

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

INVIRASE 200 mg cietās kapsulas.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena kapsula satur 200 mg sakvinavīra (*Saquinavir*) sakvinavīra mesilāta veidā.

Palīgviela ar zināmu iedarbību: satur bezūdens laktozi: 63,3 mg.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Gaiši brūnas un zaļas, necaurspīdīgas cietās kapsulas ar marķējumu "ROCHE" un kodu "0245" uz katras kapsulas apvalka puses.

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 4.2. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Kombinācijā ar ritonavīru

Invirase ieteicamā deva ir 1000 mg (5 x 200 mg kapsulas) divas reizes dienā vienlaikus ar 100 mg ritonavīra divas reizes dienā kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem. Sākot ārstēt pacientus, kas Invirase/ritonavīru agrāk nav saņēmuši, ieteicamā Invirase sākumdeva ir 500 mg (pa vienai 500 mg apvalkotajai tabletei) divas reizes dienā kopā ar 100 mg ritonavīra divas reizes dienā, pirmās septiņas dienas lietojot kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem (skatīt INVIRASE 500 mg apvalkoto tablešu zāļu aprakstu). Pēc septiņām dienām ieteicamā Invirase deva ir pa 1000 mg divas reizes dienā kopā ar 100 mg ritonavīra divas reizes dienā, lietojot kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem. Pacientiem, kas bez organisma attīrīšanas perioda nekavējoties pāriet no ārstēšanas ar citu proteāzes inhibitoru, kas jālieto kopā ar ritonavīru, vai no shēmas uz ne-nukleozīdu tipa reversās transkriptāzes inhibitora bāzes, Invirase lietošana tomēr jāsāk un jāturpina ar ieteicamo standarta devu (pa 1000 mg divas reizes dienā) kopā ar 100 mg ritonavīra divas reizes dienā.

Invirase kapsulas jānorij nesakošļātas un vienlaikus ar ritonavīru ēšanas laikā vai pēc tam (skatīt 5.2. apakšpunktu).

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 4.4. apakšpunktu).

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 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Sakvinavīra, kas pastiprināts ar ritonavīru, lietošanas drošums un iedarbība ar HIV inficētiem pacientiem, kuri jaunāki par 2 gadiem, nav noskaidrota. Ieteikumus par devām 2 – ≤16 gadus veciem pediātriskiem pacientiem, kas būtu gan iedarbīgas, gan mazākas par tām, kas varētu būt saistītas ar QT un PR intervāla pagarināšanos, nevar sniegt.

Pieaugušie, vecāki par 60 gadiem

Pieredzes par Invirase lietošanu pieaugušajiem, kuri vecāki par 60 gadiem, ir maz.

4.3. Kontrindikācijas

Invirase kontrindicētiem pacientiem:

- ar paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu vai kādu no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām,
- ar dekompensētu aknu slimību (skatīt 4.4. apakšpunktu),
- **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 izviedes frakciju,**
- **ar simptomātisku aritmiju anamnēzē,**
- kas vienlaicīgi lieto kādas citas turpmāk minētās zāles, kas var mijiedarboties un potenciāli radīt dzīvību apdraudošas blaknes (skatīt 4.4., 4.5. un 4.8. apakšpunktu):
 - **zāles, kas pagarina QT un/vai PR intervālu (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu),**
 - iekšķīgi lietots midazolāms (par piesardzību, midazolāmu lietojot parenterāli, skatīt 4.5. apakšpunktu), triazolāms (iespējama ilgstoša vai pastiprināta sedācija, elpošanas nomākums),
 - simvastatīns, lovastatīns (palielināts miopātijas, tostarp rabdomiolīzes, 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 4.4., 4.5. un 4.8. apakšpunktu),
 - kvetiapīns (komas risks, skatīt 4.5. apakšpunktu).

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 4.2. apakšpunktu).

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

Sirds vadīšanas sistēmas un repolarizācijas traucējumi

Veseliem brīvprātīgajiem, kas saņēma Invirase kombinācijā ar ritonavīru, ir novērota no devas lieluma atkarīga QT un PR intervālu pagarināšanās (skatīt 5.1. apakšpunktu). **Tādēļ vienlaicīga Invirase un ritonavīra kombinācijas un citu zāļu, kas pagarina QT un/vai PR intervālu, lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).**

Tā kā sakvīnavīra koncentrācijas paaugstināšanās vēl vairāk pagarina QT un PR intervālu, pārsniegt ieteikto Invirase un ritonavīra kombinācijas devu nav atļauts. 2000 mg/100 mg lielu kombinētu Invirase/ritonavīra devu lietošana vienu reizi dienā attiecībā uz QT intervāla pagarināšanās risku nav pētīta, tādēļ tā nav ieteicama. Citas zāles, par kurām zināms, ka tās paaugstina Invirase/ritonavīra kombinācijas koncentrāciju plazmā, jālieto piesardzīgi.

Sievietes un gados vecāki pacienti var būt jutīgāki pret ar zāļu lietošanu saistīto ietekmi uz QT un/vai PR intervālu.

• **Klīniskā uzraudzība**

Jāapsver iespēja veikt elektrokardiogrammu uzreiz pēc ārstēšanas uzsākšanas un vēlāk novērošanas nolūkā, piemēram, pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto zāles, par kurām ir zināms, ka tās pastiprina sakvīnavīra iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja ir pazīmes vai simptomi, kas liecina par sirds aritmiju, nepieciešams pastāvīgs EKG monitorings. Invirase lietošana kombinācijā ar ritonavīru jāpārtrauc, ja konstatē aritmiju vai QT vai PR intervāla pagarināšanos.

Pacienti, kuriem tiek uzsākta terapija ar Invirase kombinācijā ar ritonavīru

- Visiem pacientiem pirms ārstēšanas uzsākšanas jāveic EKG: Invirase kombinācijā ar ritonavīru nedrīkst lietot pacientiem, kuriem QT intervāls ir >450 msec. Pacientiem, kuriem QT intervāls ir <450 msec, ieteicams veikt EKG ārstēšanas laikā.
- Iepriekš neārstētiem pacientiem, kuriem tiek sākota ārstēšana ar Invirase/ritonavīru devā 500/100 mg divas reizes dienā pirmajās 7 ārstēšanas dienās, pēc 7 dienām turpinot ārstēšanu ar Invirase 1000 mg divas reizes dienā un ritonavīru 100 mg divas reizes dienā, un kuriem sākotnējais QT intervāls ir <450 msec, ieteicams veikt EKG pēc aptuveni 10 dienas ilgas ārstēšanas.
- Pacientiem, kuriem tad vērojams QT intervāla pieaugums līdz >480 msec vai kuriem pirms ārstēšanas uzsākšanas konstatētā vērtība pieaugusi par >20 msec, Invirase lietošana kombinācijā ar ritonavīru jāpārtrauc.

