

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

INVIRASE 500 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena apvalkotā tablete satur 500 mg sakvinavīra sakvinavīra mesilāta veidā (*Saquinavir*).

Palīgviela: satur bezūdens laktozi: 38,5 mg

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

Gaiši oranža līdz pelēcīgi vai brūni oranža ovāla, cilindriska, abpusēji izliektas formas apvalkotā tablete ar apzīmējumu "SQV 500" vienā pusē un "ROCHE" – otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Invirase ir indicēta ar HIV-1 inficētu pieaugušu pacientu ārstēšanai. Invirase jālieto tikai kombinācijā ar ritonavīru un citiem pretretrovīrusu līdzekļiem (skatīt apakšpunktu 4.2).

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu ar Invirase drīkst sākt ārsts ar pieredzi HIV infekcijas ārstēšanā.

Pieaugušie un pusaudži pēc 16 gadu vecuma:

Kombinācijā ar ritonavīru

Invirase ieteicamā deva ir 1000 mg (2 x 500 mg apvalkotās tabletes) divas reizes dienā vienlaikus ar 100 mg ritonavīra divas reizes dienā kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem.

Invirase apvalkotās tabletes jānorij nesasmalcinātā veidā un jālieto vienlaikus ar ritonavīru ēdienreizes laikā vai pēc tās (skatīt apakšpunktu 5.2).

Nieru funkciju traucējumi:

Devas koriģēšana pacientiem, kam ir viegli vai vidēji smagi nieru funkciju traucējumi, nav nepieciešama. Piesardzība vajadzīga pacientiem ar smagiem nieru funkciju traucējumiem (skatīt apakšpunktu 4.4)

Aknu funkciju traucējumi:

Ar HIV inficētiem pacientiem ar viegliem aknu funkciju traucējumiem devas korekcija nav nepieciešama. Pamatojoties uz ierobežotiem datiem, šķiet, ka pacientiem ar vidēji smagiem aknu funkciju traucējumiem devas korekcija nav nepieciešama. Tā kā šajā populācijā ir lielākas individuālās iedarbības atšķirības, ieteicams rūpīgi kontrolēt lietošanas drošību (tostarp arī sirds aritmijas pazīmes) un viroloģisko atbildreakciju. Invirase/ritonavīrs ir kontrindicēti pacientiem ar nekompensētiem aknu funkciju traucējumiem (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).

Bērni jaunāki par 16 gadiem un pieaugušie vecāki par 60 gadiem:

Pieredze par Invirase lietošanu bērniem jaunākiem par 16 gadiem un pieaugušajiem vecākiem par 60 gadiem ir ierobežota. Bērniem tāpat kā pieaugušajiem Invirase drīkst lietot tikai kombinācijā ar ritonavīru.

4.3 Kontrindikācijas

Invirase kontraindicēts pacientiem:

- ar paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu vai kādu no palīgvielām,
- ar nekompensētu aknu slimību (skatīt apakšpunktu 4.4),
- ar iedzimtu vai dokumentētu iegūtu QT pagarinājumu,
- ar elektrolītu līdzsvara traucējumiem, īpaši neārstētu hipokaliēmiju,
- ar klīniski nozīmīgu bradikardiju,
- ar klīniski nozīmīgu sirds mazspēju ar samazinātu kreisā kambara izsviedes frakciju,
- ar simptomātisku aritmiju anamnēzē,
- kas vienlaicīgi lieto kādas citas turpmāk minētās zāles, kas var mijiedarboties un potenciāli radīt dzīvību apdraudošas blaknes (skatīt apakšpunktus 4.4, 4.5 un 4.8):
 - zāles, kas pagarina QT un/vai PR intervālu (skatīt apakšpunktus 4.4, un 4.5),
 - iekšķīgi lietots midazolāms (par piesardzību, midazolāmu lietojot parenterāli, skatīt apakšpunktu 4.5), triazolāms (iespējama ilgstoša vai pastiprināta sedācija, elpošanas nomākums),
 - simvastatīns, lovastatīns (palielināts miopātijas, tostarp rbdomiolīzes, risks),
 - melnā rudzu grauda alkaloīdi (piemēram, ergotamīns, dihidroergotamīns, ergonovīns un metilergonovīns) (iespējama akūta saindēšanās ar melnā rudzu grauda alkaloīdiem)
 - rifampicīns (smagas hepatocelulāras toksicitātes risks) (skatīt apakšpunktus 4.4, 4.5 un 4.8).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Norādījumi, sākot ārstēšanu ar Invirase: Invirase nedrīkst lietot kā vienīgo proteāzes inhibitoru. Invirase drīkst lietot tikai kombinācijā ar ritonavīru (skatīt apakšpunktu 4.2).

Pacientiem jābūt informētiem, ka sakvinavīrs nevar izārstēt HIV infekciju un ka viņiem HIV infekcijas progresēšanas dēļ var turpināt attīstīties slimības, tostarp oportūnistiskas infekcijas. Pacienti jāinformē, ka vienlaikus lietojot vairākas zāles, var rasties blakusparādības.

Aknu slimība: nav pierādīta sakvinavīra/ritonavīra lietošanas drošība un efektivitāte pacientiem ar nozīmīgiem aknu funkciju traucējumiem, tāpēc sakvinavīrs/ritonavīrs šiem pacientiem jālieto piesardzīgi. Invirase/ritonavīrs ir kontraindicēti pacientiem ar dekompensētu aknu slimību (skatīt apakšpunktu 4.3). Pacientiem, kam ir hronisks B vai C hepatīts un kam tiek veikta kombinēta pretretrovīrusu terapija, ir palielināts smagu un potenciāli letālu aknu blakusparādību risks. Gadījumos, kad nepieciešams vienlaikus veikt B vai C hepatīta pretvīrusu terapiju, lūdzu, skatīt arī šo preparātu zāļu aprakstus.

Pacientiem, kam anamnēzē ir aknu funkciju traucējumi, tostarp hronisks aktīvs hepatīts, kombinētās pretretrovīrusu terapijas laikā biežāk rodas aknu funkciju patoloģiskas pārmaiņas, un tādēļ šie pacienti jākontrolē atbilstoši standarta praksei. Ja šiem pacientiem tiek pierādīta aknu slimības pastiprināšanās, jānovērtē ārstēšanas pārtraukšanas iespējas.

Pamatojoties uz ierobežotiem datiem, šķiet, ka pacientiem ar vidēji smagiem aknu funkciju traucējumiem devas korekcija nav nepieciešama. Tā kā šajā populācijā ir lielākas individuālās iedarbības atšķirības, ieteicams rūpīgi kontrolēt lietošanas drošību (tostarp arī sirds aritmijas pazīmes) un viroloģisko atbildreakciju (skatīt apakšpunktus 4.2 un 5.2). Saņemti ziņojumi par hronisku aknu darbības traucējumu, tostarp portālās hipertensijas, pastiprināšanos pacientiem ar B vai C hepatītu, aknu cirozi vai citu aknu pamatslimību.

Pavājināta nieru darbība: Nieru klīrenss raksturo tikai nelielu daļu no izvadīšanas ceļa, sakvinavīra metabolisms un izvadīšana galvenokārt notiek caur aknām. Tādēļ pacientiem ar pavājinātu nieru darbību sākotnējā deva nav jāpielāgo. Taču pētījumi ar pacientiem, kam ir smaga nieru mazspēja, nav veikti, un sakvinavīrs/ritonavīrs šai pacientu grupai jāordinē uzmanīgi.

Pacienti, kam ir hroniska caureja vai malabsorbcija: Nav informācijas par sakvinavīra kombinētas terapijas drošību un efektivitāti pacientiem, kam ir hroniska caureja vai malabsorbcija, un informācija par sakvinavīra monoterapijas drošību un efektivitāti šiem pacientiem ir nepietiekama. Nav zināms, vai pacientiem ar šādām slimībām varētu būt subterapeitisks sakvinavīra līmenis.

Bērni jaunāki par 16 gadiem un pieaugušie vecāki par 60 gadiem: Pieredze par Invirase lietošanu bērniem jaunākiem par 16 gadiem un pieaugušiem vecākiem par 60 gadiem ir ierobežota. Bērniem tāpat kā pieaugušiem Invirase drīkst lietot tikai kombinācijā ar ritonavīru.

Laktozes intolerance: Invirase 500 mg apvalkotās tabletes satur laktozi. Pacienti, kam ir reta iedzimta galaktozes nepanesība, Lapp laktāzes deficīts vai glikozes/galaktozes malabsorbcijas sindroms, nedrīkst lietot šo medikamentu.

Pacienti ar hemofiliju: Saņemti ziņojumi par pastiprinātu asiņošanu, tostarp spontānām ādas hematomām un hemartrozēm, ar proteāzes inhibitoriem ārstētiem A un B tipa hemofilijas slimniekiem. Dažiem pacientiem papildus deva VIII faktoru. Vairāk nekā pusē ziņoto gadījumu ārstēšanu ar proteāzes inhibitoriem turpināja vai atsāka, ja ārstēšana bija pārtraukta. Konstatēta cēloniska sakarība, bet darbības mehānisms nav noteikts. Tādēļ hemofilijas slimnieki jābrīdina par pastiprinātas asiņošanas iespējamību.

Cukura diabēts un hiperglikēmija: Pacientiem, kas saņem proteāzes inhibitorus, ziņots par jauniem cukura diabēta gadījumiem, hiperglikēmiju vai esoša cukura diabēta gaitas pasliktināšanos. Dažiem pacientiem hiperglikēmija bija smaga un attīstījās ketoacidoze. Daudziem pacientiem bija vairākas slimības, dažas no kurām bija jāārstē ar medikamentiem, kas saistīti ar cukura diabēta vai hiperglikēmijas attīstības risku.

Lipodistrofija: Ar HIV inficētiem pacientiem kombinēta pretretrovīrusu terapija izraisa organisma taukaudu pārsadali (lipodistrofiju). Patlaban nav zināms šī procesa sekas ilgstošā laika periodā. Lipodistrofijas mehānisms nav pilnīgi zināms. Ir hipotēze par saistību starp viscerālu lipomatozi un PI un lipotrofiju un nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NRTI). Augstāks lipodistrofijas risks tiek saistīts ar tādiem individuāliem faktoriem, kā lielāks vecums, un ar medikamentu saistītiem faktoriem, piemēram, ilgāku pretretrovīrusu terapiju un saistītiem metabolisma traucējumiem. Veicot klīnisku izmeklēšanu, jānovērtē tauku pārsadales fizikālās pazīmes. Jāapsver seruma lipīdu un glikozes līmeņa noteikšana asinīs tukšā dūšā. Lipīdu traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskajai situācijai (skatīt apakšpunktu 4.8).

Osteonekroze: Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV-slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy - CART*), lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms: HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy - CART*), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūniskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var izraisīt smagu klīnisko stāvokli vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parastī šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobaktēriju izraisītas infekcijas un *Pneumocystis carinii* pneimonija. Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana.

