na zaburzenia rytmu serca (np. kołatanie w klatce piersiowej, omdlenia, objawy przedomdleniowe).
- Lekarz powinien zapytać o jakiegokolwiek, występujące w rodzinie przypadki nagłej śmierci w młodym wieku, ponieważ mogą one sugerować wrodzone wydłużenie odstępu QT.
- Pacjentów należy pouczyć o znaczeniu nieprzekraczania zalecanej dawki.
- Każdemu pacjentowi (lub opiekunowi pacjenta) należy przypomnieć o konieczności przeczytania Ulotki dla pacjenta dołączonej do opakowania produktu Invirase.

Choroby wątroby: Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania 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.

Na podstawie ograniczonych danych wydaje się, że nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na zwiększoną zmienność ekspozycji w tej populacji pacjentów zaleca się ściśle monitorowanie bezpieczeństwa (w tym objawów zaburzenia rytmu serca) i odpowiedzi wirusologicznej (patrz punkty 4.2 i 5.2). 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 informacji dotyczących stosowania wzmocnionego sakwinawiru i dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności niewzmocnionego sakwinawiru u pacjentów z przewlekłymi biegunkami lub zaburzeniami wchłaniania. Nie wiadomo, czy pacjenci z takimi zaburzeniami mogą otrzymywać subterapeutyczne dawki sakwinawiru.

Dzieci i młodzież: Nie określono bezpieczeństwa stosowania i działania sakwinawiru wzmocnionego rytonawirem u pacjentów w wieku poniżej 2 lat zakażonych wirusem HIV. Nie udało się ustalić zaleceń dotyczących skutecznej dawki będącej jednocześnie dawką poniżej progu ryzyka wydłużenia odstępów QT i PR u dzieci w wieku od 2 lat. Z tego względu nie zaleca się stosowania w tej grupie pacjentów.

Dorośli w wieku powyżej 60 lat: Doświadczenie dotyczące stosowania produktu Invirase u dorosłych w wieku powyżej 60 lat jest ograniczone. Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na zmiany długości odstępów QT i (lub) PR, związane ze stosowaniem leku.

Nietolerancja laktozy: Invirase w tabletkach powlekanych 500 mg zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego 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 wznawiane, jeżeli zostało ono przerwane. Postulowano istnienie związku przyczynowo-skutkowego, ale jego mechanizm nie został wyjaśniony. Dlatego też, pacjentów z hemofilią należy poinformować o możliwości zwiększonego krwawienia.

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z kontrolowaniem choroby i stylem życia pacjenta. W niektórych przypadkach zaburzeń lipidowych, istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na ich powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki lipidowej należy odpowiednio leczyć.

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 odporności w czasie rozpoczynania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (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.

Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Interakcje izoenzymu CYP3A4: sakwinawir może wpływać i zmieniać właściwości farmakokinetyczne innych leków, które są substratami izoenzymu CYP3A4 i (lub) P-gp, i należy go stosować z zachowaniem ostrożności. Z drugiej strony, inne leki indukujące aktywność izoenzymu CYP3A4 mogą również zmniejszać stężenie sakwinawiru w osoczu. Wskazane być może monitorowanie stężenia sakwinawiru w osoczu. Leki o znanych i (lub) potencjalnych interakcjach z sakwinawirem oraz odpowiednie zalecenia są wymienione w Tabeli 1, punkt 4.5.

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 oraz dokładne monitorowanie (patrz punkt 4.5).

Doustne środki antykoncepcyjne: W przypadku równoczesnego stosowania preparatu Invirase z rytonawirem stężenie etynyloestradiolu może się zmniejszyć. W przypadku równoczesnego podawania doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny powinno się rozważyć zastosowanie alternatywnych lub dodatkowych metod antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5).

Glikokortykosteroidy: Nie zaleca się jednoczesnego stosowania wzmocnionego sakwinawiru i flutykazonu lub innych glikokortykosteroidów, które są metabolizowane przez izoenzym CYP3A4, o ile spodziewane korzyści z leczenia nie przewyższają potencjalnego ryzyka ogólnoustrojowego 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 produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Większość badań dotyczących interakcji sakwinawiru z lekami wykonano z zastosowaniem niewzmocnionego preparatu Invirase lub niewzmocnionego sakwinawiru w postaci kapsułek miękkich. 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).

Biorąc pod uwagę stwierdzenie zależnego od dawki wydłużenia odstępów QT i PR u zdrowych ochotników otrzymujących produkt Invirase w skojarzeniu z rytonawirem (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1), może wystąpić addytywny wpływ na wydłużenie odstępów QT i PR. Dlatego jednoczesne stosowanie produktu Invirase wzmocnionego rytonawirem z innymi produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT i (lub) PR jest przeciwwskazane. Jednoczesne stosowanie produktu Invirase z rytonawirem z lekami zwiększającymi ekspozycję na sakwinawir nie jest zalecane i należy go unikać, jeśli dostępne są alternatywne opcje terapeutyczne. W przypadku, gdy jednoczesne stosowanie jest uznawane za konieczne, ponieważ potencjalne korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko, należy zachować szczególną ostrożność (patrz punkt 4.4, informacje o poszczególnych lekach, patrz Tabela 1).

Tabela 1: Interakcje i zalecenia dotyczące dawkowania innych produktów leczniczych

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka produktu Invirase zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
<i>Leki przeciwretrowirusowe</i> <i>Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTIs):</i>		
- Zalcytabina i (lub) zydowudyna	<p>Nie ukończono żadnych badań dotyczących interakcji farmakokinetycznych. Stosowanie niewzmocnionego sakwinawiru z zalcytabiną i (lub) zydowudyną badano u dorosłych. Wchłanianie, dystrybucja i eliminacja każdego z tych leków nie zmieniają się, gdy leki te są stosowane jednocześnie.</p> <p>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.</p>	Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania.
Didanozyna dawka pojedyncza 400 mg (sakwinawir / rytonawir 1600/100 mg raz na dobę)	<p>Sakwinawir AUC ↓ 30%</p> <p>Sakwinawir C_{max} ↓ 25%</p> <p>Sakwinawir C_{min} ↔</p>	Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania.
Fumaran dizoproksylu tenofowiru 300 mg raz na dobę (sakwinawir / rytonawir 1000/100 mg dwa razy na dobę)	<p>Sakwinawir AUC ↓ 1%</p> <p>Sakwinawir C_{max} ↓ 7%</p> <p>Sakwinawir C_{min} ↔</p>	Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania.

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka produktu Invirase zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs)		
- Delawirdyna (sakwinawir / rytonawir)	- Nie oceniano interakcji z preparatem Invirase i rytonawirem.	
- Delawirdyna (niewzmocniony sakwinawir)	- Sakwinawir AUC ↑ 348%. Obecnie dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i brak danych dotyczących skuteczności tego skojarzenia leków. We wstępnym badaniu 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, lub sakwinawir / rytonawir 1000/100 mg dwa razy na dobę, lub sakwinawir / rytonawir 1200/100 mg raz na dobę)	Sakwinawir ↔ Efawirenz ↔	Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania. Należy monitorować czynność wątroby (patrz punkt 4.4).
Rylpiwiryna		Bezpośrednia zmiana leczenia ze schematu zawierającego rylpiwirynę na produkt Invirase podawany z rytonawirem jest przeciwwskazana, podobnie jak przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie ze względu na możliwość wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).
- Newirapina (sakwinawir / rytonawir)	- Nie oceniano interakcji z preparatem Invirase i rytonawirem.	
- Newirapina (niewzmocniony sakwinawir)	- Sakwinawir AUC ↓ 24% Newirapina AUC ↔	- Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania.