Pacienti ar stabilu veselības stāvokli, kuri lieto Invirase kombinācijā ar ritonavīru un kuriem nepieciešams vienlaicīgi lietot zāles, kuras varētu pastiprināt sakvīnavīra iedarbību, vai pacienti, kuri saņem zāles, kuras varētu pastiprināt sakvīnavīra iedarbību un kuriem nepieciešama vienlaicīga Invirase lietošana kombinācijā ar ritonavīru, kad alternatīva terapija nav pieejama un ieguvums atsvēr risku

- Jāveic EKG pirms vienlaikus ārstēšanas uzsākšanas: pacientiem, kuriem QT intervāls ir >450 msec vienlaicīgu terapiju uzsākt nedrīkst (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Pacientiem, kuriem sākotnēji QT intervāls ir <450 msec, jāveic EKG ārstēšanas gaitā. Pacientiem, kuriem tad vērojams QT intervāla pieaugums līdz >480 msec vai kuriem konstatētā vērtība pēc vienlaicīgas terapijas uzsākšanas pieaugusi par >20 msec, ārstam jāpieņem no klīniskā aspekta labākais spriedums — vai nu pārtraukt Invirase lietošanu kombinācijā ar ritonavīru, vai vienlaicīgi lietoto terapiju, vai abas.

• **Svarīga informācija pacientiem**

Personām, kuras paraksta zāles, jāraugās, lai pacienti būtu pilnībā informēti par turpmāk sniegto informāciju par sirds vadīšanas sistēmas un repolarizācijas traucējumiem:

- Pacienti, kuriem tiek uzsākta terapija ar Invirase kombinācijā ar ritonavīru, jābrīdina par aritmijas rašanās risku, kas saistīts ar QT un PR intervāla pagarināšanos, un par nepieciešamību ziņot ārstam par jebkādam aizdomīgām pazīmēm vai simptomiem, kas varētu liecināt par aritmiju (piemēram, sirdsklauves, samaņas zudums, stāvoklis pirms samaņas zuduma).
- Ārstiem jāievāc ziņas par visiem gadījumiem ģimenes anamnēzē, kad nāve pēkšņi iestājusies gados jaunam cilvēkam, jo tas var liecināt par iedzimtu QT intervāla pagarinājumu.
- Pacienti jāinformē par to, cik svarīgi ir nepārsniegt ieteikto devu.
- Ikvienam pacientam (vai pacienta kopējam) jāatgādina izlasīt Invirase iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.

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 kontrindicēti pacientiem ar dekompensētu aknu slimību (skatīt 4.3. apakšpunktu). 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 4.2. un 5.2. apakšpunktu). 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.

Pediātriskā populācija: sakvinavīra, kas pastiprināts ar ritonavīru, lietošanas drošums un iedarbība ar HIV inficētiem pacientiem, kuri jaunāki par 2 gadiem, nav noskaidrota. Ieteikumus par devām ≥ 2 gadus veciem pediātriskiem pacientiem, kas būtu gan iedarbīgas, gan mazākas par tām, kas varētu būt saistītas ar QT un PR intervāla pagarināšanos, nevar sniegt. Tāpēc Invirase lietošana šajā populācijā nav ieteicama.

Pieaugušie, vecāki par 60 gadiem: pieredzes par Invirase lietošanu pieaugušajiem, kuri vecāki par 60 gadiem, ir maz. Gados vecākiem pacientiem vairāk iespējama zāļu ietekme uz QT un/vai PR intervālu.

Laktozes intolerance: Invirase 200 mg kapsulas 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 taukaidu pārsadali (lipodistrofiju). Patlaban nav zināmas šī procesa sekas ilgstošā laika periodā. Lipodistrofijas mehānisms nav pilnīgi zināms. Ir hipotēze par saistību starp viscerālu lipomatozi un PI un lipoatrofiju 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 4.8. apakšpunktu).

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 oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var izraisīt smagu klīnisko stāvokli vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti 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.

Ir saņemti ziņojumi par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība), kas notiek imūnsistēmas reaktivācijas apstākļos; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.

Mijiedarbība ar ritonavīru: Ieteicamā Invirase un ritonavīra deva ir 1000 mg Invirase un 100 mg ritonavīra divreiz dienā. Pierādīts, ka lietojot lielākas ritonavīra devas, ir palielināts blakusparādību biežums. Sakvinavīra un ritonavīra vienlaikus lietošana izraisīja 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 4.5. apakšpunktu). Tāpēc vienlaicīga sakvinavīra un tipranavīra kombinācijas lietošana, papildus lietojot mazu ritonavīra devu, nav ieteicama.

Mijiedarbība ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem: Invirase/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 4.5. apakšpunktu).

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

Glikortikoīdi: 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 4.5. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar efavirenu: pierādīts, ka sakvinavīra un ritonavīra kombinācija ar efavirenu ir saistīta ar palielinātu aknu toksicitātes risku; lietojot sakvinavīru un ritonavīru vienlaicīgi ar

efavirenzu, jānovēro aknu funkcijas. Pētījumos ar veselīgiem brīvprātīgiem vai ar HIV inficētiem pacientiem netika novērotas klīniski nozīmīgas sakvinavīra vai efavirenza koncentrācijas pārmaiņas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

Sakvinavīra monoterapijas pētījumos gūtie novērojumi var neatspoguļot iedarbību, kas novērota, lietojot sakvinavīra/ritonavīra terapiju. Turklāt ar sakvinavīra mīkstām kapsulām veikto zāļu mijiedarbības pētījumu rezultāti nevar atainot Invirase/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 veselīgiem brīvprātīgajiem ir konstatēta no devas lieluma atkarīga QT un PR intervāla pagarināšanās (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu), 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 4.4. apakšpunktu; informāciju par atsevišķām zālēm skatīt 1. tabulā).

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

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
<i>Antiretrovīrusu līdzekļi</i> <i>Nukleozīdu reversās transkripcijas inhibitori (NRTI)</i>		
- Zalcitabīns un/vai zidovudīns (sakvinavīrs/ritonavīrs)	- Pētījumi par farmakokinētisku mijiedarbību nav veikti. Mijiedarbība ar zalcitabīnu ir zema, 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 ↔	

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
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.
Nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI)		
- Delavirdīns (sakvinavīrs/ritonavīrs)	- Mijiedarbība ar Invirase/ritonavīru nav pētīta.	
- Delavirdīns (nekombinēts sakvinavīrs)	- 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.
Efavirens, 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 ↔ Efavirens ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
- Nevirapīns (sakvinavīrs/ritonavīrs)	- Mijiedarbība ar Invirase/ritonavīru nav pētīta.	
- Nevirapīns (nekombinēts sakvinavīrs)	- Sakvinavīra AUC ↓ 24 % Nevirapīna AUC ↔	-Devas pielāgošana nav nepieciešama.
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 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
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.