Sirds vadīšanas sistēmas un repolarizācijas traucējumi: veselīgiem brīvpriekšgājējiem, kas saņem Inivirase kombinācijā ar ritonavīru, ir novērojama QT un PR intervālu pagarināšanās (skatīt apakšpunktu 5.1). Palielinoties sakvinavīra koncentrācijai, šī QT un PR intervālu pagarināšanās var kļūt izteiktāka. Tādēļ nav atļauts pārsniegt ieteikto Inivirase/ritonavīra devu un citas zāles, par kurām zināms, ka tās paaugstina kombinācijā ar ritonavīru lietota Inivirase koncentrāciju plazmā, jālieto piesardzīgi. Vienlaicīga Inivirase un ritonavīra kombinācijas un citu zāļu, kas pagarina QT un/vai PR intervālu, lietošana ir kontraindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3). Sievietes un gados vecāki pacienti var būt jutīgāki pret ar zāļu lietošanu saistīto ietekmi uz QT un/vai PR intervālu. Pacienti, kuri sāk ārstēties ar Inivirase un ritonavīra kombināciju, jābrīdina par aritmijas attīstības risku, kas saistīts ar QT un PR intervāla pagarināšanos un viņiem jānorāda, ka par visām pazīmēm vai simptomiem (piemēram, sirdsklauvēm, ģīboni un stāvokļiem pirms ģīboņa), kas rada aizdomas par sirds aritmiju, jāinformē ārsts. Attiecībā uz pacientiem, kuri, piemēram, vienlaikus lieto zāles, par kurām zināms, ka tās pastiprina sakvinavīra iedarbību (skatīt apakšpunktu 4.5), jāapsver nepieciešamība pirms terapijas un pēc tās sākuma veikt elektrokardiogrāfiskus izmeklējumus. Ja parādās pazīmes vai simptomi, kas liecina par sirds aritmiju, jānodrošina nepārtraukta EKG kontrole. Ja tiek pierādīta aritmija vai ja pagarinās QT vai PR intervāls, Inivirase un ritonavīra kombinācijas lietošana jāpārtrauc.

Mijiedarbība ar ritonavīru: Ieteicamā Inivirase un ritonavīra deva ir 1000 mg Inivirase un 100 mg ritonavīra divreiz dienā. Pierādīts, ka lietojot lielākas ritonavīra devas, ir palielināts blakusparādību biežums. Sakvinavīra un ritonavīra vienlaikus lietošana izraisa smagas blakusparādības-galvenokārt diabētisko ketoacidozi un aknu darbības traucējumus, īpaši pacientiem ar esošu aknu slimību.

Mijiedarbība ar tipranavīru: Vienlaicīga sakvinavīra un tipranavīra kombinācijas lietošana, papildus lietojot mazu ritonavīra devu dubultā kombinācijas režīmā, izraisa ievērojamu sakvinavīra plazmas koncentrācijas samazināšanos (skatīt apakšpunktu 4.5). Tāpēc vienlaicīga sakvinavīra un tipranavīra kombinācijas lietošana, papildus lietojot mazu ritonavīra devu, nav ieteicama.

Mijiedarbība ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem: Inivirase/ritonavīrs uzmanīgi jālieto vienlaikus ar atorvastatīnu, kuru CYP3A4 metabolizē mazākā mērā. Šajā situācijā jāapsver atorvastatīna devas samazināšana. Ja indicēta ārstēšana ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, ieteicams lietot pravastatīnu vai fluvastatīnu (skatīt apakšpunktu 4.5).

Perorālie kontraceptīvie līdzekļi: Lietojot vienlaikus ar Inivirase/ritonavīru, var samazināties etinilestradiola koncentrācija, un tādēļ, ja vienlaikus tiek lietoti estrogēnus saturoši perorālie kontraceptīvie līdzekļi, ir jālieto alternatīvas vai papildu kontracepcijas metodes (skatīt apakšpunktu 4.5).

Glikokortikoīdi: Nav ieteicams vienlaikus lietot sakvinavīru un flutikazonu vai citus glikokortikoīdus, kas tiek metabolizēti ar CYP3A4, izņemot gadījumus, kad varbūtējais terapeitiskais guvums ir lielāks par kortikosteroīdu sistēmiskās iedarbības izraisīto risku, ieskaitot Kušinga sindromu un virsnieru nomākumu (skatīt apakšpunktu 4.5).

Mijiedarbība ar efavirenu: pierādīts, ka sakvinavīra un ritonavīra kombinācija ar efavirenu ir saistīta ar palielinātu aknu toksicitātes risku; lietojot sakvinavīru un ritonavīru vienlaicīgi ar efavirenu, jānovēro aknu funkcijas. Pētījumos ar veselīgiem brīvpriekšgājējiem vai ar HIV inficētiem pacientiem netika novērotas klīniski nozīmīgas sakvinavīra vai efavirena koncentrācijas pārmaiņas (skatīt apakšpunktu 4.5).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vairums sakvinavīra zāļu mijiedarbības pētījumu ir veikti, lietojot Inivirase vai sakvinavīra mīksto kapsulu (Fortovase) monoterapiju. Ir pabeigti nedaudz pētījumu par Inivirase un ritonavīra vai sakvinavīra mīksto kapsulu un ritonavīra kombinēto terapiju.

Sakvinavīra monoterapijas pētījumos gūtie novērojumi var neatspoguļot iedarbību, kas novērojama, lietojot sakvinavīra/ritonavīra terapiju. Turklāt ar sakvinavīra mīkstām kapsulām veikto zāļu mijiedarbības pētījumu rezultāti nevar atainot Inivirase/ritonavīra mijiedarbības apjomu.

Sakvinavīra metabolismu nodrošina citohroms P450 ar specifisku izoenzīmu CYP3A4, kas veic 90 % aknu metabolisma. Turklāt *in vitro* pētījumos pierādīts, ka sakvinavīrs ir P glikoproteīna (P-gp) substrāts un inhibitors. Tādēļ zāles, kas pakļautas šim pašam metabolisma ceļam vai kas ietekmē CYP3A4 un/vai P-gp aktivitāti (skatīt “*Citas iespējamās mijiedarbības*”), var ietekmēt sakvinavīra farmakokinētiku. Arī sakvinavīrs var ietekmēt citu zāļu, CYP3A4 vai P-gp substrātu, farmakokinētiku.

Ritonavīrs var ietekmēt citu zāļu farmakokinētiku, jo tas ir spēcīgs CYP3A un P-gp inhibitors. Tādēļ, lietojot sakvinavīru vienlaikus ar ritonavīru, jāapsver iespējamā ritonavīra un citu zāļu mijiedarbība (sk. Norvir zāļu aprakstu).

Pamatojoties uz faktu, ka veselīem Invirase/ritonavīru saņēmējiem brīvprātīgajiem ir konstatēta no devas lieluma atkarīga QT un PR intervāla pagarināšanās (skatīt apakšpunktus 4.3, 4.4 un 5.1), ir iespējama papildinoša ietekme uz QT un PR intervāla pagarināšanos. Tādēļ vienlaicīga Invirase un ritonavīra kombinācijas un citu zāļu, kas pagarina QT un/vai PR intervālu, lietošana ir kontrindicēta. Invirase/ritonavīra un zāļu, par kurām zināms, ka tās pastiprina sakvinavīra iedarbību, kombinācijas nav ieteicamas un gadījumos, kad ir pieejama alternatīvas terapijas izvēles iespēja, no to lietošanas jāizvairās. Ja vienlaicīgu lietošanu uzskata par nepieciešamu, jo pacienta potenciālais ieguvums atsver risku, jāievēro īpaša piesardzība (skatīt apakšpunktu 4.4; informāciju par atsevišķām zālēm skatīt 1. tabulā).

1. tabula. Mijiedarbība ar citām zālēm un ieteikumi par devām

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietota Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
<u>Antiretrovīrusu līdzekļi</u>		
<u>Nukleozīdu reversās transkripcijas inhibitori (NRTI)</u>		
- Zalcitabīns un/vai zidovudīns (sakvinavīrs/ritonavīrs)	- Pētījumi par farmakokinētisku mijiedarbību nav veikti. Mijiedarbība ar zalcitabīnu ir maz ticama, ņemot vērā atšķirīgos metabolisma un izdalīšanās procesus. Attiecībā uz zidovudīnu (200 mg ik pēc 8 stundām) ir ziņots par zemlīknes laukuma (AUC) samazinājumu par 25 %, ja to lieto kombinācijā ar ritonavīru (300 mg ik pēc 6 stundām). Ritonavīra farmakokinētika nemainījās.	- Devas pielāgošana nav nepieciešama.
- Zalcitabīns un/vai zidovudīns (nekombinēts sakvinavīrs)	- Sakvinavīrs ↔ Zalcitabīns ↔ Zidovudīns ↔	
Didanozīns, vienreizēja 400 mg deva (sakvinavīrs/ritonavīrs 1600/100 mg dienā)	Sakvinavīra AUC ↓ 30 % Sakvinavīra C _{max} ↓ 25 % Sakvinavīra C _{min} ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Tenofovīra disoproksila fumarāts, 300 mg dienā (sakvinavīrs/ritonavīrs 1000/100 mg divas reizes dienā)	Sakvinavīra AUC ↓ 1 % Sakvinavīra C _{max} ↓ 7 % Sakvinavīra C _{min} ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
<u>Nenuklozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI)</u>		
- Delavirdīns	- Mijiedarbība ar Invirase/ritonavīru	

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
(sakvinavīrs/ritonavīrs) - Delavirdīns (nekombinēts sakvinavīrs)	nav pētīta. - Sakvinavīra AUC ↑ 348 %. Dati par šādas kombinācijas nekaitīgumu ir ierobežoti, un dati par iedarbīgumu nav pieejami. Nelielā provizoriskā pētījumā hepatocelulāro enzīmu līmenis paaugstinājās 13 % pacientu pirmajās nedēļās, kad tika lietota delavirdīna un sakvinavīra kombinācija (6 %, 3. vai 4. pakāpe).	- Ja paraksta šādu kombināciju, bieži jānosaka hepatocelulārās pārmaiņas.
Efavirenzis, 600 mg dienā (sakvinavīrs/ritonavīrs 1600/200 mg dienā, <i>vai</i> sakvinavīrs/ritonavīrs, 1000/100 mg divas reizes dienā, <i>vai</i> sakvinavīrs/ritonavīrs 1200/100 mg dienā)	Sakvinavīrs ↔ Efavirenzis ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
- Nevirapīns (sakvinavīrs/ritonavīrs) - Nevirapīns (nekombinēts sakvinavīrs)	- Mijiedarbība ar Invirase/ritonavīru nav pētīta. - Sakvinavīra AUC ↓ 24 % Nevirapīna AUC ↔	- Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Atšifrējums: ↓ samazināts, ↑ palielināts, ↔ bez izmaiņām, ↑↑ būtiski palielināts.