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka produktu Invirase zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
<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.	Przeciwwskazany w skojarzeniu z produktem Invirase podawanym z rytonawirem z powodu możliwości wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).
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.
- 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 1000 mg dwa razy na dobę równocześnie z 2 lub 3 NRTI)	Sakwinawir ↔ Rytonawir ↓ (skuteczność jako leku wzmacniającego niezmienną). Lopinawir ↔ (na podstawie historycznego porównania z niewzmocnionym lopinawirem).	Przeciwwskazane w skojarzeniu z produktem Invirase podawanym z rytonawirem z powodu możliwości wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).
- 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↑)	- Skojarzenie nie jest zalecane.

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka produktu Invirase zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
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%. Stosowanie podwójnie wzmocnionej terapii inhibitorami proteazy, u HIV-pozytywnych dorosłych leczonych wieloma lekami.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania typranawiru z małą dawką rytonawiru, z sakwinawirem i rytonawirem. Jeżeli takie skojarzenie jest konieczne, zdecydowanie zaleca się kontrolowanie stężenia sakwinawiru w osoczu (patrz punkt 4.4).
<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>Antagoniści receptora CCR5 HIV</i>		
Marawirok 100 mg dwa razy na dobę (sakwinawir / rytonawir 1000/100 mg dwa razy na dobę)	Marawirok: AUC_{12} ↑ 8,77, Marawirok: C_{max} ↑ 3,78 Stężenia sakwinawiru i rytonawiru nie były mierzone, spodziewany brak wpływu.	Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania sakwinawiru i rytonawiru. Dawkę marawiroku należy zmniejszyć do 150 mg dwa razy na dobę i monitorować stężenie.
<i>Produkty lecznicze zawierające kobicystat</i>		
Kobicystat	Nie oceniano interakcji z produktem Invirase i rytonawirem. Nie zaleca się stosowania kobicystatu w skojarzeniu ze schematami leczenia zawierającymi rytonawir, z powodu podobnego wpływu kobicystatu i rytonawiru na CYP3A.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Invirase i rytonawiru z produktami leczniczymi zawierającymi kobicystat (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka produktu Invirase zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
<i>Inne produkty lecznicze</i>		
<i>Antagonisci adrenoreceptora alfa-1</i>		
Alfuzosyna	Przypuszcza się, że jednoczesne stosowanie alfuzosyny z sakwinawirem wzmocnionym rytonawirem może zwiększać stężenie alfuzosyny w osoczu.	Przeciwwskazane w skojarzeniu z produktem Invirase podawanym z rytonawirem z powodu możliwości zwiększenia stężenia alfuzosyny, co może powodować wystąpienie niedociśnienia i potencjalnie zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca.
<i>Leki przeciwartmyczne</i>		
Beprydyl Lidokaina (podawana ogólnie) Chinidyna Hydrochinidyna (sakwinawir / rytonawir)	Stężenie beprydylu, lidokainy (podawanej ogólnie), chinidyny lub hydrochinidyny może ulec zwiększeniu w przypadku równoczesnego stosowania preparatu Invirase w skojarzeniu z rytonawirem.	Przeciwwskazane w skojarzeniu z produktem Invirase podawanym z rytonawirem z powodu możliwości wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).
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).
Dofetylid (sakwinawir / rytonawir)	Chociaż nie przeprowadzono szczegółowych badań, jednoczesne stosowanie produktu Invirase w skojarzeniu z rytonawirem z produktami leczniczymi, które głównie metabolizowane są przez układ CYP3A4, może powodować zwiększenie stężenia tych produktów leczniczych w osoczu.	Przeciwwskazany w skojarzeniu z produktem Invirase podawanym z rytonawirem z powodu możliwości wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).
Ibutylid Sotalol (sakwinawir / rytonawir)		Przeciwwskazany w skojarzeniu z produktem Invirase podawanym z rytonawirem z powodu możliwości wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).
<i>Leki przeciwzakrzepowe</i>		
Warfaryna (sakwinawir / rytonawir)	Stężenie warfaryny może ulec zmianie w przypadku jednoczesnego stosowania produktu Invirase z rytonawirem.	Zaleca się monitorowanie międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego INR (ang. international normalized ratio).