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
- 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.	
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 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
- 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.

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
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 5.2. apakšpunktu).	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.
<i>HIV saplūšanas inhibitori</i>		
Enfuvirtīds (sakvinavīrs/ritonavīrs, 1000/100 mg divas reizes dienā)	Sakvinavīrs ↔ Enfuvirtīds ↔ Klīniski nozīmīga mijiedarbība netika konstatēta.	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
<i>HIV CCR5 antagonists</i>		
Maraviroks 100 mg divas reizes dienā (sakvinavīrs/ritonavīrs, 1000/100 mg divas reizes dienā)	Maraviroka AUC_{12} ↑ 9,77 Maraviroka C_{\max} ↑ 4,78 Sakvinavīra/ritonavīra koncentrācija nav noteikta, ietekme nav paredzama.	Sakvinavīra/ritonavīra deva nav jāpielāgo. Maraviroka deva jāsamazina līdz 150 mg divas reizes dienā, vienlaikus nodrošinot uzraudzību.
<i>Citas zāles</i>		
<i>Alfa1-adrenoceptoru antagonists</i>		
Alfuzosīns	Paredzams, ka vienlaicīga alfuzosīna un sakvinavīra/ritonavīra lietošana var paaugstināt alfuzosīna koncentrāciju plazmā	Kombinācijā ar Invirase/ritonavīru kontrindicēts, jo var palielināties alfuzosīna koncentrācija, kas savukārt var izraisīt hipotensiju.

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
<i>Antiaritmiskie līdzekļi</i>		
Bepiridils Lidokaīns (sistēmiski lietojot) Hinidīns Hidrohinidīns (sakvinavīrs/ritonavīrs)	Lietojojot vienlaikus ar Invirase/ritonavīru, var būt paaugstināta bepiridila, sistēmiski lietota lidokaīna, hinidīna vai hidrohinidīna koncentrācija.	Kontrindicēti kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
Amiodarons, flekainīds, propafenons (sakvinavīrs/ritonavīrs)	Lietojojot vienlaikus ar Invirase/ritonavīru, var būt paaugstināta amiodarona, flekainīda vai propafenona koncentrācija.	Kombinācija ar sakvinavīru/ritonavīru kontrindicēta iespējami dzīvībai bīstamas kardiālas aritmijas dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).
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 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
Ibutilīds Sotalols (sakvinavīrs/ritonavīrs)		Kontrindicēti kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
<i>Antikoagulanti</i>		
Varfarīns (sakvinavīrs/ritonavīrs)	Var mainīties varfarīna koncentrācija.	Ieteicams kontrolēt INR (starptautisko normalizēto attiecību).
<i>Pretrampju līdzekļi</i>		
- 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.	

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
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 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
- Nefazodons (sakvinavīrs/ritonavīrs)	- Mijiedarbība ar sakvinavīru/ritonavīru nav novērtēta.	
- Nefazodons (nekombinēts sakvinavīrs)	- Nefazodons inhibē CYP3A4. Var būt paaugstināta sakvinavīra koncentrācija.	-Kombinācija nav ieteicama
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 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
Līdzekļi pret podagru		
Kolhicīns	Sakarā ar to, ka proteāzes inhibitori kavē P-gp un/vai CYP3A4, paredzams, ka vienlaicīga kolhicīna un sakvinavīra/ritonavīra lietošana var paaugstināt kolhicīna koncentrāciju plazmā.	Tā kā iespējama ar kolhicīna lietošanu saistīta toksicitāte (neiromuskulārs bojājumi, ieskaitot rabdmiolīzi) vienlaicīga tā lietošana ar sakvinavīru/ ritonavīru nav ieteicama, it īpaši pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu)
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 kombinētu vai nekombinētu sakvinavīru (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Mizolastīns (sakvinavīrs/ritonavīrs)		- Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
<i>Pretinfekcijas līdzekļi</i>		
-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 Cmax ↑ 187 % Klaritromicīna AUC ↑ 40 % Klaritromicīna Cmax ↑ 40 %	-Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
-Eritromicīns (sakvinavīrs/ritonavīrs)	-Mijiedarbība ar Invirase/ritonavīru nav pētīta.	-Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
-Eritromicīns, 250 mg četras reizes dienā (nekombinēts sakvinavīrs, 1200 mg trīs reizes dienā)	-Sakvinavīra AUC ↑ 99 % Sakvinavīra Cmax ↑ 106 %	-Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Fuzidīnskābe (sakvinavīrs/ritonavīrs)	- Nav pētīta. Fuzidīnskābes un Invirase/ritonavīra vienlaikus lietošana var palielināt plazmā gan fuzidīnskābes, gan sakvinavīra/ritonavīra koncentrāciju.	
- 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 Sparfloksacīns (sakvinavīrs/ritonavīrs)		-Kontrindicēti kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
<i>Pretsēnīšu līdzekļi</i>		
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.
- 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.	
<i>Antimikobakteriāli līdzekļi</i>		
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 %) veselīem brīvprātīgajiem radās smaga hepatocelulāra toksicitāte ar transamināžu līmeņa pieaugumu, pat > 20 reizi pārsniedzot normas robežu.	Rifampicīns kombinācijā ar Invirase/ritonavīru ir kontrindicēts (skatīt 4.3 apakšpunktu).
Rifabufīns, 150 mg vienu reizi 3 dienās (sakvinavīrs/ritonavīrs, 1000/100 mg divas reizes dienā) veselīem brīvprātīgiem	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↑) Rifabufīna aktīvās frakcijas* AUC ₀₋₇₂ ↑ 134% (90% TI 109%-162%) Rifabufīna aktīvās frakcijas* C _{max} ↑ 130% (90% TI 98%-167%) Rifabufīna AUC ₀₋₇₂ ↑ 53% (90% TI 36%-73%) Rifabufīna C _{max} ↑ 86% (90% TI 57%-119%) * Rifabufīna + 25-O-dezacetilrifabufīna metabolīta summa	Lai novērstu iespējamu rifabufīna rezistences attīstību pacientiem ar vienlaikus TB un HIV infekciju, ieteicamā rifabufīna deva ir 150 mg katru otro dienu vai trīs reizes nedēļā, nemainot sakvinavīra/ritonavīra devu (1000/100 mg divas reizes dienā) Sakarā ar paredzamu rifabufīna iedarbības pastiprināšanos, ieteicams kontrolēt neitropēniju un aknu enzīmu līmeni.