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
HIV proteāzes inhibitori (PI)		
Atazanavīrs, 300 mg dienā (sakvinavīrs/ritonavīrs, 1600/100 mg dienā)	Sakvinavīra AUC ↑ 60 % Sakvinavīra C _{max} ↑ 42 % Ritonavīra AUC ↑ 41 % Ritonavīra C _{max} ↑ 34 % Atazanavīrs ↔ Klīniskie dati par sakvinavīra/ritonavīra 1000/100 mg divas reizes dienā un atazanavīra kombināciju nav pieejami.	Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).
Fosamprenavīrs, 700 mg divas reizes dienā (sakvinavīrs/ritonavīrs, 1000/100 mg divas reizes dienā)	Sakvinavīra AUC ↓ 15 % Sakvinavīra C _{max} ↓ 9 % Sakvinavīra C _{min} ↓ 24 % (atlikusī koncentrācija pārsniedz efektīvas terapijas mērķa robežvērtību.)	Invirase/ritonavīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
- Indinavīrs (sakvinavīrs/ritonavīrs)	- Ritonavīrs nelielā devā paaugstina indinavīra koncentrāciju.	- Paaugstināta indinavīra koncentrācija var izraisīt nefrolitiāzi.
- Indinavīrs, 800 mg trīs reizes dienā (sakvinavīrs vienreizējas 600–1200 mg devas veidā)	- Sakvinavīrs, AUC ↑ 4,6–7,2 reizes Indinavīrs ↔ Dati par šādas kombinācijas nekaitīgumu un iedarbīgumu nav pieejami. Atbilstīgas devas šai kombinācijai nav noteiktas.	

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
Lopinavīrs/ritonavīrs, 400/100 mg divas reizes dienā (sakvinavīrs, 1000 mg divas reizes dienā kombinācijā ar 2 vai 3 NRTI)	Sakvinavīrs ↔ Ritonavīrs ↓ (efektivitāte, lietojot kā līdzekli kombinēšanai, nemainās). Lopinavīrs ↔ (pamatojoties uz iepriekš veiktu salīdzinājumu ar nekombinētu lopinavīru)	Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).
- Nelfinavīrs 1250 mg divas reizes dienā (sakvinavīrs/ritonavīrs 1000/100 mg divas reizes dienā)	- Sakvinavīra AUC ↑ 13% (90% TI: 27↓ - 74↑) Sakvinavīra C _{max} ↑ 9% (90% TI: 27↓ - 91↑) Nelfinavīra AUC ↓ 6% (90% TI: 28↓ - 22↑) Nelfinavīra C _{max} ↓ 5% (90% TI: 23↓ - 16↑)	- Kombinācija nav ieteicama.
- Nelfinavīrs 750 mg trīs reizes dienā (nekombinēts sakvinavīrs 1200 mg trīs reizes dienā)	- Sakvinavīra AUC ↑ 392% Sakvinavīra C _{max} ↑ 179% Nelfinavīra AUC ↑ 18% Nelfinavīra C _{max} ↔	- Četrdaļīga terapija ar sakvinavīra mīkstajām kapsulām un nelfinavīru, kam pievienoti divi nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori, panāk ilgāku atbildi (pagarinās laiks līdz viroloģiskajam recidīvam), nekā trīsdaļīga terapija ar vienu no proteāzes inhibitoriem. Vienlaicīga nelfinavīra un sakvinavīra mīksto kapsulu lietošana izraisīja mērenu caurejas gadījumu biežuma palielināšanos.
Ritonavīrs, 100 mg divas reizes dienā (sakvinavīrs, 1000 mg divas reizes dienā)	Sakvinavīrs ↑ Ritonavīrs ↔ Ar HIV inficētiem pacientiem Invirase vai sakvinavīra mīkstās kapsulas kombinācijā ar ritonavīru 1000/100 mg devā divas reizes dienā nodrošina sakvinavīra sistēmisku iedarbību vairāk nekā 24 stundu garumā, kas ir tikpat vai ilgāk, kā lietojot sakvinavīra mīkstās kapsulas 1200 mg devā trīs reizes dienā (skatīt apakšpunktu 5.2).	Šī ir apstiprinātā kombināciju shēma. Devas pielāgošana netiek ieteikta.
Tipranavīrs/ritonavīrs (sakvinavīrs/ritonavīrs)	Sakvinavīra C _{min} ↓ 78 % Dubulti kombinēta proteāzes inhibitoru kombinētā terapija HIV-pozitīviem pieaugušajiem, kam izmēģināta dažāda veida terapija.	Tipranavīru un ritonavīru nelielās devās kombinācijā ar sakvinavīru/ritonavīru lietot neiesaka. Ja šādu kombināciju uzskata par nepieciešamu, ļoti ieteicams kontrolēt sakvinavīra koncentrāciju plazmā.
HIV saplūšanas inhibitori		

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
Enfuvirtīds (sakvinavīrs/ritonavīrs, 1000/100 mg divas reizes dienā)	Sakvinavīrs ↔ Enfuvirtīds ↔ Klīniski nozīmīga mijiedarbība netika konstatēta.	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Citas zāles		
Antiaritmiski līdzekļi		
Bepriidils Lidokaīns (sistēmiski lietojot) Hinidīns Hidrohinidīns (sakvinavīrs/ritonavīrs)	Lietojot vienlaikus ar Invirase/ritonavīru, var būt paaugstināta bepriidila, sistēmiski lietota lidokaīna, hinidīna vai hidrohinidīna koncentrācija.	Kontrindicēti kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).
Amiodarons, flekainīds, propafenons (sakvinavīrs/ritonavīrs)	Lietojot vienlaikus ar Invirase/ritonavīru, var būt paaugstināta amiodarona, flekainīda vai propafenona koncentrācija.	Kombinācija ar sakvinavīru/ritonavīru kontrindicēta iespējami dzīvībai bīstamas kardiālas aritmijas dēļ (skatīt apakšpunktu 4.3).
Dofetilīds (sakvinavīrs/ritonavīrs)	Lai gan nav veikti specifiski pētījumi, Invirase/ritonavīra vienlaicīga lietošana ar zālēm, ko galvenokārt metabolizē CYP3A4, var palielināt šo zāļu koncentrāciju plazmā.	Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).
Ibutilīds Sotalols (sakvinavīrs/ritonavīrs)		Kontrindicēti kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).
Antikoagulanti		
Varfarīns (sakvinavīrs/ritonavīrs)	Var mainīties varfarīna koncentrācija.	Ieteicams kontrolēt INR (starptautisko normalizēto attiecību).
Prekrampju līdzekļi		
- Karbamazepīns - Fenobarbitāls Fenitoīns (sakvinavīrs/ritonavīrs)	- Mijiedarbība ar Invirase/ritonavīru nav pētīta.	
- Karbamazepīns Fenobarbitāls Fenitoīns (nekombinēts sakvinavīrs)	- Šīs zāles inducē CYP3A4 un tādējādi var pazemināt sakvinavīra koncentrāciju.	
Antidepresanti		
Tricikliskie antidepresanti (piem., amitriptilīns, imipramīns) (sakvinavīrs/ritonavīrs)	Invirase/ritonavīrs var paaugstināt triciklisko antidepresantu koncentrāciju.	Kontrindicēti kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).
- Nefazodons (sakvinavīrs/ritonavīrs)	- Mijiedarbība ar sakvinavīru/ritonavīru nav novērtēta.	
- Nefazodons (nekombinēts sakvinavīrs)	- Nefazodons inhibē CYP3A4. Var būt paaugstināta sakvinavīra koncentrācija.	- Kombinācija nav ieteicama.

Formatted: English (U.S.)

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
Trazodons (ritonavīrs)	Trazodona koncentrācija plazmā var palielināties. Pēc trazodona un ritonavīra vienlaikus lietošanas novērotas šādas blakusparādības – slikta dūša, reibonis, hipotensija un sinkope.	Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).
Antihistamīni		
Terfenadīns Astemizols (sakvinavīrs/ritonavīrs)	Terfenadīna AUC ↑, kam ir saistība ar QTc intervāla pagarinājumu. Iespējama līdzīga mijiedarbība ar astemizolu.	Terfenadīns un astemizols ir kontrindicēti, lietojot kombinētus vai nekombinētus sakvinavīru (skatīt apakšpunktu 4.3).
Mizolastīns (sakvinavīrs/ritonavīrs)		Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).
Pretinfekcijas līdzekļi		
- Klaritromicīns (sakvinavīrs/ritonavīrs)	- Mijiedarbība ar Invirase/ritonavīru nav pētīta.	
- Klaritromicīns, 500 mg divas reizes dienā (nekombinēts sakvinavīrs, 1200 mg trīs reizes dienā)	- Sakvinavīra AUC ↑ 177 % Sakvinavīra C _{max} ↑ 187 % Klaritromicīna AUC ↑ 40 % Klaritromicīna C _{max} ↑ 40 %	- Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).
- Eritromicīns (sakvinavīrs/ritonavīrs)	- Mijiedarbība ar Invirase/ritonavīru nav pētīta.	- Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).
- Eritromicīns, 250 mg četras reizes dienā (nekombinēts sakvinavīrs, 1200 mg trīs reizes dienā)	- Sakvinavīra AUC ↑ 99 % Sakvinavīra C _{max} ↑ 106 %	- Devas pielāgošana nav nepieciešama.
- Streptogramīna antibiotikas (sakvinavīrs/ritonavīrs)	- Mijiedarbība ar Invirase/ritonavīru nav pētīta.	
- Streptogramīna antibiotikas (nekombinēts sakvinavīrs)	- Streptogramīna antibiotikas, piemēram, kvinupristīns/dalfopristīns, inhibē CYP3A4. Var būt paaugstināta sakvinavīra koncentrācija.	- Ieteicams kontrolēt sakvinavīra toksicitāti.
- Halofantrīns Pentamidīns Sparflokscīns (sakvinavīrs/ritonavīrs)		- Kontrindicēti kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).
Pretsēnīšu līdzekļi		
Ketokonazols, 200 mg dienā (sakvinavīrs/ritonavīrs, 1000/100 mg divas reizes dienā)	Sakvinavīra AUC ↔ Sakvinavīra C _{max} ↔ Ritonavīra AUC ↔ Ritonavīra C _{max} ↔ Ketokonazola AUC ↑ 168 % (90 % TI 146–193 %) Ketokonazola C _{max} ↑ 45 % (90 % TI 32–59 %)	Ja sakvinavīru/ritonavīru kombinē ar ≤ 200 mg ketokonazola dienā, devas pielāgošana nav nepieciešama. Lielās devās ketokonazolu (> 200 mg dienā) neiesaka.