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka produktu Invirase zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
<i>Leki przeciwdrgawkowe</i>		
- Karbamazepina Fenobarbital Fenytoina (sakwinawir / rytonawir)	Nie badano interakcji z produktem Invirase i rytonawirem. Te produkty lecznicze będą indukowały CYP3A4 i w rezultacie mogą zmniejszać stężenie sakwinawiru.	Stosować z zachowaniem ostrożności. Zaleca się monitorowanie stężenia sakwinawiru w osoczu (patrz punkt 4.4).
<i>Leki przeciwdepresyjne</i>		
Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. amitryptylina, imipramina, klomipramina) (sakwinawir / rytonawir)	Podawanie produktu Invirase i rytonawiru może powodować zwiększenie stężenia trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych.	Przeciwwskazane w skojarzeniu z produktem Invirase podawanym z rytonawirem z powodu możliwości wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).
Maprotylina	Wydaje się, że metabolizm maprotyliny przebiega z udziałem izoenzymów CYP2D6 i CYP1A2 cytochromu P450. Związane z wydłużeniem odstępu QTc.	Przeciwwskazana w skojarzeniu z produktem Invirase z rytonawirem ze względu na potencjalnie zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).
Nefazodon (sakwinawir / rytonawir)	Nie oceniano interakcji z sakwinawirem i rytonawirem. Nefazodon hamuje CYP3A4. Stężenie sakwinawiru może się zwiększyć.	Skojarzenie niezalecane. Stosować z zachowaniem ostrożności ze względu na możliwość zaburzeń rytmu serca. Zaleca się monitorowanie toksyczności sakwinawiru (patrz punkt 4.4).
Trazodon (sakwinawir / rytonawir)	Stężenia trazodonu w osoczu mogą się zwiększyć. Po jednoczesnym podaniu trazodonu i rytonawiru obserwowano działania niepożądane, takie jak nudności, zawroty głowy, niedociśnienie tętnicze i omdlenie.	Przeciwwskazany w skojarzeniu z produktem Invirase podawanym z rytonawirem z powodu możliwości wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).
<i>Leki przeciw skazie moczanowej</i>		
Kolchicyna	Przypuszcza się, że jednoczesne stosowanie kolchicyny z sakwinawirem wzmocnionym rytonawirem może zwiększać stężenie kolchicyny w osoczu z powodu hamowania glikoproteiny P i (lub) CYP3A4 przez inhibitor proteazy.	Ze względu na możliwe zwiększenie toksyczności związanej z przyjmowaniem kolchicyny (zdarzenia mięśniowo-nerwowe, w tym rhabdmioliza), nie zaleca się jednoczesnego stosowania kolchicyny z sakwinawirem wzmocnionym rytonawirem, w szczególności u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub wątroby (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka produktu Invirase zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Leki przeciwhistaminowe		
Terfenadyna Astemizol (sakwinawir / rytonawir)	Terfenadyna AUC ↑; następstwem tego jest wydłużenie odstępów QTc. Możliwość wystąpienia podobnych interakcji w przypadku astemizolu.	Przeciwwskazane w skojarzeniu z produktem Invirase podawanym z rytonawirem ze względu na potencjalnie zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).
Mizolastyna (sakwinawir / rytonawir)		Przeciwwskazana w skojarzeniu z produktem Invirase podawanym z rytonawirem z powodu możliwości wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).
Leki stosowane w zakażeniach		
- Klarytromycyna (sakwinawir / rytonawir)	Nie oceniano interakcji w przypadku podawania z produktem Invirase i rytonawirem. Klarytromycyna jest substratem CYP3A4 i jest związana z wydłużeniem odstępu QT.	Przeciwwskazana w skojarzeniu z produktem Invirase podawanym z rytonawirem z powodu możliwości wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).
Klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę (niewzmocniony sakwinawir 1200 mg trzy razy na dobę)	Sakwinawir AUC ↑ 177 % Sakwinawir C _{max} ↑ 187 % Klarytromycyna AUC ↑ 40 % Klarytromycyna C _{max} ↑ 40 %	Przeciwwskazana w skojarzeniu z produktem Invirase podawanym z rytonawirem z powodu możliwości wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).
- Erytromycyna (sakwinawir / rytonawir)	Nie oceniano interakcji z produktem Invirase i rytonawirem. Erytromycyna jest substratem CYP3A4 i jest związana z wydłużeniem odstępu QT.	Przeciwwskazana w skojarzeniu z produktem Invirase podawanym z rytonawirem z powodu możliwości wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).
Erytromycyna 250 mg cztery razy na dobę (niewzmocniony sakwinawir 1200 mg trzy razy na dobę)	Sakwinawir AUC ↑ 99 % Sakwinawir C _{max} ↑ 106 %	Przeciwwskazana w skojarzeniu z produktem Invirase podawanym z rytonawirem z powodu możliwości wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka produktu Invirase zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Kwas fusydowy (sakwinawir / rytonawir)	Nie przeprowadzono badań. Jednoczesne podawanie kwasu fusydowego i produktu Invirase z rytonawirem może powodować zwiększenie stężenia zarówno kwasu fusydowego, jak i sakwinawiru z rytonawirem w osoczu krwi.	
- Antybiotyki streptograminowe (sakwinawir / rytonawir)	Nie badano interakcji z produktem Invirase wzmocnionym rytonawirem. Antybiotyki streptograminowe, takie jak chinuprystyna i dalfoprystyna, hamują CYP3A4. Może się zwiększyć stężenie sakwinawiru.	Stosować ostrożnie w związku z możliwością wystąpienia zaburzeń rytmu serca. Zaleca się monitorowanie toksyczności sakwinawiru (patrz punkt 4.4).
- Halofantryna Pentamidyna Sparflokscyna (sakwinawir / rytonawir)		Przeciwwskazane w skojarzeniu z produktem Invirase podawanym z rytonawirem z powodu możliwości wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).
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% (90% CI 146%-193%) Ketokonazol C _{max} ↑ 45% (90% CI 32%-59%)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki sakwinawiru i rytonawiru w przypadku jednoczesnego podawania ketokonazolu w dawce ≤ 200 mg/dobę. Nie zaleca się stosowania dużych dawek ketokonazolu (> 200 mg/dobę).
Itrakonazol (sakwinawir / rytonawir)	Nie badano interakcji z produktem Invirase i rytonawirem.	
	Itrakonazol jest umiarkowanie silnym inhibitorem izoenzymu CYP3A4. Możliwe są interakcje.	Należy stosować z ostrożnością ze względu na możliwość zaburzeń rytmu serca. Zaleca się monitorowanie toksyczności sakwinawiru (patrz punkt 4.4).
Flukonazol / mykonazol (sakwinawir / rytonawir)	Nie oceniano interakcji z produktem Invirase i rytonawirem. Oba produkty są inhibitorami CYP3A4 i mogą zwiększać stężenie sakwinawiru w osoczu.	Należy stosować z ostrożnością ze względu na możliwość zaburzeń rytmu serca. Zaleca się monitorowanie toksyczności sakwinawiru (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka produktu Invirase zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Leki przeciwprątkowe		
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 produktem Invirase i rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Ryfabutyna 150 mg co 3 doby (sakwinawir / rytonawir 1000/100 mg dwa razy na dobę) u zdrowych ochotników	Sakwinawir AUC ₀₋₁₂ ↓ 13% (90% CI: 31↓ - 9↑) Sakwinawir C _{max} ↓ 15% (90% CI: 32↓ - 7↑) Rytonawir AUC ₀₋₁₂ ↔ (90% CI: 10↓ - 9↑) Rytonawir C _{max} ↔ (90% CI: 8↓ - 7↑) Ryfabutyna, aktywna część* AUC ₀₋₇₂ ↑ 134% (90% CI 109%-162%) Ryfabutyna, aktywna część* C _{max} ↑ 130% (90% CI 98%-167%) Ryfabutyna AUC ₀₋₇₂ ↑ 53% (90% CI 36%-73%) Ryfabutyna C _{max} ↑ 86% (90% CI 57%-119%) * Suma ryfabutyny i metabolitu 25-O-deacetyloryfabutyny	Aby zapobiec możliwości rozwoju oporności na ryfabutynę u pacjentów zakażonych jednocześnie HIV i gruźlicą, zalecana dawka ryfabutyny wynosi 150 mg co 2 doby lub trzy razy na tydzień przy niezmienionej dawce sakwinawiru/rytonawiru (1000/100 mg dwa razy na dobę). Zalecane jest monitorowanie neutropenii i aktywności enzymów wątrobowych z powodu spodziewanego zwiększenia ekspozycji na ryfabutynę.