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
Antipsihotiskie līdzekļi		
Kvetiapīns	Tā kā sakvinavīrs/ritonavīrs inhibē CYP3A, kvetiapīna koncentrācija var paaugstināties.	Invirase un kvetiapīna vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta, jo tās rezultātā var pastiprināties ar kvetiapīnu saistītā toksicitāte. Paaugstināta kvetiapīna koncentrācija plazmā var izraisīt komu.
Benzodiazepīni		
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 4.3 apakšpunktu). 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)	Lietojot 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)	Lietojot 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 4.3. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
<i>Kalcija kanālu blokatori</i>		
Felodipīns, nifedipīns, nikardipīns, diltiazems, nimodipīns, verapamils, amlodipīns, nizoldipīns, isradipīns (sakvinavīrs/ritonavīrs)	Lietojot vienlaikus ar Invirase/ritonavīru, var būt paaugstināta šo zāļu koncentrācija.	Jāievēro piesardzība un ieteicams pacientu klīniskais monitorings.
<i>Kortikosteroīdi</i>		
- Deksametazons (sakvinavīrs/ritonavīrs)	- Mijiedarbība ar Invirase/ritonavīru nav pētīta.	
- Deksametazons (nekombinēts sakvinavīrs)	- Deksametazons inducē CYP3A4 un var pazemināt sakvinavīra koncentrāciju.	- Jālieto piesardzīgi. Pacientiem, kuri lieto deksametazonu, iespējama samazināta sakvinavīra iedarbība.
Flutikazona propionāts 50 mkg četras reizes 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 iespējams ieguvums no terapijas neatsver sistēmisko kortikosteroīdu efektu risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). 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.
<i>Endotelīna receptoru antagonisti</i>		
Bosentāns	Nav pētīts. Vienlaicīga bosentāna un sakvinavīra/ritonavīra lietošana var palielināt bosentāna koncentrāciju plazmā un samazināt sakvinavīra/ritonavīra koncentrāciju plazmā.	Var būt nepieciešama bosentāna devas pielāgošana Kad bosentāns ordinēts vienlaikus ar sakvinavīru/ritonavīru, jākontrolē, kā pacients panes bosentānu. Ieteicams kontrolēt arī pacienta HIV ārstēšanas efektivitāti.

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
<i>Zāles, kas ir P-glikoproteīna substrāti</i>		
<i>Uzpirkstītes glikozīdi</i>		
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.
<i>Histamīna H₂ receptoru antagonisti</i>		
- Ranitidīns (sakvinavīrs/ritonavīrs)	- Mijiedarbība ar Invirase/ritonavīru nav pētīta.	
- Ranitidīns (nekombinēts sakvinavīrs)	- Sakvinavīra AUC ↑ 67 %	- Uzskata, ka šāds pieaugums nav klīniski nozīmīgs. Sakvinavīra devas pielāgošana netiek ieteikta.
<i>HMG CoA reduktāzes inhibitori</i>		
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 rābdomiolīzi. Šo zāļu lietošana kopā ar Invirase/ritonavīru ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
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 (muskulu vājums, sāpes muskuļos, paaugstināts kreatīnkināzes līmenis plazmā).
<i>Imūnsupresanti</i>		
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 zāļu terapeitiskais monitorings.

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
<i>Ilgstošas darbības beta2-adrenoreceptoru agonisti</i>		
Salmeterols	Paredzams, ka vienlaicīga salmeterola un sakvinavīra/ritonavīra lietošana var paaugstināt salmeterola koncentrāciju plazmā.	Kombinēta lietošana nav ieteicama, jo var palielināt ar salmeterola lietošanu saistīto kardiovaskulāro blakusparādību risku, tostarp QT intervāla pagarināšanos, paātrinātu sirdsdarbību un sinus tahikardiju.
<i>Narkotiski pretsūpju līdzekļi</i>		
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 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
<i>Neiroleptiski līdzekļi</i>		
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 4.3. apakšpunktu).
Klozapīns Haloperidols Mezoridazīns Fenotiazīni Sertindols Sultoprīds Tioridazīns Ziprazidons (sakvinavīrs/ritonavīrs)		Kontrindicēti kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
<i>Perorālie kontraceptīvie līdzekļi</i>		
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.
<i>5. tipa fosfodiesterāzes (PDE5) inhibitori</i>		
- Sildenafilis (sakvinavīrs/ritonavīrs)	- Mijiedarbība ar Invirase/ritonavīru nav pētīta.	

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
- Sildenafilis, 100 mg (vienas devas veidā) (nekombinēts sakvinavīrs, 1200 mg trīs reizes dienā)	- Sakvinavīrs Sildenafilila C_{max} ↑ 140 % Sildenafilila AUC ↑ 210 % - Sildenafilis ir CYP3A4 substrāts.	- Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
Vardenafils (sakvinavīrs/ritonavīrs)	Lietojot vienlaikus ar Invirase/ritonavīru, var būt paaugstināta vardenafila koncentrācija.	Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
Tadalafils (sakvinavīrs/ritonavīrs)	Lietojot vienlaikus ar Invirase/ritonavīru, var būt paaugstināta tadalafila koncentrācija.	Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
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 alkaloidi (piem., ergotamīns, dihidroergotamīns, ergonovīns un metilergonovīns) (sakvinavīrs/ritonavīrs)	Invirase/ritonavīrs var pastiprināt melnā rudzu grauda alkaloidu iedarbību un līdz ar to palielina akūtas melnā rudzu grauda toksicitātes iespējamību.	Invirase/ritonavīra un melnā rudzu grauda alkaloidu vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
- 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)	- Uzska, ka šāds pieaugums nav klīniski nozīmīgs. Devas pielāgošana nav nepieciešama.
- Ķiploku kapsulas (sakvinavīrs/ritonavīrs)	- Mijiedarbība ar Invirase/ritonavīru nav pētīta.	