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
- Itrakonazols (sakvinavīrs/ritonavīrs)	- Mijiedarbība ar Invirase/ritonavīru nav pētīta.	
- Itrakonazols (nekombinēts sakvinavīrs)	- Itrakonazols ir mēreni stiprs CYP3A4 inhibitors. Iespējama mijiedarbība.	Ieteicams kontrolēt sakvinavīra toksicitāti.
Flukonazols/mikonazols (sakvinavīrs/ritonavīrs)	Mijiedarbība ar Invirase/ritonavīru nav pētīta.	
Antimikobakteriāli līdzekļi		
Rifampicīns, 600 mg dienā (sakvinavīrs/ritonavīrs, 1000/100 mg divas reizes dienā)	Klīniskajā pētījumā pēc 1–5 šādas kombinācijas lietošanas dienām 11 no 17 (65 %) veselīgiem brīvprātīgajiem radās smaga hepatocelulāra toksicitāte ar transamināžu līmeņa pieaugumu, pat > 20 reizi pārsniedzot normas robežu.	Rifampicīns kombinācijā ar Invirase/ritonavīru ir kontraindicēts (skatīt apakšpunktu 4.3).
Rifabutinā, 150 mg vienu reizi 3 dienās (sakvinavīrs/ritonavīrs, 1000/100 mg divas reizes dienā)	Sakvinavīra AUC ₀₋₁₂ ↓ 13% (90% TI: 31↓ - 9↑) Sakvinavīra C _{max} ↓ 15% (90% TI: 32↓ - 7↑) Ritonavīra AUC ₀₋₁₂ ↔ (90% TI: 10↓ - 9↑) Ritonavīra C _{max} ↔ (90% TI: 8↓ - 7↑) Rifabutinā aktīvās frakcijas* AUC ₀₋₇₂ ↑ 134% (90% TI 109%-162%) Rifabutinā aktīvās frakcijas* C _{max} ↑ 130% (90% TI 98%-167%) Rifabutinā AUC ₀₋₇₂ ↑ 53% (90% TI 36%-73%) Rifabutinā C _{max} ↑ 86% (90% TI 57%-119%) * Rifabutinā + 25-O-dezacetilrifabutinā metabolīta summa	Nav nepieciešama sakvinavīra/ritonavīra 1000/100 mg divas reizes dienā devas pielāgošana, ja Invirase un ritonavīra kombinācija tiek lietota kopā ar rifabutinā.
Rifabutinā, 150 mg vienu reizi 4 dienās (sakvinavīrs/ritonavīrs 1000/100 mg divas reizes dienā)	Rifabutinā aktīvās frakcijas* AUC ₀₋₉₆ ↑ 60% (90% TI 43%-79%) Rifabutinā aktīvās frakcijas* C _{max} ↑ 111% (90% TI 75%-153%) Rifabutinā AUC ₀₋₉₆ ↔ (90% TI 10↓ - 13↑) Rifabutinā C _{max} ↑ 68% (90% TI 38%-105%) * Rifabutinā + 25-O-dezacetilrifabutinā metabolīta summa	Ieteicamā rifabutinā deva ir 150 mg divreiz nedēļā noteiktās dienās (piemēram, pirmdienās un ceturtdienās), nemainot Invirase/ritonavīra devu (1000/100 mg divas reizes dienā). Ieteicama neitropēnijas un aknu enzīmu līmeņa uzraudzīšana. Rifabutinā devas samazināšana līdz 150 mg ik pēc četrām dienām var būt attaisnota nozīmīgas neitropēnijas gadījumā.

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
<i>Benzodiazepīni</i>		
Midazolāms vienreizējas 7,5 mg devas veidā (iekšķīgi) (sakvinavīrs/ritonavīrs, 1000/100 mg divas reizes dienā)	Midazolāma AUC ↑ 12,4 reizes Midazolāma C _{max} ↑ 4,3 reizes Midazolāma t _{1/2} ↑ no 4,7 h līdz 14,9 h Nav pieejami dati par ar ritonavīru kombinēta sakvinavīra lietošanu vienlaikus ar intravenozi ievadītu midazolāmu. Citu CYP3A modulatoru un i.v. ievadīta midazolāma pētījumi ļauj domāt par iespējamu midazolāma koncentrācijas palielināšanos plazmā 3–4 reizes.	Invirase/ritonavīra un iekšķīgi lietojama midazolāma vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3). Vienlaikus lietojot Invirase un parenterāli ievadītu midazolāmu, jāievēro piesardzība. Ja Invirase lieto vienlaikus ar parenterāli ievadītu midazolāmu, ārstēšanai jānotiek intensīvās terapijas nodaļā (ITN) vai līdzvērtīgos apstākļos, kur tiek nodrošināta nepārtraukta klīniska uzraudzība un atbilstīga medicīniskā aprūpe elpošanas nomākuma un/vai paildzinātas sedācijas gadījumā. Jāapsver iespēja pielāgot devu, jo īpaši, ja midazolāmu lieto vairāk nekā vienu reizi.
Alprazolāms Klorazepāts Diazepāms Flurazepāms (sakvinavīrs/ritonavīrs)	Lietojojot vienlaikus ar Invirase/ritonavīru, var būt paaugstināta šo zāļu koncentrācija.	Pacienti rūpīgi jānovēro attiecībā uz sedācijas efekta rašanos. Var būt nepieciešama benzodiazepīna devas samazināšana.
Triazolāms (sakvinavīrs/ritonavīrs)	Lietojojot vienlaikus ar Invirase/ritonavīru, var būt paaugstināta triazolāma koncentrācija.	Iespējami paildzinātas vai pastiprinātas sedācijas un elpošanas nomākuma riska dēļ kombinācijā ar sakvinavīru/ritonavīru šis līdzeklis ir kontrindicēts (skatīt apakšpunktu 4.3).
<i>Kalcija kanālu blokatori</i>		
Felodipīns, nifedipīns, nikardipīns, diltiazems, nimodipīns, verapamils, amlodipīns, nizoldipīns, isradipīns (sakvinavīrs/ritonavīrs)	Lietojojot vienlaikus ar Invirase/ritonavīru, var būt paaugstināta šo zāļu koncentrācija.	Jāievēro piesardzība un ieteicams pacientu klīniskais monitorings.
<i>Kortikosteroīdi</i>		
- Deksametazons (sakvinavīrs/ritonavīrs) - Deksametazons (nekombinēts sakvinavīrs)	- Mijiedarbība ar Invirase/ritonavīru nav pētīta. - Deksametazons inducē CYP3A4 un var pazemināt sakvinavīra koncentrāciju.	- Jālieto piesardzīgi. Pacientiem, kuri lieto deksametazonu, iespējama samazināta sakvinavīra iedarbība.