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka produktu Invirase zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Leki przeciwpsychotyczne		
Lurazydon	W związku z zahamowaniem CYP3A przez sakwinawir/rytonawir oczekuje się zwiększenia stężeń lurazydonu.	Jednoczesne stosowanie produktu Invirase z lurazydonem jest przeciwwskazane ze względu na możliwość zwiększenia toksyczności związanej z lurazydonem (patrz punkt 4.3).
Kwetiapina	W związku z hamowaniem CYP3A przez sakwinawir/rytonawir oczekuje się zwiększenia stężeń kwetiapiny.	Jednoczesne stosowanie produktu Invirase z kwetiapiną jest przeciwwskazane ze względu na możliwość zwiększenia toksyczności związanej z kwetiapiną. Zwiększenie stężenia kwetiapiny w osoczu może prowadzić do śpiączki (patrz punkt 4.3).
Pimozyd (sakwinawir / rytonawir)	W przypadku jednoczesnego stosowania produktu Invirase i rytonawiru może zwiększyć się stężenie pimozydu. Pimozyd jest substratem CYP3A4 i jest związany z wydłużeniem odstępu QT.	Przeciwwskazany w skojarzeniu z produktem Invirase podawanym z rytonawirem z powodu możliwości wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).
Klozapina Haloperydol Chloropromazyna Mezorydazyna Pochodne fenotiazyny Sertyndol Sultopryd Tiorydazyna Zyprazydon (sakwinawir / rytonawir)		Przeciwwskazane w skojarzeniu z produktem Invirase podawanym z rytonawirem z powodu możliwości wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka produktu Invirase zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
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 midazolamu w osoczu.	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 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)	Stężenie tych produktów leczniczych może ulec zwiększeniu w przypadku jednoczesnego stosowania z preparatem Invirase i rytonawirem.	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 sakwinawiru i rytonawiru ze względu na potencjalne ryzyko wydłużenia lub zwiększenia działania sedatywnego oraz zahamowania czynności ośrodka oddechowego (patrz punkt 4.3).

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka produktu Invirase zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
<i>Antagoniści kanałów wapniowych</i>		
Felodypina, nifedypina, nikardypina, diltiazem, nimodypina, werapamil, amlodypina, nislodypina, isradypina (sakwinawir / rytonawir)	Stężenie tych produktów leczniczych może ulec zwiększeniu w przypadku jednoczesnego stosowania z preparatem Invirase i rytonawirem.	Zaleca się ostrożność i ścisłe kliniczne monitorowanie pacjentów.
<i>Kortykosteroidy</i>		
- Deksametazon (sakwinawir / rytonawir)	Nie badano interakcji z produktem Invirase i rytonawirem. Deksametazon pobudza CYP3A4 i może powodować zmniejszenie stężenia sakwinawiru.	Stosować z ostrożnością. Zaleca się monitorowanie stężenia sakwinawiru w osoczu (patrz punkt 4.4).
Flutykazonu propionian 50 µg cztery razy na dobę, donosowo (rytonawir 100 mg dwa razy na dobę)	Flutykazonu propionian ↑ Endogenny 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 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.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania wzmocnionego sakwinawiru z propionianem flutykazonu oraz z innymi glikokortykosteroidami metabolizowanymi z udziałem P450 3A (np. budezonid), chyba że spodziewane korzyści wynikające z leczenia przewyższają potencjalne ryzyko ogólnoustrojowego działania kortykosteroidów (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć zmniejszenie dawki glikokortykosteroidu wraz z dokładnym kontrolowaniem działania miejscowego i ogólnoustrojowego, 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.
<i>Antagoniści receptora endoteliny</i>		
Bozentan	Nie badano. Jednoczesne stosowanie bozentanu z sakwinawirem wzmocnionym rytonawirem może zwiększać stężenie bozentanu w osoczu i zmniejszać stężenie sakwinawiru i rytonawiru w osoczu.	Może być konieczne dostosowanie dawkowania bozentanu. W przypadku jednoczesnego stosowania bozentanu z sakwinawirem wzmocnionym rytonawirem, należy monitorować tolerancję bozentanu przez pacjenta. Również zaleca się monitorowanie leczenia zakażenia HIV.

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka produktu Invirase zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
<i>Produkty lecznicze, które są substratami dla glikoproteiny P</i> <i>Glikozydy naparstnicy</i>		
Digoksyna 0,5 mg dawka pojedyncza (sakwinawir / rytonawir 1000/100 mg dwa razy na dobę)	Digoksyna AUC ₀₋₇₂ ↑ 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 i rytonawirem, a którzy już są leczeni digoksyną.	Podczas jednoczesnego stosowania preparatu Invirase i rytonawirem oraz digoksyną należy zachować ostrożność. Należy monitorować stężenie digoksyny w surowicy i w razie konieczności zmniejszyć dawkę digoksyny.
<i>Antagoniści receptorów histaminowych H₂</i>		
- Ranitydyna (sakwinawir / rytonawir) - Ranitydyna (niewzmocniony sakwinawir)	Nie badano interakcji z produktem Invirase i rytonawirem. Sakwinawir AUC ↑ 67%	Zwiększenie ekspozycji nie wydaje się mieć znaczenia klinicznego. Nie zaleca się dostosowania dawki sakwinawiru.
<i>Inhibitory reduktazy HMG-CoA</i>		
Prawastatyna Fluwastatyna (sakwinawir / rytonawir)	Nie badano interakcji. Metabolizm prawastatyny i fluwastatyny nie jest zależny od 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 (patrz punkt 4.4).
Symwastatyna Lowastatyna (sakwinawir / rytonawir)	Symwastatyna ↑↑ Lowastatyna ↑↑ Ich stężenie w osoczu jest wysoce zależne od metabolizmu z udziałem CYP3A4.	Zwiększone stężenia symwastatyny i lowastatyny mogą powodować rhabdomiolizę. Jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych z preparatem Invirase i rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Atorwastatyna (sakwinawir / rytonawir)	Metabolizm atorwastatyny jest w mniejszym stopniu zależny od CYP3A4.	W przypadku równoczesnego stosowania z preparatem Invirase i rytonawirem, należy podać możliwie najmniejszą dawkę atorwastatyny. Pacjent powinien być ściśle monitorowany, czy nie występują u niego przedmiotowe i podmiotowe objawy miopatii (osłabienie mięśni, bóle mięśni, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej w osoczu) (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka produktu Invirase zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Leki immunosupresyjne		
Takrolimus	Takrolimus jest substratem CYP3A4 i glikoproteiny P. W przypadku równoczesnego stosowania takrolimusu z sakwinawirem wzmocnionym rytonawirem spodziewane jest zwiększenie stężenia takrolimusu w osoczu. Stosowanie takrolimusu może być związane z zaburzeniami rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i> .	Przeciwwskazane jest równoczesne stosowanie z produktem Invirase z rytonawirem z powodu możliwości wystąpienia, zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).
Cyklosporyna 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 tych leków immunosupresyjnych.
Długo działający agonści receptorów beta₂-adrenergicznych		
Salmeterol	Przypuszcza się, że jednoczesne stosowanie salmeterolu z sakwinawirem wzmocnionym rytonawirem może zwiększać stężenie salmeterolu w osoczu.	Skojarzenie nie jest zalecane, ponieważ może powodować zwiększone ryzyko niepożądanych incydentów sercowo-naczyniowych związanych z salmeterolem, takich jak wydłużenie odstępu QT, kołatanie serca i częstoskurcz zatokowy (patrz punkt 4.4).
Opioidowe leki przeciwbólne		
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.	Przeciwwskazany w skojarzeniu z produktem Invirase podawanym z rytonawirem z powodu możliwości wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka produktu Invirase zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
<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 (patrz punkt 4.4).
<i>Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5)</i>		
Sildenafil (sakwinawir / rytonawir)	Nie oceniano interakcji z produktem Invirase i rytonawirem.	
Sildenafil 100 mg (pojedyncza dawka) (niewzmocniony sakwinawir 1200 mg trzy razy na dobę)	Sakwinawir ↔ Sildenafil C_{max} ↑ 140% Sildenafil AUC ↑ 210% - Sildenafil jest substratem dla CYP3A4.	Przeciwwskazany w skojarzeniu z produktem Invirase podawanym z rytonawirem z powodu możliwości wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).
Wardenafil (sakwinawir / rytonawir)	W przypadku równoczesnego podawania z produktem Invirase i rytonawirem stężenie wardenafilu może ulec zwiększeniu.	Przeciwwskazany w skojarzeniu z produktem Invirase podawanym z rytonawirem z powodu możliwości wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).
Tadalafil (sakwinawir / rytonawir)	W przypadku równoczesnego podawania z preparatem Invirase i rytonawirem stężenie tadalafilu może ulec zwiększeniu.	Przeciwwskazany w skojarzeniu z produktem Invirase podawanym z rytonawirem z powodu możliwości wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).
<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%) Rytonawir ↔	Skojarzenie nie jest zalecane.
Inne inhibitory pompy protonowej (sakwinawir / rytonawir 1000/100 mg dwa razy na dobę)	Nie są dostępne dane na temat jednoczesnego stosowania innych inhibitorów pompy protonowej z produktem Invirase i rytonawirem.	Skojarzenie nie jest zalecane.