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
- 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.	
- Asinszāle (nekombinēts sakvinavīrs)	- Vienlaikus lietojot augu valsts līdzekļus no asinszāles (<i>Hypericum perforatum</i>), iespējama pazemināta sakvinavīra 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, sakvinavīra koncentrāciju. Pārtraucot lietot asinszāli, sakvinavīra līmenis var paaugstināties, un var būt nepieciešama sakvinavīra devas pielāgošana. Asinszāles inducējošā darbība var turpināties vismaz 2 nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas.
<i>Cita iespējamā mijiedarbība</i> <i>Zāles, kas ir CYP3A4 substrāti</i>		
Piem., dapsons, dizopiramīds, hinīns, fentanils un alfentanils (nekombinēts sakvinavīrs)	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 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
<i>Zāles kuņģa-zarnu trakta traucējumu novēršanai</i>		
Metoklopramīds	Nav zināms, vai zāles, kas samazina gastrointestinālā tranzīta laiku, var pazemināt sakvinavīra koncentrāciju plazmā.	
Cisaprīds (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 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
Difemaniils (sakvinavīrs/ritonavīrs)		Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
Vazodilatatori (perifērie)		
Vinkamīns i.v.		Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

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 sakvinavīru 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 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti: Nav pieejami dati laboratorijas dzīvniekiem vai cilvēkiem par sakvinavīra izdalīšanos ar mātes pienu. Sakvinavīra iespējamo nelabvēlīgo ietekmi uz zīdaiņiem nevar novērtēt, un tādēļ pirms sakvinavīra lietošanas zīdīšana ir jāpārtrauc. Lai izvairītos no HIV pārnesanas, 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, nogurumu un redzes traucējumiem. Nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

a. Drošuma īpašību kopsavilkums

Pieejams ierobežots daudzums datu no diviem klīniskiem pētījumiem, kuros 311 pacientiem pētīja sakvinavīra mīksto kapsulu (1000 mg divreiz dienā) drošumu, lietojot kombinācijā ar mazu ritonavīra devu (100 mg divreiz dienā) vismaz 48 nedēļas.

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.

Vissmagākās aprakstītās blakusparādības (3. un 4. pakāpes) bija anēmija, cukura diabēts, caureja, slikta dūša, vemšana, iegūta lipodistrofija un nespēks.

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

b. Blakusparādību saraksts tabulas veidā

2. tabulā ir apkopotas blakusparādības, kas radās divos pivotālajos pētījumos, vismaz 48 nedēļas lietojot sakvinavīra mīkstās kapsulas (1000 mg divreiz dienās) kombinācijā ar mazu rītonavīra devu (100 mg divreiz dienā). Norādītas ir arī būtiskās un nebūtiskās blakusparādības, kas minētas pēcreģistrācijas spontānos ziņojumos, kurām nevar izslēgt cēlonisku saistību ar sakvinavīru.

Nevēlamās blakusparādības norādītas saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju. Sastopamības grupas saskaņā ar MedDRA klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

2. tabula: Blakusparādību un nozīmīgu laboratorisko noviržu sastopamība klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas laikā pieaugušiem pacientiem

Orgānu sistēma	Blakusparādības
Reakcijas sastopamības biežums	
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	
Ļoti bieži	Trombocītu skaita samazināšanās
Bieži	Anēmija, hemoglobīna līmeņa pazemināšanās, limfocītu skaita samazināšanās, leikocītu skaita samazināšanās
Retāk	Neitropēnija
<i>Acu bojājumi</i>	
Retāk	Redzes traucējumi
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	
Bieži	Paaugstināta jutība
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	
Ļoti bieži	Paaugstināts holesterīna līmenis asinīs, paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs
Bieži	Cukura diabēts, anoreksija, palielināta ēstgriba
Retāk	Samazināta ēstgriba
<i>Psihiskie traucējumi</i>	
Bieži	Samazināta dzimumtieksme, miega traucējumi
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
Bieži	Parestēzijas, perifēra neiropātija, reibonis, garšas sajūtas traucējumi, galvassāpes
Retāk	Miegainība, krampji
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	
Bieži	Dispnoja
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
Ļoti bieži	Caureja, slikta dūša
Bieži	Vemšana, vēdera uzpūšanās, vēdersāpes, sāpes vēdera augšdaļā, aizcietējums, sausa mute, dispepsija, atraugas, meteorisms, sausas lūpas, mīksti izkārnījumi
Retāk	Pankreatīts
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>	
Ļoti bieži	Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis, paaugstināts zema blīvuma lipoproteīnu līmenis

Orgānu sistēma	Blakusparādības
Reakcijas sastopamības biežums	
Bieži	Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, paaugstināts amilāzes līmenis asinīs
Retāk	Hepatīts, dzelte
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	
Bieži	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs
Retāk	Nieru darbības traucējumi
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
Bieži	Iegūta lipodistrofija, alopēcija, sausa āda, ekzēma, lipoatrofija, nieze, izsitumi
Retāk	Stīvensa-Džonsona sindroms, bullozs dermatīts
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	
Bieži	Muskuļu spazmas
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	
Bieži	Astēnija, nespēks, palielināts taukaudu daudzums, vājums
Retāk	Ģīlotādu čūlas

c. Atsevišķu blakusparādību apraksts

Pacientiem, kuri saņem proteāzes inhibitorus, ziņots par cukura diabētu vai hiperglikēmiju, dažreiz ar ketoacidozi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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 4.4. apakšpunktu).

Saņemti ziņojumi par pastiprinātu asiņošanu, tostarp spontāniem asinsizplūdumiem ādā un hemartrozēm ar proteāzes inhibitoriem ārstētiem A un B tipa hemofīlijas slimniekiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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 4.4. apakšpunktu).

HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu kombinētas pretretrovīrusu terapijas (KPRT) sākšanas brīdī iespējama iekaisuma reakcija uz asimptomātiskām vai atlieku oportūnistiskām infekcijām. Par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība) arī ir saņemti ziņojumi; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4 apakšpunktu).

d. Pediātriskā populācija

Pieejams ierobežots daudzums drošuma datu no bērniem veikta pētījuma (NV20911, n=18), kurā bērniem vecumā no 4 mēnešiem līdz 6 gadiem pētīja sakvinavīra cieto kapsulu (50 mg/kg divreiz dienā, nepārsniedzot 1000 mg divreiz dienā) drošumu, lietojot kombinācijā ar mazu ritonavīra iekšķīgi lietojamā šķīduma devu (3 mg/kg divreiz dienā, ja ķermeņa masa ir no 5 līdz < 15 kg, 2,5 mg/kg divreiz dienā, ja ķermeņa masa ir no 15 līdz 40 kg, un 100 mg divreiz dienā, ja ķermeņa masa ir > 40 kg).

Četriem pacientiem pētījumā radās piecas blakusparādības, kuras uzskatīja par saistītām ar pētījumā veikto ārstēšanu. Šīs reakcijas bija vemšana (trīs pacientiem), sāpes vēderā (vienam pacientam) un caureja (vienam pacientam). Negaidītas blakusparādības šajā pētījumā nenovēroja.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

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 supraterapeitisko (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 veselīgiem 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 supraterapeitisko 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 supraterapeitiskajai 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 supraterapeitiskās 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 4.4. apakšpunktu).