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
Flutikazona propionāts 50 mkg dienā, intranazāla ievadīšana (ritonavīrs, 100 mg divas reizes dienā)	Flutikazona propionāts ↑ Iekšējais kortizols ↓ 86 % (90 % TI 82–89 %) Ja flutikazona propionātu inhalē, paredzama izteiktāka ietekme. Ir ziņots, ka pacientiem, kuri saņēmuši ritonavīru un inhalējamu vai intranazāli ievadāmu flutikazona propionātu, ir radušies sistēmiski kortikosteroīdu efekti, tostarp Kušinga sindroms un virsnieru nomākums; šādi efekti iespējami arī ar citiem kortikosteroīdiem, kuru metabolisms notiek ar P450 3A starpniecību, piemēram, ar budezonīdu. Līdz šim nav zināms, kā lielu flutikazona devu sistēmiska iedarbības ietekmē ritonavīra koncentrāciju plazmā.	Kombinēta sakvinavīra un flutikazona propionāta, un citu kortikosteroīdu, kuru metabolisms norit ar P450 3A starpniecību (piem., budezonīds), vienlaicīga lietošana nav ieteicama, ja vien iespējama ieguvums no terapijas neatsver sistēmisko kortikosteroīdu efektu risku (skatīt apakšpunktu 4.4). Jāapsver iespēja samazināt glikokortikosteroīdu devu, nodrošinot vietējo un sistēmisko kortikosteroīdu efektu monitoringu, vai pāreja uz tāda glikokortikosteroīda lietošanu, kas nav CYP3A4 substrāts (piem., beklometazons). Ja glikokortikosteroīdu lietošanu pārtrauc, var būt jāveic pakāpeniska devas samazināšana ilgākā laika periodā.
<u>Zāles, kas ir P-glikoproteīna substrāti</u> <u>Uzpirkstītes glikozīdi</u>		
Digoksīns, viena 0,5 mg deva (sakvinavīrs/ritonavīrs, 1000/100 mg divas reizes dienā)	Digoksīna AUC ₀₋₇₂ ↑ 49 % Digoksīna C _{max} ↑ 27 % Laika gaitā digoksīna koncentrācija var mainīties. Ja pacientiem, kuri jau tiek ārstēti ar digoksīnu, uzsāk lietot sakvinavīru/ritonavīru, paredzama digoksīna koncentrācijas izteikta palielināšanās.	Vienlaicīgi lietojot Invirase/ritonavīru un digoksīnu, jāievēro piesardzība. Jākontrolē digoksīna koncentrācija serumā un, ja nepieciešams, jāapsver iespēja samazināt digoksīna devu.
<u>Histamīna H₂ receptoru antagonisti</u>		
- Ranitidīns (sakvinavīrs/ritonavīrs) - Ranitidīns (nekombinēts sakvinavīrs)	- Mijiedarbība ar Invirase/ritonavīru nav pētīta. - Sakvinavīra AUC ↑ 67 %	- Uzskata, ka šāds pieaugums nav klīniski nozīmīgs. Sakvinavīra devas pielāgošana netiek ieteikta.
<u>HMG CoA reduktāzes inhibitori</u>		
Pravastatīns Fluvastatīns (sakvinavīrs/ritonavīrs)	Mijiedarbība nav pētīta. Pravastatīna un fluvastatīna metabolisms nav atkarīgs no CYP3A4. Nevar izslēgt mijiedarbību, kas saistīta ar transporta olbaltumvielu ietekmi.	Mijiedarbība nav zināma. Ja alternatīva terapija nav pieejama, lietojiet, nodrošinot rūpīgu monitoringu.
Simvastatīns Lovastatīns (sakvinavīrs/ritonavīrs)	Simvastatīns ↑↑ Lovastatīns ↑↑ Koncentrācija plazmā lielā mērā ir atkarīga no CYP3A4 metabolisma.	Paaugstināta simvastatīna un lovastatīna koncentrācija ir bijusi saistīta ar rabdmiolīzi. Šo zāļu lietošana kopā ar Invirase/ritonavīru ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
Atorvastatīns (sakvinavīrs/ritonavīrs)	Atorvastatīna metabolisms ir mazāk atkarīgs no CYP3A4.	Lietojot kopā ar Invirase/ritonavīru, jālieto mazākā iespējamā atorvastatīna deva un pacients rūpīgi jānovēro attiecībā uz miopātijas pazīmēm/simptomiem (muskuļu vājums, sāpes muskuļos, paaugstināts kreatīnīna līmenis plazmā).
Imūnsupresanti		
Ciklosporīns Takrolīms Rapamicīns (sakvinavīrs/ritonavīrs)	Lietojot vienlaikus ar Invirase/ritonavīru, var būt vairākkārt paaugstināta šo zāļu koncentrācija.	Ja imūnsupresantus lieto vienlaikus ar Invirase/ritonavīru, nepieciešams rūpīgs monitorings.
Narkotiski pretsāpju līdzekļi		
Metadons, 60–120 mg dienā (sakvinavīrs/ritonavīrs, 1000/100 mg divas reizes dienā)	Metadona AUC ↓ 19 % (90 % TI 9–29 %) Nevienam no 12 pacientiem neradās abstinences simptomi.	Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).
Neiroleptiski līdzekļi		
Pimozīds (sakvinavīrs/ritonavīrs)	Lietojot vienlaikus ar Invirase/ritonavīru, var būt paaugstināta pimozīda koncentrācija.	Dzīvībai bīstamas kardiālas aritmijas dēļ Invirase/ritonavīrs kombinācijā ar pimozīdu ir kontrindicēts (skatīt apakšpunktu 4.3).
Klozapīns Haloperidols Mezoridazīns Fenotiazīns Sertindols Sultoprīds Tioridazīns Ziprazidons (sakvinavīrs/ritonavīrs)		Kontrindicēti kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).
Perorālie kontraceptīvie līdzekļi		
Etinilestradiols (sakvinavīrs/ritonavīrs)	Lietojot vienlaikus ar Invirase/ritonavīru, var būt pazemināta etinilestradiola koncentrācija.	Ja vienlaikus lieto perorālos kontraceptīvos līdzekļus uz estrogēnu bāzes, jāizmanto alternatīvi vai papildu kontracepcijas līdzekļi.
5. tipa fosfodiesterāzes (PDE5) inhibitori		
- Sildenafilis (sakvinavīrs/ritonavīrs) - Sildenafilis, 100 mg (vienas devas veidā) (nekombinēts sakvinavīrs, 1200 mg trīs reizes dienā)	- Mijiedarbība ar Invirase/ritonavīru nav pēģīta. - Sakvinavīrs ↔ Sildenafilis C _{max} ↑ 140 % Sildenafilis AUC ↑ 210 % Sildenafilis ir CYP3A4 substrāts.	- Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
Vardenafils (sakvinavīrs/ritonavīrs)	Lietojot vienlaikus ar Invirase/ritonavīru, var būt paaugstināta vardenafila koncentrācija.	Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).
Tadalafils (sakvinavīrs/ritonavīrs)	Lietojot vienlaikus ar Invirase/ritonavīru, var būt paaugstināta tadalafila koncentrācija.	Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).
Protonu sūkņa inhibitori		
Omeprazols, 40 mg dienā (sakvinavīrs/ritonavīrs, 1000/100 mg divas reizes dienā)	Sakvinavīra AUC ↑ 82 % (90 % TI 44–131 %) Sakvinavīra C _{max} ↑ 75 % (90 % TI 38–123 %) Ritonavīrs ↔	Kombinācija nav ieteicama.
Citi protonu sūkņa inhibitori (sakvinavīrs/ritonavīrs, 1000/100 mg divas reizes dienā)	Dati par Invirase/ritonavīra un citu protonu sūkņa inhibitoru vienlaicīgu lietošanu nav pieejami.	Kombinācija nav ieteicama.
Citi līdzekļi		
Melnā rudzu grauda alkaloīdi (piem., ergotamīns, dihidroergotamīns, ergonovīns un metilergonovīns) (sakvinavīrs/ritonavīrs)	Invirase/ritonavīrs var pastiprināt melnā rudzu grauda alkaloīdu iedarbību un līdz ar to palielina akūtas melnā rudzu grauda toksicitātes iespējamību.	Invirase/ritonavīra un melnā rudzu grauda alkaloīdu vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).
- Greipfrūtu sula (sakvinavīrs/ritonavīrs)	- Mijiedarbība ar Invirase/ritonavīru nav pētīta.	
- Greipfrūtu sula (vienas devas veidā) (nekombinēts sakvinavīrs)	- Sakvinavīrs ↑ 50 % (normāla stipruma greipfrūtu sula) - Sakvinavīrs ↑ 100% (dubulta stipruma greipfrūtu sula)	- Uzskata, ka šāds pieaugums nav klīniski nozīmīgs. Devas pielāgošana nav nepieciešama.
- Ķiploku kapsulas (sakvinavīrs/ritonavīrs)	- Mijiedarbība ar Invirase/ritonavīru nav pētīta.	
- Ķiploku kapsulas (deva aptuveni pielīdzināma divām 4 g ķiploku galviņām dienā) (nekombinēts sakvinavīrs, 1200 mg trīs reizes dienā)	- Sakvinavīra AUC ↓ 51 % Sakvinavīra C _{trough} ↓ 49 % (8 stundas pēc zāļu lietošanas) Sakvinavīra C _{max} ↓ 54 %	- Pacienti, kuri tiek ārstēti ar sakvinavīru, nedrīkst lietot ķiploku kapsulas, jo pastāv risks, ka pazeminās viena vai vairāku antiretrovīrusu terapijas komponentu koncentrācija plazmā vai zūd viroloģiskā atbildes reakcija un var rasties rezistence.
- Asinszāle (sakvinavīrs/ritonavīrs)	- Mijiedarbība ar Invirase/ritonavīru nav pētīta.	

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
- Asinszāle (nekombinēts sakvīnavīrs)	- Vienlaikus lietojot augu valsts līdzekļus no asinszāles (<i>Hypericum perforatum</i>), iespējama pazemināta sakvīnavīra koncentrācija plazmā. Cēlonis tam ir zāles metabolizējošo enzīmu un/vai transporta proteīnu indukcija, ko izraisa asinszāle.	- Vienlaikus ar Invirase nedrīkst lietot augu valsts līdzekļus, kuru sastāvā ir asinszāle. Ja pacients jau lieto asinszāli, pārtraucot tās lietošanu, pārbaudiet vīrusu daudzumu un, ja iespējams, sakvīnavīra koncentrāciju. Pārtraucot lietot asinszāli, sakvīnavīra līmenis var paaugstināties, un var būt nepieciešama sakvīnavīra devas pielāgošana. Asinszāles inducējošā darbība var turpināties vismaz 2 nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas.
<u>Cita iespējamā mijiedarbība</u> <u>Zāles, kas ir CYP3A4 substrāti</u>		
Piem., dapsons, dizopiramīds, hinīns, fentanils un alfentanils (nekombinēts sakvīnavīrs)	Lai gan specializēti pētījumi nav veikti, Invirase/ritonavīra lietošana vienlaikus ar zālēm, kas galvenokārt tiek metabolizētas ar CYP3A4 starpniecību, var paaugstināt šo zāļu koncentrāciju plazmā.	Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).
<u>Zāles kuņģa-zarnu trakta traucējumu novēršanai</u>		
Metoklopramīds	Nav zināms, vai zāles, kas samazina gastrointestinālā tranzīta laiku, var pazemināt sakvīnavīra koncentrāciju plazmā.	
Cisapriīds (sakvīnavīrs/ritonavīrs)	Lai gan nav veikti specifiski pētījumi, Invirase/ritonavīra vienlaicīga lietošana ar zālēm, ko galvenokārt metabolizē CYP3A4, var palielināt šo zāļu koncentrāciju plazmā.	Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).
Difemanils (sakvīnavīrs/ritonavīrs)		Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).
<u>Vazodilatatori (perifērie)</u>		
Vinkamīns i.v.		Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība: Eksperimentālos pētījumos ar dzīvniekiem nav konstatēta tieša vai netieša nelabvēlīga ietekme uz embriju vai augļa attīstību, grūtniecības gaitu un peri- un postnatālo attīstību. Klīniskā pieredze grūtniecēm ir nepietiekama. Grūtniecēm, kas saņēmušas sakvīnavīru kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem, reti novērotas iedzimtas anomālijas, iedzimti defekti un citi traucējumi (bez iedzimtām anomālijām). Tomēr pieejamie dati ir nepietiekami un neliecina par specifisku risku

nedzimušam bērnam. Sakvinavīru grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja iespējamais guvums attaisno iespējamo risku auglim (skatīt apakšpunktu 5.3).

Zīdīšanas periods: Nav pieejami dati laboratorijas dzīvniekiem vai cilvēkiem par sakvinavīra izdalīšanos ar mātes pienu. Sakvinavīra iespējamo nelabvēlīgo ietekmi uz zīdaini nevar novērtēt, un tādēļ pirms sakvinavīra lietošanas zīdīšana ir jāpārtrauc. Lai izvairītos no HIV pārmešanas, ar HIV inficētām sievietēm vispār nav ieteicams zīdīt bērnu.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Invirase var būt neliela ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ārstēšanas laikā ar Invirase ziņots par reiboni un nogurumu. Nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Visbiežāk ziņotās blakusparādības, kurām ir vismaz iespējama saistība ar ritonavīra un sakvinavīra kombinēto terapiju (t.i., nevēlamās blakusparādības) bija: slikta dūša, caureja, nespēks, vemšana, meteorisms un sāpes vēderā.

Lai uzzinātu vairāk ieteikumu par devas pielāgošanu un informāciju par ar zāļu lietošanu saistītām ritonavīra un citu ar sakvinavīru kombinācijā lietoto zāļu blakusparādībām, ārstam jāskatās katra šā līdzekļa zāļu apraksts.

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Sakvinavīra un ritonavīra kombinētās terapijas klīniskajos pētījumos novērotās nevēlamās blakusparādības

No diviem pētījumiem, kuros 311 pacientiem vērtēja sakvinavīra mīksto kapsulu (1000 mg divreiz dienā) drošību, lietojot kombinācijā ar mazu ritonavīra devu (100 mg divreiz dienā) vismaz 48 nedēļas, pieejams ierobežots daudzums datu. 2. tabulā ir apkopotas blakusparādības, kas radās šajos divos pivotālajos pētījumos. Sarakstā ir iekļautas arī nozīmīgas laboratorisko rādītāju novirzes, kas novērotas, lietojot sakvinavīra mīkstās kapsulas kombinācijā ar ritonavīru (48 nedēļas).