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka produktu Invirase zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
<i>Inhibitory kinazy tyrozynowej</i>		
Wszystkie inhibitory kinazy tyrozynowej z ryzykiem wydłużenia odstępu QT, np. dazatynib, sunitynib	Nie badano interakcji z produktem Invirase podawanym z rytonawirem.	Przeciwwskazane w skojarzeniu z produktem Invirase podawanym z rytonawirem z powodu możliwości wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).
<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 produktu 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) (niewzmocniony sakwinawir)	- Sakwinawir ↑ 50% (sok grapefruitowy o normalnym stężeniu) - Sakwinawir ↑ 100% (sok grapefruitowy 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 czosnku na dobę) (niewzmocniony sakwinawir 1200 mg trzy razy na dobę)	- 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 utraty 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 produktem Invirase i rytonawirem.	

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka produktu Invirase zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
- Ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>) (niewzmocniony sakwinawir)	Stężenie niewzmocnionego sakwinawiru w osoczu może ulec zmniejszeniu w przypadku jednoczesnego stosowania preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>). Jest to spowodowane indukcją przez ziele dziurawca enzymów biorących udział w metabolizmie leku i (lub) transportu białek.	Preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca nie należy przyjmować jednocześnie z produktem Invirase. Jeśli pacjent już stosuje preparaty zawierające ziele dziurawca, należy przerwać ich stosowanie, 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 co najmniej 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	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.	Przeciwwskazane w skojarzeniu z produktem Invirase podawanym z rytonawirem z powodu możliwości wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).
<u>Produkty lecznicze wpływające na przewod pokarmowy</u>		
Metoklopramid	Nie zostało wyjaśnione, czy produkty lecznicze skracające czas pasażu przez przewód pokarmowy mogą zmniejszać stężenie sakwinawiru w osoczu.	
Cyzapryd (sakwinawir / rytonawir)	Chociaż nie przeprowadzono szczegółowych badań, jednoczesne stosowanie produktu Invirase w skojarzeniu z rytonawirem z produktami leczniczymi, które głównie metabolizowane są przez układ CYP3A4, może powodować zwiększenie stężenia tych produktów leczniczych w osoczu.	Przeciwwskazany w skojarzeniu z produktem Invirase podawanym z rytonawirem z powodu możliwości wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka produktu Invirase zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Dyfemanil (sakwinawir / rytonawir)		Przeciwwskazany w skojarzeniu z produktem Invirase podawanym z rytonawirem z powodu możliwości wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).
Leki rozszerzające naczynia (obwodowe)		
Winkamina podawana dożylnie		Przeciwwskazany w skojarzeniu z produktem Invirase podawanym z rytonawirem z powodu możliwości wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża: Ocena wyników z badań na zwierzętach nie wskazuje na bezpośredni ani pośredni szkodliwy 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).

Karmienie piersią: 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 i obsługiwanie maszyn

Invirase może wpływać w niewielkim stopniu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas leczenia preparatem Invirase zgłaszano zawroty głowy, zmęczenie oraz zaburzenia widzenia. Nie prowadzono badań dotyczących wpływu sakwinawiru na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dostępne są ograniczone dane z dwóch badań klinicznych, w których 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 oceniano u 311 pacjentów.

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

Najcięższymi (stopień 3 i 4) zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: niedokrwistość, cukrzyca, biegunka, nudności, wymioty i zmęczenie.

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.

b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane w dwóch głównych badaniach dotyczących stosowania sakwinawiru w postaci kapsułek miękkich (w dawce 1000 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce (100 mg dwa razy na dobę) przez co najmniej 48 tygodni przedstawiono w Tabeli 2. Lista obejmuje również działania niepożądane (zarówno ciężkie, jak i nieciężkie) zgłaszane spontanicznie po wprowadzeniu leku do obrotu, dla których nie da się wykluczyć zależności przyczynowej z przyjmowaniem sakwinawiru.

Działania niepożądane przedstawione są zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono zgodnie z następującą konwencją MedDRA: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Częstość występowania działań niepożądanych oraz znacznych odchyłeń w wynikach badań laboratoryjnych u dorosłych pacjentów na podstawie badań klinicznych i zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Układy i narządy	Działania niepożądane
Częstość występowania działania	
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Bardzo często	Zmniejszona liczba płytek krwi
Często	Niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby leukocytów we krwi
Niezbyt często	Neutropenia
<i>Zaburzenia oka</i>	
Niezbyt często	Zaburzenia widzenia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Często	Nadwrażliwość
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
Bardzo często	Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi
Często	Cukrzyca, jadłowstręt, zwiększenie apetytu
Niezbyt często	Zmniejszenie apetytu
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
Często	Zmniejszenie popędu płciowego, zaburzenia snu
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Często	Parestezje, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, zaburzenia smaku, ból głowy
Niezbyt często	Senność, drgawki

Układy i narządy	Działania niepożądane
Częstość występowania działania	
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Często	Duszność
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Bardzo często	Biegunka, nudności
Często	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
Niezbyt często	Zapalenie trzustki
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia lipoprotein o niskiej gęstości
Często	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności amylazy we krwi
Niezbyt często	Zapalenie wątroby, żółtaczk
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Niezbyt często	Niewydolność nerek
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Często	Łysienie, sucha skóra, wyprysk, lipotrofia, świąd, wysypka
Niezbyt często	Zespół Stevensa-Johnsona, pęcherzowe zapalenie skóry
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Często	Kurcze mięśni
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Często	Oslabienie, zmęczenie, nadmierny przyrost tkanki tłuszczowej, złe samopoczucie
Niezbyt często	Owrzodzenie błon śluzowych

c. Opis wybranych działań niepożądanych

Parametry metaboliczne

W czasie leczenia przeciwtretowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

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).