3. tabula. Veselu brīvprātīgo maksimālā vidējā QTcSas[†] (ms) pētījuma 3. dienā terapeitiskas Invirase/ritonavīra devas, supraterapeitiskas Invirase/ritonavīra devas un aktīvās kontroles moksifloksacīna grupā pētījumā *Thorough QT* (TQT)

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 intervāls > 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 intervāls > 200 ms tika novērots 3% pētījuma dalībnieku aktīvās kontroles (moksifloksacīna) grupā un 5% placebo grupā. 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 4.4. apakšpunktu).

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.

Ārstēšanas uzsākšanas ietekmi uz QTc intervālu, FK un vīrusu slodzi, pirmajās 7 ārstēšanas dienās izmantojot shēmu ar Invirase/ritonavīra lietošanu 500/100 mg devās divreiz dienā kombinācijā ar diviem NRTI, bet pēc tam turpmākās 7 dienas lietojot Invirase/ritonavīru 1000/100 mg devās divreiz dienā kombinācijā ar diviem NRTI, vērtēja nemaskētā, 2 nedēļas ilgā novērošanas pētījumā, kurā piedalījās 23 ar HIV-1 inficēti, iepriekš neārstēti pacienti, kuriem tiek uzsākta terapija ar Invirase/ritonavīru. EKG un FK mērījumus veica 3., 4., 7., 10. un 14. Invirase/ritonavīra modificētās terapijas dienā. Primārais mainīgais pētījumā bija maksimālās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vidējo QTcF vērtību pirms zāļu lietošanas (Δ QTcFdense). Modificētā Invirase/ritonavīra shēma samazināja vidējo maksimālo Δ QTcFdense vērtību pirmajā ārstēšanas nedēļā salīdzinājumā ar to pašu vērtību veseliem brīvprātīgajiem, kuri saņēma standarta Invirase/ritonavīra shēmu pētījumā TQT, 3. dienā (4. tabula), pamatojoties uz krustenisku pētījuma salīdzinājumu atšķirīgā populācijā. Tikai diviem no 21 pacienta (9 %) visās pētījuma dienās maksimālās QTcF izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vidējo pirms zāļu lietošanas pēc modificētās Invirase/ritonavīra shēmas lietošanas iepriekš neārstētu, ar HIV-1 inficētu pacientu populācijā bija ≥ 30 ms, un maksimālās vidējās izmaiņas visās pētījuma dienās salīdzinājumā ar sākotnējo vidējo QTcF vērtību pirms zāļu lietošanas bija <10 ms. Pamatojoties uz krustenisku pētījuma salīdzinājumu ar citu populāciju, šie rezultāti liecina, ka modificētā Invirase/ritonavīra lietošanas shēma mazina QTc dispozīciju (4. tabula). Tādu pacientu īpatsvars šajā pētījumā, kuriem ziņotais PR intervāla pagarinājums bija >200 ms, bija no 3/22 (14%) (3. dienā) līdz 8/21 (38%) (14. dienā).

Pēc modificētās Invirase/ritonavīra shēmas sakvinavīra ekspozīcija pirmajā nedēļā sasniedza maksimumu 3. dienā un samazinājās līdz minimumam 7. dienā ar ritonavīra indukcijas efektu, bet 14. dienas sakvinavīra FK raksturlielumi (pēc pilnu Invirase/ritonavīra devu lietošanas otrajā nedēļā) tuvinājās vēsturiski noteiktajām sakvinavīra līdzsvara fāzes vidējām vērtībām ar HIV-1 inficētiem pacientiem (9. tabula). Vidējā Invirase Cmax vērtība ar HIV-1 inficētiem pacientiem modificētās

Invirase/ritonavīra shēmas gadījumā pētījuma dienās bija aptuveni par 53–83 % mazāka nekā veselīem brīvprātīgajiem konstatētā C_{max} pētījumā TQT 3. dienā. Visiem iepriekš neārstētajiem pacientiem, kuri saņēma modificēto Invirase/ritonavīra shēmu divu nedēļu ārstēšanas periodā, novērots pastāvīgs HIV-RNS daudzuma samazinājums, kas liecina par HIV vīrusa nomākumu pētījuma laikā. Modificētās shēmas efektivitāte ilgtermiņā nav vērtēta.

4. tabula. Kopsavilkums par elektrokardiogrammas raksturlielumiem pēc modificētās Invirase/ritonavīra shēmas lietošanas iepriekš neārstētiem pacientiem ar HIV-1 infekciju, kuriem tiek uzsākta ārstēšana ar Invirase/ritonavīru

Raksturlielums	3. diena 500/100 mg (n=22)	4. diena 500/100 mg (n=21)	7. diena 500/100 mg (n=21)	10. diena 1000/100 mg (n=21)	14. diena 1000/100 mg (n=21)	Pētījums TQT 3. diena* (n=57)
Vidējā maksimālā Δ QTcF _{dense} vērtība, ms (SN)	3,26 ± 7,01	0,52 ± 9,25	7,13 ± 7,36	11,97 ± 11,55	7,48 ± 8,46	32,2 ± 13,4
Pacienti, kam maksimālā Δ QTcF _{dense} vērtība bija ≥30 ms (%)	0	0	0	2/21 (9%)	0	29/57 (51%)

*Vēsturiskie dati no *Thorough QT* pētījuma ar veselīem brīvprātīgajiem.

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 apakštipu 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 analīzēm un lielas slimnīcu grupas analīzēm (*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 5. 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.

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

Ar sakvinavīru saistītu rezistences mutāciju skaits sākumā*	<i>Marcelin et al (2007)</i> 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/nenuklozīdu 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 nejaušinātās iekļaušanas pētījumā, turpretim sakvinavīra/ritonavīra grupā 16 indivīdi iepriekš bija lietojuši sakvinavīru.