2. tabula: Blakusparādību un nozīmīgu laboratorisko noviržu sastopamība MaxCmin1 un MaxCmin2 pētījumos (ļoti bieži ($\geq 10\%$); bieži ($\geq 1\%$ un $< 10\%$))

Orgānu sistēma Reakcijas sastopamības biežums	Blakusparādības
3. un 4. pakāpe	Visas pakāpes
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i> Bieži	Anēmija
Imūnās sistēmas traucējumi Bieži	Paaugstināta jutība
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i> Bieži	Cukura diabēts, anoreksija, palielināta ēstgriba
<i>Psihiskie traucējumi</i> Bieži	Samazināta dzimumtieksme, miega traucējumi
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i> Bieži	Parestēzijas, perifēra neiropātija, reibonis, garšas traucējumi, galvassāpes

Orgānu sistēma	Blakusparādības	
Reakcijas sastopamības biežums		
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>		
Bieži		Elpas trūkums
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>		
Ļoti bieži		Caureja, slikta dūša
Bieži	Caureja, slikta dūša, vemšana	Vemšana, vēdera uzpūšanās, vēdersāpes, sāpes vēdera augšdaļā, aizcietējums, sausa mute, dispepsija, atraugas, meteorisms, sausas lūpas, šķidri izkārnījumi
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>		
Bieži	Iegūta lipodistrofija	Iegūta lipodistrofija, alopecija, sausa āda, ekzēma, lipoatrofija, nieze, izsitumi
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>		
Bieži		Muskuļu krampji
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>		
Bieži	Nogurums	Nespēks, nogurums, palielināts taukumu daudzums, savārgums
<i>Izmeklējumi</i>		
Ļoti bieži		Palielināts alanīna aminotransferāzes līmenis, palielināts aspartāta aminotransferāzes līmenis, palielināts holesterīna līmenis asinīs, palielināts triglicerīdu līmenis asinīs, palielināts zema blīvuma lipoproteīnu līmenis, samazināts trombocītu skaits
Bieži		Palielināts amilāzes līmenis asinīs, palielināts bilirubīna līmenis asinīs, palielināts kreatinīna līmenis asinīs, samazināts hemoglobīna līmenis, samazināts limfocītu skaits, samazināts balto asinsšūnu skaits

Pēcreģistrācijas pieredze par sakvīnavīra lietošanu

Tālāk apkopotas būtiskas un mazāk būtiskas blakusparādības no pēcreģistrācijas spontāniem ziņojumiem (kad sakvīnavīru lietoja kā vienīgo proteāzes inhibitoru vai kombinācijā ar ritonavīru), kas nav minētas iepriekš 4.8 apakšpunktā un kam nevar izslēgt cēlonisku sakarību ar sakvīnavīra lietošanu.

Tā kā šie dati ir no spontānās ziņošanas sistēmas, šo nevēlamo blakusparādību biežums nav zināms.

- Imūnās sistēmas traucējumi: paaugstināta jutība.
- Vielmaiņas un uztures traucējumi:
 - Cukura diabēts vai hiperglikēmija, dažreiz ar ketoacidozi (skatīt apakšpunktu 4.4).
 - Lipodistrofija: kombinēta pretretrovīrusu terapija ir saistīta ar organisma tauku pārsadali (lipodistrofiju) HIV inficētiem pacientiem, ietverot perifēro un sejas zemādas tauku zudumu, palielinātu intraabdominālo un viscerālo tauku daudzumu, krūšu hipertrofiju un tauku uzkrāšanos kakla mugurpusē (bifeļa kupris).
 - Kombinēta pretretrovīrusu terapija ir saistīta ar tādām metaboliskām patoloģijām kā hipertrigliceridēmija, hiperholesterinēmija, insulīna rezistence, hiperglikēmija un hiperlaktātēmija (skatīt apakšpunktu 4.4).

- Nervu sistēmas traucējumi: miegainība, krampji.
- Asinsvadu sistēmas traucējumi: saņemti ziņojumi par pastiprinātu asiņošanu, tostarp spontānām ādas hematomām un hemartrozēm A un B tipa hemofilijas slimniekiem, kas ārstēti ar proteāzes inhibitoriem (skatīt apakšpunktu 4.4).
- Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi: hepatīts.
- Skeleta-muskuļu, saistaudu un kaulu sistēmas bojājumi: lietojot proteāzes inhibitorus, īpaši kombinācijā ar nukleozīdu analogiem, ziņots par palielinātu KFK līmeni, mialģiju, miozītu un rabdomiolīzi. Ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV-slimību vai pakļautiem ilgstošai kombinētas pretretrovīrusu terapijas ietekmei (CART). Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt apakšpunktu 4.4).
- Nieru un urīnizvades sistēmastraucējumi: nieru darbības traucējumi.
- HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu kombinētas pretretrovīrusu terapijas (KPRT) sākšanas brīdī iespējama iekaisuma reakcija uz asimptomātiskām vai atlieku oportūnistiskām infekcijām (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.9 Pārdozēšana

Ir maz pieredzes par sakvinavīra pārdozēšanu. Ja viena paša sakvinavīra akūta vai hroniska pārdozēšana neradīja lielas komplikācijas, tad kombinācijā ar citiem proteāzes inhibitoriem novēroti šādi pārdozēšanas simptomi un pazīmes: vispārējs vājums, nogurums, caureja, slikta dūša, vemšana, matu izkrišana, sausums mutē, hiponatriēmija, ķermeņa masas samazināšanās un ortostatiska hipotensija. Sakvinavīra pārdozēšanai nav specifiska antidota. Sakvinavīra pārdozēšanas ārstēšanai jāietver vispārēji atbalstoši pasākumi, arī vitālas funkcijas un EKG kontrole un pacientu klīniskā stāvokļa novērošana. Ja tas indicēts, jāveic turpmākas uzsūkšanās novēršana. Tā kā sakvinavīrs stipri saistās ar olbaltumiem, maz ticams, ka ar dialīzes palīdzību varētu izvadīt nozīmīgu aktīvās vielas daudzumu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzeklis, ATĶ kods: J05A E01.

Darbības mehānisms: HIV proteāze ir svarīgs vīrusu enzīms, kas nepieciešams specifiskai vīrusa gag un gag-pol poliproteīnu šķelšanai. Sakvinavīrs selektīvi inhibē HIV proteāzi, tādējādi novēršot infekciozu nobriedušu vīrusu daļiņu veidošanos.

QT un PR intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā: Invirase/ritonavīra terapeitisko (1000/100 mg divas reizes dienā) un supratherapeitisko (1500/100 mg divas reizes dienā) devu ietekme uz QT intervālu tika vērtēta četrvirzienu krustota dubultmaskēta, ar placebo un aktīvo vielu (400 mg moksifloksacīna) kontrolētā pētījumā ar veseliem 18 - 55 gadus veciem vīriešu un sieviešu dzimuma brīvprātīgajiem (n = 59). Devu lietošanas 3. dienā tika veikti 20 stundas ilgi EKG mērījumi. 3. diena kā laika atskaites punkts tika izvēlēta tādēļ, ka iepriekš veiktā 14 dienas ilgā atkārtotu devu farmakokinētikas pētījuma laikā šajā dienā tika novērota visspēcīgākā farmakokinētiskā iedarbība. 3. dienā pēc terapeitisko un supratherapeitisko devu lietošanas vidējā C_{max} vērtība bija attiecīgi aptuveni 3 un 4 reizes lielāka par vidējo C_{max} vērtību, kas līdzsvara koncentrācijas apstākļos novērota pēc terapeitisko devu lietošanas pacientiem ar HIV. 3. dienā augšējais vienusējais 95% ticamības intervāls maksimālajai vidējai pirmsdevas, pēc pētījuma sākuma standartizētai QTcS starpībai (pētījuma specifiskais, pēc sirdsdarbības ātruma standartizētais QT) starp aktīvās vielas un placebo lietotāju grupu abām Invirase un ritonavīra kombinācijas terapijas grupām bija > 10 ms (rezultātus

skatīt 3. tabulā). Lai gan Invirase/ritonavīra supratereitiskajai devai bija raksturīga lielāka ietekme uz QT intervālu nekā Invirase/ritonavīra terapeitiskajai devai, nav droši, ka abu devu gadījumā tika novērota maksimālā ietekme. Terapeitiskās un supratereitiskās devas grupās attiecīgi 11% un 18% pacientu QTcS bija starp 450 un 480 ms. Pētījuma laikā netika novērota ne QT intervāla pagarināšanās > 500 ms, ne *torsades de pointes* (skatīt arī apakšpunktu 4.4).

3. tabula. Veselu brīvprātīgo maksimālā vidējā QTcSas[†] (ms) pētījuma 3. dienā terapeitiskās Invirase/ritonavīra devas, supratereitiskās Invirase/ritonavīra devas un aktīvās kontroles moksifloksacīna grupā

Terapijas grupa	Laiks pēc devas	Vidējais QTcSas	Standartklūda	QTcSas augšējais 95%TI
Invirase/ritonavīrs pa 1000/100 mg divas reizes dienā	12 stundas	18,86	1,91	22,01
Invirase/ritonavīrs pa 1500/100 mg divas reizes dienā	20 stundas	30,22	1,91	33,36
Moksifloksacīns [^]	4 stundas	12,18	1,93	15,36

[†] Pirmsdevas, pēc pētījuma sākuma koriģētā QTcS atvasinātā starpība starp aktīvās terapijas un placebo grupu

[^] 400 mg tika lietoti tikai pētījuma 3. dienā

Piezīme: QTcS šajā pētījumā bija QT/RR^{0,319} vīriešiem un QT/RR^{0,337} sievietēm, kas līdzinās *Fridericia* korekcijai (QTcF=QT/RR^{0,333}).

Šajā pētījumā 3. dienā tika novērots arī PR intervāla palielinājums > 200 ms 40% un 47% pētījuma dalībnieku, kas Invirase/ritonavīru lietoja attiecīgi pa 1000/100 mg divas reizes dienā un 1500/100 mg divas reizes dienā. PR intervāla palielinājums > 200 ms radās trīs (3%) pētījuma dalībnieku aktīvās kontroles moksifloksacīna grupā un 5% placebo lietotāju. Maksimālā vidējā PR intervāla pārmaiņa, salīdzinot ar tā vērtību pirms devas lietošanas pētījuma sākumā, bija 25 ms un 34 ms attiecīgi abās Invirase un ritonavīra kombinācijas grupās – pa 1000/100 mg divas reizes dienā un pa 1500/100 mg divas reizes dienā (skatīt arī apakšpunktu 4.4).

Ģīboņu/stāvokļa pirms ģīboņa sastopamība bija lielāka par paredzēto un biežāk tika novērota sakvinavīra terapijas laikā (11 no 13 pacientiem). Šī pētījuma, kurā piedalījās veseli brīvprātīgie, atrades par Invirase/ritonavīra lietošanu ar HIV inficētiem pacientiem klīniskā nozīme nav skaidra, bet jāizvairās no Invirase/ritonavīra devu, kas pārsniedz 1000/100 mg divreiz dienā lietošanas.