Podczas leczenia inhibitorami proteazy, w szczególności w skojarzeniu z analogami nukleozydów, obserwowano: zwiększenie aktywności CK, bóle mięśniowe, zapalenie mięśni oraz rzadko rhabdmiolizę (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 przeciwtretowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwtretowirusowej (CART) wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zaobserwowano także przypadki występowania

chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

d. Dzieci i młodzież

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z badania z udziałem dzieci (NV20911, n = 18), w którym bezpieczeństwo stosowania sakwinawiru w postaci kapsułek twardej (w dawce 50 mg/kg mc. dwa razy na dobę, nie więcej niż 1000 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce w postaci roztworu doustnego (3 mg/kg mc. dwa razy na dobę u pacjentów o masie ciała od 5 do < 15 kg, 2,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę u pacjentów o masie ciała od 15 do 40 kg i 100 mg dwa razy na dobę u pacjentów o masie ciała > 40 kg) oceniano u dzieci w wieku od 4 miesięcy do 6 lat.

U czterech pacjentów uczestniczących w badaniu wystąpiło pięć działań niepożądanych, które uznano za związane z leczeniem w ramach badania. Były to: wymioty (3 pacjentów), ból brzucha (1 pacjent) i biegunka (1 pacjent). W badaniu nie zaobserwowano żadnych nieoczekiwanych działań niepożądanych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

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 dopomóc 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.

Wydłużenie odstępu QT i PR na elektrokardiogramie: Wpływ terapeutycznych (1000/100 mg dwa razy na dobę) oraz supratherapeutycznych (1500/100 mg dwa razy na dobę) dawek produktu Invirase w skojarzeniu z rytonawirem na odstęp QT oceniano w poczwórnym skrzyżowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo i substancją czynną (moksyflokscyna 400 mg) badaniu na zdrowych ochotnikach, mężczyznach i kobietach, w wieku od 18 do 55 lat (N = 59). W trzecim dniu dawkowania badanie EKG prowadzono przez 20 godzin. Jako punkt czasowy wybrano dzień 3., ponieważ we wcześniejszym 14-dniowym badaniu farmakokinetycznym z wielokrotną dawką ekspozycja farmakokinetyczna była najwyższa w tym dniu. W dniu 3. średnie wartości C_{max} były odpowiednio około 3- i 4-krotnie większe w przypadku dawek terapeutycznych i supratherapeutycznych, w porównaniu do średniej wartości C_{max} obserwowanej w stanie stacjonarnym po podaniu dawki terapeutycznej pacjentom zakażonym HIV. W dniu 3 górna granica jednostronnego, 95-procentowego przedziału ufności dla maksymalnej różnicy średnich w skorygowanym względem wartości wyjściowej QTcS (właściwy dla badania, skorygowany o częstość akcji serca QT), przed podaniem dawki, między grupami otrzymującymi lek aktywny i placebo wynosiła >10 ms dla dwóch grup otrzymujących leczenie produktem Invirase w skojarzeniu z rytonawirem (patrz wyniki w Tabeli 3). Dawka supratherapeutyczna produktu Invirase w skojarzeniu z rytonawirem okazała się mieć większy wpływ na odstęp QT niż dawka terapeutyczna. Jednak nie jest pewne, czy zaobserwowano maksymalne działanie dla obu dawek. W grupie pacjentów otrzymujących dawkę terapeutyczną i supratherapeutyczną, u odpowiednio 11% i 18% pacjentów QTcS był pomiędzy 450 a 480 ms. Nie zaobserwowano wydłużenia odstępu QT > 500 ms i w badaniu nie wystąpił żaden epizod *torsade de pointes* (patrz także punkt 4.4).

Tabela 3: Maksymalna średnia ddQTcS[†] (ms) w dniu 3. dla dawki terapeutycznej produktu Invirase w skojarzeniu z rytonawirem, dawki supratherapeutycznej produktu Invirase w skojarzeniu z rytonawirem oraz aktywnej kontroli moksyflokscyną u zdrowych ochotników w badaniu Thorough QT (TQT).

Leczenie	Punkt czasowy po dawce	Średni ddQTcS	Błąd standardowy	Górny 95% PU ddQTcS
Invirase/rytonawir 1000/100 mg dwa razy na dobę	12 godzin	18,86	1,91	22,01
Invirase/rytonawir 1500/100 mg dwa razy na dobę	20 godzin	30,22	1,91	33,36
Moksyflokscyna [^]	4 godziny	12,18	1,93	15,36

[†] Różnica pochodna QTcS skorygowanego względem wartości wyjściowych, przed podaniem dawki, między grupami otrzymującymi lek aktywny i placebo

[^] 400 mg podawano wyłącznie w dniu 3.

Uwaga: QTcS w tym badaniu był QT/RR⁰³¹⁹ dla mężczyzn i QT/RR⁰³³⁷ dla kobiet, podobnie do korekcji wg Fridericia (QTcF=QT/RR⁰³³³).

W badaniu tym obserwowano także odstęp PR > 200 ms u odpowiednio 40% i 47% pacjentów otrzymujących produkt Invirase w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 1000/100 mg, dwa razy na dobę i 1500/100 mg, dwa razy na dobę w dniu 3. Odstęp PR > 200 ms obserwowano u 3% pacjentów w grupie kontrolnej otrzymującej aktywne leczenie (moksyflokscynę) i u 5% w grupie z placebo.

Maksymalne, średnie zmiany odstępu PR względem wartości początkowej przed podaniem dawki, wynosiły 25 ms i 34 ms w dwóch grupach otrzymujących Invirase w skojarzeniu z rytonawirem w dawce, odpowiednio 1000/100 mg dwa razy na dobę i 1500/100 mg dwa razy na dobę (patrz także punkt 4.4).

Omdlenia oraz stany przedomdleniowe występowały częściej niż oczekiwano i obserwowano je częściej w grupie otrzymującej sakwinawir (11 z 13). Znaczenie kliniczne wyników tego badania z udziałem zdrowych ochotników dla stosowania produktu Invirase w skojarzeniu z rytonawirem u pacjentów zakażonych HIV jest niejasne, ale należy unikać stosowania produktu Invirase w skojarzeniu z rytonawirem w dawkach większych niż 1000/100 mg dwa razy na dobę.