6. 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 %
Pretretrovīrusu terapiju iepriekš nesaņēmuši (%)	28 %	22 %	31 %	34 %
PI iepriekš 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

7. 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 %)
	P=0,01		P=0,001	
Viroloģiska neveiksme ITT/e*#	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 ≥ 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 apmeklējumā; $\leq 0,5$ 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

Ar bērniem veikto klīnisko pētījumu rezultāti

Sakvinavīra farmakokinētika, lietošanas drošība un aktivitāte tika vērtēta nemaskētā, daudzcentru pētījumā ar 18 bērniem vecumā no četriem mēnešiem līdz sešiem gadiem. Šī pētījuma laikā sakvinavīrs (no 50 mg/kg divas reizes dienā līdz pieaugušo devai jeb 1000 mg divas reizes dienā) tika lietots kombinācijā ar ritonavīra perorālo šķīdumu (kopā ar ≥ 2 ARV terapijas pamatlīdzekļiem pa 3 mg/kg divas reizes dienā bērniem ar ķermeņa masu 5 līdz <15 kg, pa 2,5 mg/kg divas reizes dienā bērniem ar ķermeņa masu 15 - 40 kg un pa 100 mg divas reizes dienā bērniem ar ķermeņa masu > 40 kg). Šie zīdaiņi un mazbērni tika sadalīti divās grupās: "A" jeb mazākā vecuma grupā bija bērni vecumā no četriem mēnešiem līdz diviem gadiem (n = 5), bet "B" jeb lielākā vecuma grupā bija bērni vecumā no diviem līdz sešiem gadiem (n = 13).

Lielākā vecuma grupā pacientu skaits, kam vīrusu slodze 48. nedēļā bija < 400 kopijas/ml, bija 11 no 13. Pacientu skaits ar vīrusus slodzi < 50 kopijas/ml tajā pašā periodā bija 9 no 13. CD4 limfocītu skaits, kas izteikts kā vidējā procentuālā CD4 limfocītu daudzuma palielināšanās par vidēji 2,97 % šī pašā 48 nedēļas ilgā perioda laikā. Pētījums bija pārāk mazs, lai varētu izdarīt secinājumus par klīnisko ieguvumu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

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

Uzsūkšanās: HIV inficētiem pieaugušiem 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. 8. tabulu). Ilgstošas ārstēšanas laikā sakvinavīra farmakokinētika ir stabila.

8. 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 (cietās kapsulas) 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 shēmām pa trīs vai divām reizēm dienā

^{††} C_{min} vērtības

8 veseliem brīvprātīgiem, kas saņēma vienu 600 mg Invirase devu (3 x 200 mg cietās kapsulas) pēc apjomīgām brokastīm, absolūtā biopieejamība bija vidēji 4 % (SK 73 %, diapazons: 1 % - 9 %). Uzskata, ka zemā biopieejamība saistīta ar nepilnīgu uzsūkšanos un plašu pirmā loka metabolismu. Pierādīts, ka kuņģa pH ir tikai neliela nozīme lielajā biopieejamības pieaugumā, kas novērots, lietojot preparātu kopā ar ēdienu. Sakvinavīra absolūtā biopieejamība, lietojot kopā ar ritonavīru, cilvēkam nav noteikta.

Kombinācijā ar ritonavīru Invirase cieto kapsulu un apvalkoto tablešu bioekvivalence tika demonstrēta pēc ēšanas.

Iepriekš neārstētiem pacientiem terapija tiek uzskatīta par efektīvu, ja C_{min} ir apm. 50 ng/ml un AUC_{0-24} ir apm. 20 000 ng.h/ml. Iepriekš ārstētiem pacientiem terapija tiek uzskatīta par efektīvu, ja C_{min} ir apm. 100 ng/ml un AUC_{0-24} ir apm. 20 000 ng.h/ml.

Iepriekš neārstētiem, ar HIV-1 inficētiem pacientiem, kuriem tiek uzsākta ārstēšana ar Invirase/ritonavīru, izmantojot modificēto Invirase/ritonavīra shēmu, kas paredz Invirase 500 mg lietošanu divas reizes dienā kopā ar ritonavīru 100 mg devā divas reizes dienā pirmajās 7 ārstēšanas dienās, pēc tam turpmākajās 7 dienās palielinot devas līdz Invirase 1000 mg divas reizes dienā kopā ar ritonavīru devā 100 mg divas reizes dienā, sakvinavīra sistēmiskā ekspozīcija kopumā bija līdzīga vai pārsniedza vēsturiski noteiktās līdzsvara fāzes vērtības ar standarta Invirase/ritonavīra terapiju devās 1000 mg/100 mg divreiz dienā visās pētījuma dienās (skatīt 9. un 8. tabulu).

9. tabula. Kopsavilkums par vidējiem (CV%) FK raksturlielumiem pēc modificētās Invirase/ritonavīra shēmas lietošanas iepriekš neārstētiem pacientiem ar HIV-1 infekciju, kuriem tiek uzsākta ārstēšana ar Invirase/ritonavīru

Raksturlielums	3. diena 500/100 mg (n=22)	4. diena 500/100 mg (n=21)	7. diena 500/100 mg (n=21)	10. diena 1000/100 mg (n=21)	14. diena 1000/100 mg (n=21)
AUC_{0-12} (ng*h/ml)	27100 (35,7)	20300 (39,9)	12600 (54,5)	34200 (48,4)	31100 (49,6)
C_{max} (ng/ml)	4030 (29,1)	2960 (40,2)	1960 (53,3)	5300 (36,0)	4860 (46,8)
C_{12} (ng/ml)	899 (64,9)	782 (62,4)	416 (98,5)	1220 (91,6)	1120 (80,9)

In vitro 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 (46 g tauku, 1091 kcal), sakvinavīra AUC_{0-12} , 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 dūšā. Nebija klīniski nozīmīgas ritonavīra farmakokinētisko īpašību atšķirības to lietojot tukšā dūšā vai pēc maltītes, bet ritonavīra C_{min} (vidējais ģeometriskais lielums 245 pret 348 ng/ml) bija zemāks tukšā dūšā, 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 cerebrospinalajā šķidrumā bija neliela, salīdzinot ar koncentrāciju atbilstošos plazmas paraugos.

Biotransformācija 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 klīrenss 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. 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 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskie pacienti: Ir pieejama informācija par farmakokinētiku līdzsvara apstākļos, kas iegūta pētījumā NV20911 ar HIV inficētiem pediatriskā vecuma pacientiem. Šajā pētījumā pieci pacienti bija jaunāki par diviem gadiem, bet 13 pacienti bija divus līdz sešus gadus veci. Šie pacienti saņēma pa 50 mg/kg sakvinavīra divas reizes dienā (ne vairāk par 1000 mg divas reizes dienā) kombinācijā ar 3 mg/kg ritonavīra (pacienti ar ķermeņa masu robežās no 5 līdz < 15 kg) vai 2,5 mg/kg ritonavīra (pacienti ar ķermeņa masu robežās no 15 līdz < 40 kg) (ne vairāk par 100 mg divas reizes dienā). Sešpadsmit no 18 bērniem nevarēja norīt Invirase cietās kapsulas un saņēma zāles, atverot kapsulas un sajaucot saturu ar dažādām nesējvielām. Farmakokinētiskās iedarbības parametri norādīti lielākā vecuma grupai ir norādīti tālāk 10. tabulā. Mazākā vecuma grupas dati nav parādīti, jo tie ir ierobežoti nelielā grupas lieluma dēļ.