Pretvīrusu darbība in vitro: Sakvinavīrs demonstrē pretvīrusu darbību pret virkni HIV-1 laboratorijas celmu un klīnisku izolātu ar tipiskiem EC₅₀ un EC₉₀ lielumiem attiecīgi 1 – 10 nM un 5 – 50 nM robežās, bez redzamas atšķirības starp B apakštīpu un ne-B veidu. Atbilstošam serumam (50% cilvēka serums) pielāgota EC₅₀ ir 25 – 250 nM robežās. HIV-2 klīniski izolāti demonstrē EC₅₀ vērtības 0,3 – 2,4 nM robežās.

Rezistence

Pretvīrusu aktivitāte atbilstoši sākotnējam genotipam un fenotipam:

Genotipiskas un fenotipiskas klīniskas izlases, kas paredz ar sakvinavīru kopā lietota ritonavīra klīnisku efektivitāti, ir iegūtas no RESIST 1 un 2 klīniskiem pētījumu retrospektīvām analizēm un lielas slimnīcu grupas analizēm (*Marcelin et al 2007*).

Sākotnējais sakvinavīra fenotips (jutības pārmaiņas attiecībā uz atsauci, PhenoSense Assay) bija viroloģiska iznākuma prognostisks faktors. Pirmoreiz tika novērots, ka viroloģiska atbildes reakcija samazinās, kad kopējā nobīde pārsniedza 2,3 reizes; bet viroloģiska uzlabošanās netika novērota, ja kopējā nobīde pārsniedza 12 reizes.

Marcelin et al (2007) identificēja deviņus proteāzes kodonus (L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M), kas bija saistīti ar samazinātu viroloģisku atbildes reakciju pret sakvinavīru/ritonavīru (1000/100 mg divreiz dienā) 138 ar sakvinavīru neārstētiem pacientiem. 3 vai vairāk mutāciju klātbūtne bija saistīta ar samazinātu atbildes reakciju pret sakvinavīru/ritonavīru. Saistība starp šo ar rezistenci pret sakvinavīru saistīto mutāciju skaitu un viroloģisku atbildes reakciju tika apstiprināta neatkarīgā klīniskā pētījumā (RESIST 1 un 2), kurā bija iekļauta vairāk ārstēta pacientu grupa, no kuriem 54% iepriekš bija saņēmuši sakvinavīru ($p=0,0133$, skatīt 4. tabulu). Mutācija G48V, kas iepriekš bija identificēta *in vitro* kā sakvinavīra signatūras mutācija, sākotnēji tika konstatēta vīrusiem no trim pacientiem, un nevienam no viņiem nenovēroja atbildes reakciju uz ārstēšanu.

4. tabula. Viroloģiska atbildes reakcija pret sakvinavīru/ritonavīru, kas stratificēta atbilstoši sākotnējam ar rezistenci pret sakvinavīru saistīto mutāciju skaitam

Ar sakvinavīru saistītu rezistences mutāciju skaits sākumā*	Marcelin et al (2007) ar SQV neārstēti pacienti		RESIST 1 & 2 ar SQV neārstēti/ārstēti pacienti	
	N=138	Sākotnējā HIV-1 RNS līmeņa plazmā pārmaiņas 12. – 20. nedēļā	N=114	Sākotnējā HIV-1 RNS līmeņa plazmā pārmaiņas 4. nedēļā
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

* Sakvinavīra mutāciju skalas mutācijas: L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M

Klīniski rezultāti pētījumos, kuros piedalās neārstēti un ārstēti pacienti

MaxCmin1 pētījumā vairāk nekā 300 indivīdiem (gan iepriekš neārstētiem, gan ārstētiem ar proteāzes inhibitoriem pacientiem) tika pētīta drošība un efektivitāte, lietojot 1000 mg sakvinavīra mīksto kapsulu un 100 mg ritonavīra divas reizes dienā kombinācijā ar diviem NRTI/nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NNRTI), salīdzinot ar 800 mg indinavīra un 100 mg ritonavīra lietošanu divas reizes dienā kombinācijā ar diviem NRTI/NNRTI. Sakvinavīra un ritonavīra kombinācijai bija lielāka virusoloģiskā aktivitāte, salīdzinot ar indinavīra un ritonavīra grupu, ja izslēgšana no ordinētās terapijas grupas tika uzskatīta par virusoloģisku neveiksmi.

MaxCmin2 pētījumā 324 indivīdiem (gan iepriekš neārstētiem, gan ārstētiem ar proteāzes inhibitoriem pacientiem) tika pētīta drošība un efektivitāte, lietojot 1000 mg sakvinavīra mīksto kapsulu un 100 mg ritonavīra divas reizes dienā kombinācijā ar diviem NRTI/NNRTI, salīdzinot ar 400 mg lopinavīra un 100 mg ritonavīra lietošanu divas reizes dienā kombinācijā ar diviem NRTI/NNRTI. Lopinavīra/ritonavīra grupā neviens indivīds nebija lietojis lopinavīru pirms nejausinātās iekļaušanas pētījumā, turpretim sakvinavīra/ritonavīra grupā 16 indivīdi iepriekš bija lietojuši sakvinavīru.

5. tabula: Pacientu demogrāfiskie raksturlielumi MaxCmin1 un MaxCmin2[†]

	MaxCmin1		MaxCmin2	
	SQV/r N=148	IDV/r N=158	SQV/r N=161	LPV/r N=163
Dzimums Vīrietis	82 %	74 %	81 %	76 %
Rase (Baltā/Melnā/Āzijas) %	86/9/1	82/12/4	75/19/1	74/19/2
Vidējais vecums gados	39	40	40	40
CDC C kategorija (%)	32 %	28 %	32 %	31 %
Iepriekš pretretrovīrusu terapiju nesaņēmuši (%)	28 %	22 %	31 %	34 %
PI nesaņēmuši (%)	41 %	38 %	48 %	48 %
Vidēji sākuma HIV-1 RNS, log ₁₀ kopijas/ml (IQR)	4,0 (1,7-5,1)	3,9 (1,7-5,2)	4,4 (3,1-5,1)	4,6 (3,5-5,3)
Vidējais sākuma CD4 ⁺ šūnu skaits, šūnas/mm ³ (IQR)	272 (135-420)	280 (139-453)	241 (86-400)	239 (95-420)

[†] dati no klīniskā pētījuma ziņojuma

6. tabula: Iznākums 48. nedēļā MaxCmin1 un MaxCmin2[†]

Iznākumi	MaxCmin1		MaxCmin2	
	SQV/r	IDV/r	SQV/r	LPV/r
Sākta nozīmētā ārstēšana, n (%)	148 (94 %)	158 (99 %)	161 (94 %)	163 (98 %)
Pārtraukta nozīmētā ārstēšana, n (%)	40 (27 %)	64 (41 %)	48 (30 %)	23 (14 %)
Viroloģiska neveiksme ITT*#	36/148 (24 %)	41/158 (26 %)	53/161 (33 %)	29/163 (18 %)
	P=0,76		P=0,002	
Proporcija ar VS < 50 kopijas/ml 48. nedēļā, ITT/e [#]	97/144 (67 %)	106/154 (69 %)	90/158 (57 %)	106/162 (65 %)
	P > 0,05 [‡]		P=0,12	
Proporcija ar VS < 50 kopijas /ml 48. nedēļā, Saņem ārstēšanu	82/104 (79 %)	73/93 (78 %)	84/113 (74 %)	97/138 (70 %)
	P > 0,05 [‡]		P=0,48	
Vidējā CD4 šūnu skaita palielināšanās 48. nedēļā (šūnas/mm ³)	85	73	110	106

* Abiem pētījumiem: Pacientiem, kas iekļauti pētījumā ar VS < 200 kopijas/ml, VF definēta kā ≥ 200 kopijas/ml. MaxCmin1: Tiem, kas iekļauti pētījumā ar VS ≥ 200 kopijas/ml, VF definēta kā jebkura palielināšanās $\geq 0,5$ logs un/vai VS $\geq 50\ 000$ kopijas/ml 4. nedēļā, ≥ 5000 kopijas/ml 12. nedēļā vai ≥ 200 kopijas/ml 24. nedēļā, vai vēlāk. MaxCmin2: jebkura palielināšanās $\geq 0,5$ log specifiskā apmeklījumā; $\leq 0,5$ log samazināšanās, ja VS ≥ 200 kopijas/ml 4. nedēļā; $\leq 1,0$ log samazināšanās, salīdzinot ar sākumu, ja VS ≥ 200 kopijas/ml 12. nedēļā; un VS ≥ 200 kopijas/ml 24. nedēļā.

ITT/e = nodoms ārstēt/ārstēts

[†] dati no klīniskā pētījuma ziņojuma

[‡] dati no MaxCmin1 publikācijas

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Sakvinavīru gandrīz pilnībā metabolizē CYP3A4. Ritonavīrs nomāc sakvinavīra metabolismu, tādējādi palielinot ("pabalstot") sakvinavīra līmeni plazmā.

Uzsūkšanās un bioloģiskā pieejamība pieaugušajiem: HIV inficētiem pacientiem Invirase kombinācijā ar ritonavīru pa 1000/100 mg divreiz dienā 24 stundu laikā rada sakvinavīra sistēmisku ietekmi, kas ir līdzīga tai, kāda sasniegta ar sakvinavīra mīkstajām kapsulām pa 1200 mg trīsreiz dienā, vai lielāka par to (skat. 7. tabulu). Ilgstošas ārstēšanas laikā sakvinavīra farmakokinētika ir stabila.

7. tabula: Sakvinavīra vidējais (% svārstību koeficients (SK)) AUC, C_{max} un C_{min} pacientiem pēc vairāku Invirase, sakvinavīra mīksto kapsulu, Invirase/ritonavīra un sakvinavīra mīksto kapsulu/ritonavīra devu lietošanas

Ārstēšana	N	AUC τ (ng·h/ml)	AUC ₀₋₂₄ [†] (ng·h/ml)	C _{max} (ng/ml)	C _{min} (ng/ml)
Invirase (cietā kapsula) 600 mg trīsreiz dienā	10	866 (62)	2,598	197 (75)	75 (82)
Sakvinavīra mīkstās kapsulas 1200 mg trīsreiz dienā	31	7,249 (85)	21,747	2,181 (74)	216 (84)
Invirase (tabletes) 1000 mg divreiz dienā + ritonavīrs 100 mg divreiz dienā* (tukšā dūšā)	22	10,320 (2,530-30,327)	20,640	1509 (355- 4,101)	313 (70- 1,725) ^{††}
Invirase (tabletes) 1000 mg divreiz dienā + ritonavīrs 100 mg divreiz dienā* (ēdienreize ar augstu tauku saturu)	22	34,926 (11,826-105,992)	69,852	5208 (1,536- 14,369)	1,179 (334- 5,176) ^{††}

τ = devu lietošanas starplaiks, t. i., 8 stundas, lietojot preparātu trīsreiz dienā, un 12 stundas, lietojot preparātu divreiz dienā.

C_{min} = dozēšanas starplaika beigās konstatētā koncentrācija plazmā.