W 2-tygodniowym, otwartym badaniu obserwacyjnym u 23 wcześniej nieleczonych pacjentów zakażonych HIV-1, którzy rozpoczęli leczenie produktem Invirase w skojarzeniu z rytonawirem, oceniano wpływ rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem produktu Invirase z rytonawirem w dawkach odpowiednio 500 mg i 100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z 2 NRTI przez pierwsze 7 dni leczenia, a następnie produktu Invirase z rytonawirem w dawkach odpowiednio 1000 mg i 100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z 2 NRTI przez kolejne 7 dni na skorygowany odstęp QT (QTc), farmakokinetykę (PK) oraz wiremę. EKG oraz oznaczenia PK wykonano w 3., 4., 7., 10. i 14. dniu zmodyfikowanego leczenia produktem Invirase z rytonawirem. Podstawową zmienną tego badania była maksymalna zmiana QTcF ($\Delta\text{QTcF}_{\text{dense}}$) względem skupionych wartości początkowych. Na podstawie porównania krzyżowego z badaniem innej populacji zmodyfikowany schemat dawkowania produktu Invirase z rytonawirem zmniejszył średnie maksymalne $\Delta\text{QTcF}_{\text{dense}}$ w pierwszym tygodniu leczenia w porównaniu z taką samą wartością u zdrowych ochotników, którzy otrzymywali standardowy schemat dawkowania produktu Invirase z rytonawirem w 3. dniu badania TQT (tabela 4). Tylko u 2/21 (9%) pacjentów w ciągu wszystkich dni badania wystąpiła maksymalna zmiana QTcF względem skupionych wartości początkowych ≥ 30 ms po zastosowaniu zmodyfikowanego schematu dawkowania produktu Invirase z rytonawirem w populacji wcześniej nieleczonych pacjentów zakażonych HIV-1; a maksymalna średnia zmiana QTcF względem skupionych wartości początkowych wynosiła < 10 ms we wszystkich dniach badania. Wyniki te sugerują, że na podstawie porównania krzyżowego z badaniem innej populacji (tabela 4) zmodyfikowany schemat dawkowania produktu Invirase z rytonawirem zmniejsza zmienność QTc. Odsetek pacjentów z udokumentowanym wydłużeniem odstępu PR > 200 ms w tym badaniu wynosił od 3/22 (14%) (dzień 3.) do 8/21 (38%) (dzień 14.).

Po zastosowaniu zmodyfikowanego schematu dawkowania produktu Invirase z rytonawirem ekspozycja na sakwinawir osiągnęła wartość maksymalną w dniu 3. i zmniejszyła się do najmniejszych wartości w dniu 7. pod wpływem indukcyjnym rytonawiru, podczas gdy w dniu 14. parametry farmakokinetyczne sakwinawiru (następujące po pełnych dawkach produktu Invirase i rytonawiru w drugim tygodniu) zbliżyły się do zakresu historycznych średnich wartości dla sakwinawiru w stanie stacjonarnym u pacjentów zakażonych HIV-1 (tabela 9). Średnie C_{max} produktu Invirase w zmodyfikowanym schemacie dawkowania produktu Invirase z rytonawirem było o około 53–83% mniejsze w dniach badania u pacjentów zakażonych HIV-1 w stosunku do średniego C_{max} osiąganego u zdrowych ochotników w dniu 3. badania TQT. Stałe zmniejszenia miana HIV-RNA obserwowano u wszystkich wcześniej nieleczonych pacjentów otrzymujących Invirase z rytonawirem w zmodyfikowanym schemacie dawkowania w ciągu 2-tygodniowego okresu leczenia, co sugeruje supresję wirusa HIV w czasie badania. W zmodyfikowanym schemacie nie oceniano skuteczności długoterminowej.

Tabela 4: Podsumowanie parametrów elektrokardiograficznych po zastosowaniu zmodyfikowanego schematu dawkowania produktu Invirase z rytonawirem u wcześniej nieleczonych pacjentów zakażonych HIV-1 rozpoczynających leczenie produktem Invirase z rytonawirem.

Parametr	Dzień 3 500/100 mg (n = 22)	Dzień 4 500/100 mg (n = 21)	Dzień 7 500/100 mg (n = 21)	Dzień 10 1000/100 mg (n = 21)	Dzień 14 1000/100 mg (n = 21)	Badanie TQT Dzień 3* (n = 57)
Średnia maksymalna Δ QTcF _{dense} ms (SD)	3,26 ± 7,01	0,52 ± 9,25	7,13 ± 7,36	11,97 ± 11,55	7,48 ± 8,46	32,2 ± 13,4
Pacjenci z maksymalną Δ QTcF _{dense} > 30 ms (%)	0	0	0	2/21 (9%)	0	29/57 (51%)

*dane historyczne z badania Thorough QT przeprowadzonego u zdrowych ochotników.

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 EC₅₀ i EC₉₀ w zakresie odpowiednio 1-10 nM i 5-50 nM, bez widocznej różnicy pomiędzy podtypami B i nie-B. Odpowiadające im skorygowane wartości EC₅₀ 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 EC₅₀ 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. Zmniejszenie 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 5). U trzech pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie, stwierdzono przed leczeniem obecność mutacji G48V, uprzednio zidentyfikowanej *in vitro* jako mutacja punktowa sakwinawiru.

Tabela 5: Odpowiedź wirusologiczna na sakwinawir/rytonawir w zależności od początkowej liczby mutacji związanych z opornością na sakwinawir

Początkowa 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 miana HIV-1 RNA w stosunku do wartości początkowej <u>po 12-20 tygodniach</u>	N=114	Zmiana miana HIV-1 RNA w stosunku do wartości początkowej <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 6: 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 ⁺ , komórek/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 7: Wyniki 48 w 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 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 (komórki/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 $\geq 0,5$ log i (lub) wiremnia $\geq 50 000$ kopii/ml w 4 tygodniu, ≥ 5000 kopii/ml w tygodniu 12 lub ≥ 200 kopii/ml w tygodniu 24 lub później. MaxCmin2: każdy wzrost o $\geq 0,5$ log podczas kolejnych wizyt; zmniejszenie o $\leq 0,5$ log, jeżeli wiremnia wynosiła ≥ 200 kopii/ml w 4 tygodniu; zmniejszenie o $\leq 1,0$ log w stosunku do wartości początkowych, jeżeli wiremnia 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

Dane kliniczne pochodzące z badań u dzieci i młodzieży

Farmakokinetyka, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność sakwinawiru oceniano w wieloosrodkowym, otwartym badaniu przeprowadzonym u 18 dzieci w wieku od 4 miesięcy do poniżej 6 lat, w których sakwinawir (50 mg/kg mc. dwa razy na dobę aż do dawki dla dorosłych 1000 mg dwa razy na dobę) był podawany w skojarzeniu z rytonawirem w postaci roztworu doustnego (3 mg/kg mc. dwa razy na dobę dla masy ciała od 5 do <15 kg, 2,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę dla masy ciała od 15 do 40 kg i 100 mg dwa razy na dobę dla masy ciała >40 kg) plus ≥ 2 leki należące do schematu podstawowego leków przeciwretrowirusowych. Niemowlęta i małe dzieci zostały podzielone na dwie grupy: Grupa A „Grupa młodszą” w wieku od 4 miesięcy do poniżej 2 lat (n=5) i Grupa B „Grupa starszą” w wieku od 2 lat do poniżej 6 lat (n=13).

W „Grupie starszej” liczba pacjentów z wiramią < 400 kopii/ml w 48 tygodniu wynosiła 11 z 13. Liczba pacjentów z wiramią < 50 kopii/ml wynosiła 9 z 13 w tym samym okresie czasu. Liczba limfocytów CD4 (wyrażona w procentach CD4) wzrosła średnio o 2,97% w tym samym okresie 48 tygodni. Zakres badań był zbyt wąski by pozwalał na wyciągnięcie wniosków dotyczących korzyści klinicznych.

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: U dorosłych 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 8). Farmakokinetyka sakwinawiru wykazuje stabilność w ciągu długotrwałego leczenia.