* norādīti ģeometriski vidējie rezultāti (min – max)

[†] iegūts no lietošanas shēmas pa trīs vai divām reizēm dienā

^{††} C_{min} vērtības

8 veseliem brīvprātīgiem, kas saņēma vienreizēju 600 mg Invirase devu (3 x 200 mg cietās kapsulas) pēc sārtīgām brokastīm, absolūtā biopieejamība bija vidēji 4 % (SK 73 % robežās: 1 – 9 %). Domājams, ka mazo bioloģisko pieejamību izraisa vienlaikus nepilnīga uzsūkšanās un plašs pirmā loka metabolisms. Kuņģa pH līmenim pierādīta tikai neliela loma stipri palielinātai biopieejamībai, ko konstatē pēc lietošanas kopā ar ēdienu. Sakvinavīra absolūta biopieejamība pēc vienlaikus lietošanas ar ritonavīru cilvēkiem nav noskaidrota.

Kombinācijā ar ritonavīru Invirase cieto kapsulu un apvalkoto tablešu bioekvivalence ir pierādīta pēc ēšanas.

Iepriekš neārstētiem pacientiem terapija tiek uzskatīta par efektīvu, ja C_{min} ir apm. 50 ng/ml un AUC₀₋₂₄ ir apm. 20 000 ng·*h/ml. Iepriekš ārstētiem pacientiem terapija tiek uzskatīta par efektīvu, ja C_{min} ir apm. 100 ng/ml un AUC₀₋₂₄ ir apm. 20 000 ng·*h/ml.

In vitro pētījumos pierādīts, ka sakvinavīrs ir P–glikoproteīna (P–gp) substrāts.

Ēdiena ietekme: Šķērsgriezuma pētījumā ar 22 HIV inficētiem pacientiem, kas tika ārstēti ar Invirase/ritonavīru pa 1000 mg/100 mg divas reizes dienā un saņēma trīs secīgas devas tukšā dūšā vai pēc augstas kalorāžas maltītes ar augstu tauku saturu, daudz kalorijām (46 g tauku, 1091 kcal), sakvinavīra AUC₀₋₁₂ C_{max} un C_{min} vērtības tukšā dūšā bija par apmēram 70 % zemākas nekā pēc maltītes ar augstu tauku saturu. Visi pacienti, izņemot vienu, sasniedza sakvinavīra C_{min} virs

terapeitiskā sliekšņa (100 ng/ml) tukšā dušā. Nebija klīniski nozīmīgas ritonavīra farmakokinētisko īpašību atšķirības to lietojot tukšā dušā vai pēc maltītes, bet ritonavīra C_{min} (vidējais ģeometriskais lielums 245 pret 348 ng/ml) bija zemāks tukšā dušā, salīdzinot ar lietošanu kopā ar ēdienu. Invirase/ritonavīrs jālieto ēdienreizes laikā vai pēc tās.

Izplatība pieaugušajiem: Sakvinavīrs plaši izplatās audos. Vidējais līdzsvara sadales tilpums pēc 12 mg sakvinavīra intravenozas ievades bija 700 l (SK 39 %). Pierādīts, ka aptuveni 97 % sakvinavīra saistās ar plazmas olbaltumiem līdz 30 µg/ml. Diviem pacientiem, kas saņēma 600 mg Invirase trīsreiz dienā, sakvinavīra koncentrācija cerebrospinālajā šķidrumā bija neliela, salīdzinot ar koncentrāciju atbilstošos plazmas paraugos.

Metabolisms un eliminācija pieaugušajiem: In vitro pētījumos, izmantojot cilvēka aknu mikrosomas, pierādīts, ka sakvinavīra metabolismu nodrošina citohroms P450 ar specifisku izoenzīmu CYP3A4, kas veic vairāk nekā 90 % metabolisma aknās. Ņemot vērā in vitro pētījumu rezultātus, sakvinavīrs tiek ātri metabolizēts par mono-un dihidroksilētiem neaktīviem savienojumiem. Masas līdzsvara pētījumā, izmantojot 600 mg 14C-sakvinavīra (n = 8), 4 dienas pēc devas ieņemšanas izkārnījumos un urīnā konstatēja attiecīgi 88 % un 1 % perorāli lietotās radioaktivitātes. Papildus tam četriem indivīdiem, kam tika intravenozi ievadīti 10,5 mg 14C-sakvinavīra, 4 dienas pēc devas ievadīšanas izkārnījumos un urīnā konstatēja attiecīgi 81 % un 3 % intravenozi lietotās radioaktivitātes. 13 % sakvinavīra pēc perorālas lietošanas plazmā cirkulēja nemainītā veidā, atlikusī daļa - metabolītu veidā. Pēc intravenozas ievades 66 % sakvinavīra cirkulēja nemainītā veidā un atlikusī daļa - metabolītu veidā, kas liecina, ka sakvinavīrs tiek pakļauts plašam pirmā loka metabolismam. In vitro eksperimentos pierādīja, ka sakvinavīra metabolisms aknās kļūst piesātināts par 2 µg/ml lielākā koncentrācijā.

Sakvinavīra sistēmiskais klīrens bija augsts - 1,14 l/h/kg (SK 12 %), kas ir nedaudz lielāks par plazmas plūsmu aknās un nemainīgs pēc 6 mg, 36 mg un 72 mg intravenozas ievades, sakvinavīra vidējais saglabāšanās laiks bija 7 stundas (n = 8).

Īpašas pacientu grupas

Dzimuma ietekme pēc ārstēšanas ar Invirase/ritonavīru: Atšķirības starp dzimumiem novēroja sievietēm, kam konstatēja augstāku sakvinavīra ietekmi nekā vīriešiem (AUC vidēji 56 % augstāka un C_{max} vidēji 26 % augstāka) bioekvivalences pētījumā, salīdzinot Invirase 500 mg apvalkotās tabletes ar Invirase 200 mg cietajām kapsulām kombinācijā ar ritonavīru. Neieguva pierādījumus, lai ar vecumu un ķermeņa masu izskaidrotu atšķirības starp dzimumiem šajā pētījumā. Lietojot apstiprinātās dozēšanas shēmas, nekonstatēja klīniski nozīmīgas drošības īpašību un efektivitātes atšķirības starp vīriešiem un sievietēm.

Pacienti, kam ir aknu funkciju traucējumi: Aknu funkciju pavājināšanās efekts tika pētīts saquinavir/ritonavir nepārtauktā farmakokinētikas režīmā (lietojot 1000 mg/100 mg divas reizes dienā 14 dienas) 7 HIV-inficētiem pacientiem, kam bija vidēji smagi aknu funkciju traucējumi (Child Pugh B skalā no 7 līdz 9 punktiem). Pētījumā tika iekļauta arī kontroles grupa - 7 HIV-inficēti pacienti, kuri bija atbilstoša vecuma, dzimuma, ar tādu pašu svaru un tabakas lietošanas ieradumiem, kam aknu funkcijas bija normālas. HIV-inficētiem pacientiem, kam bija vidēji smagi aknu funkciju traucējumi saquinavir AUC_{0-12} un C_{max} vidējā aritmētiskā vērtība (iekavās izmaiņu % koeficients) attiecīgi bija 24,3 (102%) µg·hr/ml un 3.6 (83%) µg/ml. Atbilstoši šie mērījumi kontroles grupā bija 28,5 (71%) µg·hr/ml un 4.3 (68%) µg/ml. Vidējā ģeometriskā attiecība (pacientu, kam ir aknu funkciju traucējumi, farmakokinētisko rādītāju attiecība pret pacientiem, kam aknu funkcijas ir normālas) (90% ticamības intervāls) bija 0,7 (0,3 līdz 1,6) abiem rādītājiem AUC_{0-12} and C_{max} , kas ierosina farmakokinētiskās iedarbības samazināšanos apmēram par 30% pacientiem, kam bija vidēji smagi aknu funkciju traucējumi. Rezultātus pamato kopējā ar proteīniem saistītās un nesaistītās vielas koncentrācija līdzsvara apstākļos nav vērtēta. Pamatojoties uz ierobežotiem datiem, šķiet, ka pacientiem ar vidēji smagiem aknu funkciju traucējumiem devas korekcija nav nepieciešama. Tā kā šajā populācijā ir lielākas individuālās iedarbības atšķirības, ieteicams rūpīgi kontrolēt lietošanas drošību (tostarp arī sirds aritmijas pazīmes) un viroloģisko atbildreakciju (skatīt apakšpunktus 4.2 un 4.4).

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Akūtā un hroniskā toksicitāte: Perorālos akūtās un hroniskās toksicitātes pētījumos ar pelēm, žurkām, suņiem un mērkaķiem sakvinavīra panesamība bija laba.

Mutaģenēze: Mutagenitātes un genotoksicitātes pētījumos (atbilstoši) ar un bez metaboliskas aktivācijas pierādīts, ka sakvinavīram nepiemīt mutagēna iedarbība *in vitro* ne baktēriju (Eimsa testā), ne zīdītāju šūnās (Ķīnas kāmjū plaušu V79/HPRT testā). Sakvinavīrs neierosina hromosomu bojājumu *in vivo* peles kodoliņu testā vai *in vitro* cilvēka perifēro asiņu limfocītos, kā arī neierosina primāru DNS bojājumu *in vitro* neplānotas DNS sintēzes testā.

Kancerogēnēze: Pēc sakvinavīra mesilāta lietošanas 96-104 nedēļas žurkām un pelēm kancerogēnisku iedarbību nekonstatēja. Žurkām (maksimālā deva 1000 mg/kg dienā) un pelēm (maksimālā deva 2500 mg/kg dienā) preparāta līmenis plazmā bija mazāks nekā paredzamais preparāta līmenis plazmā cilvēkam, lietojot ar ritonavīru papildināta Invirase ieteikto klīnisko devu.

Reproduktīvā toksicitāte: Ja preparāta līmenis plazmā bija mazāks nekā cilvēkam, lietojot ieteikto ar ritonavīru papildināta Invirase klīnisko devu, auglība, perinatālā un postnatālā attīstība žurkām un trušiem netika ietekmētas un nenovēroja arī embriotoksisku/teratogēnu ietekmi. Izplatības pētījumos šīm sugām konstatēja, ka sakvinavīrs placentāro barjeru šķērso nelielā daudzumā (< 5 % no koncentrācijas mātes plazmā).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:
mikrokristāliska celuloze,
kroskarmelozes nātrija sāls,
povidons,
laktoze (monohidrāts),
magnija stearāts.

Tabletes apvalks:
hipromeloze,
titāna dioksīds (E 171),
talks,
glicerīna triacetāts,
dzeltenais un sarkanais dzelzs oksīds (E 172).

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Plastmasas pudeles (ABPE) pa 120 tabletēm.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/96/026/002

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1996. gada 04. oktobris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 04. oktobris

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu/>.