Tabela 8: 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 (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 AUC $_{0-24}$ około 20 000 ng·h/ml. Skuteczność leczenia pacjentów już uprzednio leczonych związana jest z C_{min} wynoszącym w przybliżeniu 100 ng/ml i AUC $_{0-24}$ około 20 000 ng·h/ml.

U wcześniej nieleczonych pacjentów zakażonych HIV-1 rozpoczynających leczenie produktem Invirase z rytonawirem w zmodyfikowanym schemacie dawkowania 500 mg produktu Invirase dwa razy na dobę razem z 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę przez pierwsze 7 dni leczenia i zwiększonym do 1000 mg produktu Invirase dwa razy na dobę razem z 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę przez kolejne 7 dni, ogólnoustrojowa ekspozycja na sakwinawir w trakcie trwania badania na ogół osiągała lub przekraczała zakres historycznych wartości w stanie stacjonarnym po zastosowaniu standardowego schematu dawkowania produktu Invirase i rytonawiru: odpowiednio 1000 mg i 100 mg dwa razy na dobę (patrz tabele 9 i 8).

Tabela 9: Średnie (CV%) wartości parametrów farmakokinetycznych po zastosowaniu zmodyfikowanego schematu dawkowania produktu Invirase z rytonawirem u wcześniej nieleczonych pacjentów zakażonych HIV-1 rozpoczynających leczenie produktem Invirase i rytonawirem.

Parametr	Dzień 3 500/100 mg (n = 22)	Dzień 4 500/100 mg (n = 21)	Dzień 7 500/100 mg (n = 21)	Dzień 10 1000/100 mg (n = 21)	Dzień 14 1000/100 mg (n = 21)
AUC ₀₋₁₂ (ng*h/ml)	27 100 (35,7)	20 300 (39,9)	12 600 (54,5)	34 200 (48,4)	31 100 (49,6)
C _{max} (ng/ml)	4030 (29,1)	2960 (40,2)	1960 (53,3)	5300 (36,0)	4860 (46,8)
C ₁₂ (ng/ml)	899 (64,9)	782 (62,4)	416 (98,5)	1220 (91,6)	1120 (80,9)

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 AUC₀₋₁₂, 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.

Biotransformacja 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 ¹⁴C (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 ¹⁴C, 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.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: Wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę sakwinawiru/rytonawiru (1000 mg/100 mg dwa razy na dobę przez 14 dni) w stanie stacjonarnym był badany u 7 pacjentów zakażonych HIV z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (w skali Child-Pugh stopień B, 7 - 9 punktów). Badanie obejmowało grupę kontrolną składającą się z 7 pacjentów zakażonych HIV z prawidłową czynnością wątroby pasujących do pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby pod względem wieku, płci, masy ciała i palenia tytoniu. U pacjentów zakażonych HIV z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby średnie wartości (w nawiasie % współczynnik zmienności) dla AUC_{0-12} i C_{max} sakwinawiru wynosiły odpowiednio 24,3 (102%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ i 3,6 (83%) $\mu\text{g}/\text{ml}$. Odpowiadające im wartości w grupie kontrolnej wynosiły 28,5 (71%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ i 4,3 (68%) $\mu\text{g}/\text{ml}$. Geometryczny stosunek średnich (stosunek parametrów farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby) (przedział ufności 90%) wynosił 0,7 (0,3 do 1,6) zarówno dla AUC_{0-12} , jak C_{max} , co sugeruje około 30% zmniejszenie ekspozycji farmakokinetycznej u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Wyniki uzyskano na podstawie całkowitych stężeń (pula związana i niezwiązana z białkiem). Nie badano stężeń puli niezwiązanej z białkiem w stanie stacjonarnym. Na podstawie ograniczonych danych wydaje się, że nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na zwiększoną zmienność ekspozycji w tej populacji pacjentów zaleca się ściśle monitorowanie bezpieczeństwa (w tym objawów zaburzenia rytmu serca) i odpowiedzi wirusologicznej (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież: Informacje farmakokinetyczne dotyczące stanu równowagi dynamicznej pochodzą z badania NV20911 przeprowadzonego wśród zakażonych wirusem HIV dzieci i młodzieży. W badaniu tym 5 pacjentów miało <2 lat i 13 miało od 2 do <6 lat i otrzymywało 50mg/kg mc. sakwinawiru dwa razy na dobę (nie przekraczano dawki 1000 mg dwa razy na dobę) wzmocnionego rytonawirem w dawce 3 mg/kg mc. dla pacjentów o masie ciała w zakresie od 5 do <15 kg lub 2,5 mg/kg mc. dla pacjentów o masie ciała w zakresie od 15 do 40 kg (nie przekraczano dawki 100 mg dwa razy na dobę). Szesnaścioro z 18 dzieci nie mogło przełykać Invirase w kapsułkach twardych i otrzymywało lek po otwarciu kapsułek i zmieszanie ich zawartości z różnymi podłożami. Parametry ekspozycji farmakokinetycznej dla „Grupy starszej” są wymienione, poniżej w tabeli 10. Wyniki dla „Grupy młodszej” nie są przedstawione jako, że dane są ograniczone z powodu małej liczebności grupy.

Tabela 10: Parametry farmakokinetyczne sakwinawiru w stanie stacjonarnym u dzieci zakażonych wirusem HIV

			Średnia \pm SD (% CV) parametrów farmakokinetycznych sakwinawiru*		
Badanie	Grupa wiekowa (lata)	N	AUC_{0-12h} (ng·h/mL)	C_{trough} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)
NV20911	2 do < 6 lat	13	38000 \pm 18100 (48%)	1860 \pm 1060 (57%)	5570 \pm 2780 (50%)

* Wszystkie parametry znormalizowano do dawki 50 mg/kg mc.

Ekspozycje na sakwinawir w stanie równowagi dynamicznej obserwowane w badaniach z udziałem dzieci były znacząco większe niż dane historyczne w badaniach z udziałem dorosłych, w których obserwowano zależne od dawki i ekspozycji wydłużenie odstępów QTc i PR (patrz punkt 4.4).

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.

Bezpieczeństwo farmakologiczne: W klonowanej ludzkiej tkance sercowej przeżywalność kanału potasowego (hERG) *in vitro* było hamowane o 75% przy 30 μM sakwinawiru. Sakwinawir hamował zarówno prąd hERG, jak i prąd kanału Ca⁺⁺ typu L z wartościami IC₅₀ wynoszącymi odpowiednio 4,7 i 6,3 μM. W badaniu dystrybucji w mięśniu sercowym u szczurów obserwowano około 2-krotnie większą kumulację sakwinawiru w sercu w porównaniu do osocza po jednoczesnym podaniu sakwinawiru i rytonawiru. Znaczenie kliniczne tych wyników badań przedklinicznych jest nieznanne, jednakże u ludzi obserwowano zaburzenia przewodnictwa sercowego i repolaryzacji podczas jednoczesnego leczenia sakwinawirem i rytonawirem (patrz punkt 4.4 i 5.1).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna,
Kroskarmeloza sodowa,
Powidon,
Laktoza (jednowodna),
Magnezu stearynian.

Otoczka tabletki:

Hypromeloza,
Tytanu dwutlenek (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 podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Plastikowa butelka (HDPE) zawierająca 120 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/026/002

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11 października 2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.