10. tabula. Sakvinavīra farmakokinētikas parametri līdzsvara apstākļos ar HIV inficētu pediatriko pacientu organismā

			Sakvinavīra farmakokinētikas parametru vidējās vērtības ± standartnovirze (%CV)*		
Pētījums	Vecuma grupa (gadi)	N	AUC _{0-12h} (ng•h/ml)	C _{min} (ng/ml)	C _{max} (ng/ml)
NV20911	2 - < 6	13	38 000 ± 18 100 (48 %)	1860 ± 1060 (57 %)	5570 ± 2780 (50 %)

* Visi parametri normalizēti atbilstoši 50 mg/kg devai

Ar bērniem veiktajos pētījumos sakvinavīra kopējā iedarbība līdzsvara stāvoklī bija daudz lielāka nekā vēsturiskie dati pieaugušajiem, kad tika novērota no devas un kopējās iedarbības atkarīga QTc un PR pagarināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

Mutagēnēze: 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 (AUC) bija 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 ar ritonavīru papildināta Invirase ieteikto 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).

Farmakoloģiskā drošība: *in vitro* 30 μM sakvinavīra par 75 % inhibēja kustību klonētos cilvēka sirds kālija kanālos (hERG – *cloned human cardiac potassium channel*). Sakvinavīrs inhibēja gan hERG plūsmu, gan plūsmu L-tipa kalcija jonu kanālos (attiecīgās IK₅₀ vērtības bija 4,7 un 6,3 μM). Pētījumā par izkliedi žurku miokardā tika novērots, ka pēc vienlaicīgas sakvinavīra un ritonavīra lietošanas sirds audos sakvinavīrs uzkrājas aptuveni divas reizes lielākā koncentrācijā nekā plazmā. Šo preklīniskajos pētījumos iegūto rezultātu klīniskā nozīme nav zināma, tomēr pēc vienlaicīgas sakvinavīra un ritonavīra lietošanas cilvēkam ir novērotas sirds impulsu pārvades un repolarizācijas novirzes (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs:

Laktoze (bezūdens),
Mikrokristāliska celuloze,
Povidons,
Nātrija cietes glikolāts,
Talks,
Magnija stearāts.

Kapsulas apvalks:

Želatīns,
Melnais, sarkanais un dzeltenais dzelzs oksīds (E172),
Indigokarmīns (E 132),
Titāna dioksīds (E171).

Iespiedtinte:

Titāna dioksīds (E171),
Šellaks,
Sojas lecītīns,
Polidimetilsiloksāns.

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā

6.5. Iepakojuma veids un saturs

270 Invirase kapsulas dzintarkrāsas stikla pudelē ar skrūvējamu plastmasas vāciņu.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/96/026/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1996. gada 4. oktobris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 4. oktobris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

INVIRASE 500 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Palīgviela ar zināmu iedarbību: satur bezūdens laktozi: 38,5 mg.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

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 4.2. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

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

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. Sākot ārstēt pacientus, kas Invirase/ritonavīru agrāk nav saņēmuši, ieteicamā Invirase sākumdeva ir 500 mg (pa vienai 500 mg apvalkotajai tabletei) divas reizes dienā kopā ar 100 mg ritonavīra divas reizes dienā, pirmās septiņas dienas lietojot kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem. Pēc septiņām dienām ieteicamā Invirase deva ir pa 1000 mg divas reizes dienā kopā ar 100 mg ritonavīra divas reizes dienā, lietojot kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem. Pacientiem, kas bez organisma attīrīšanas perioda nekavējoties pāriet no ārstēšanas ar citu proteāzes inhibitoru, kas jālieto kopā ar ritonavīru, vai no shēmas uz ne-nukleozīdu tipa reversās transkriptāzes inhibitora bāzes, Invirase lietošana tomēr jāpārbauda un jāturpina ar ieteicamo standarta devu (pa 1000 mg divas reizes dienā) kopā ar 100 mg ritonavīra divas reizes dienā.

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

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 4.4. apakšpunktu)

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 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Sakvinavīra, kas pastiprināts ar ritonavīru, lietošanas drošums un iedarbība ar HIV inficētiem pacientiem, kuri jaunāki par 2 gadiem, nav noskaidrota. Ieteikumus par devām ≥ 2 gadus veciem bērniem, kas būtu gan iedarbīgas, gan mazākas par tām, kas varētu būt saistītas ar QT un PR intervāla pagarināšanos, nevar sniegt.

Pieaugušie, vecāki par 60 gadiem

Pieredzes par Invirase lietošanu pieaugušajiem, kuri vecāki par 60 gadiem ir maz.

4.3. Kontrindikācijas

Invirase kontrindicēti pacientiem:

- ar paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu vai kādu no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām,
- ar nekompensētu aknu slimību (skatīt 4.4. apakšpunktu),
- **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 izviedes frakciju,**
- **ar simptomātisku aritmiju anamnēzē,**
- kas vienlaicīgi lieto kādas citas turpmāk minētās zāles, kas var mijiedarboties un potenciāli radīt dzīvību apdraudošas blaknes (skatīt 4.4., 4.5. un 4.8. apakšpunktu):
 - **zāles, kas pagarina QT un/vai PR intervālu (skatīt 4.4., un 4.5. apakšpunktu),**
 - iekšķīgi lietots midazolāms (par piesardzību, midazolāmu lietojot parenterāli, skatīt 4.5. apakšpunktu), triazolāms (iespējama ilgstoša vai pastiprināta sedācija, elpošanas nomākums),
 - simvastatīns, lovastatīns (palielināts miopātijas, tostarp rabdomiolīzes, 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 4.4., 4.5. un 4.8. apakšpunktu).
 - kvetiapiņš (komas risks, skatīt 4.5. apakšpunktu).

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 4.2. apakšpunktu).

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.

Sirds vadīšanas sistēmas un repolarizācijas traucējumi

Veseliem brīvprātīgajiem, kas saņēma Invirase kombinācijā ar ritonavīru, ir novērota no devas lieluma atkarīga QT un PR intervālu pagarināšanās (skatīt 5.1. apakšpunktu). **Tādēļ vienlaicīga Invirase un ritonavīra kombinācijas un citu zāļu, kas pagarina QT un/vai PR intervālu, lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).**

Tā kā sakvinavīra koncentrācijas paaugstināšanās vēl vairāk pagarina QT un PR intervālu, pārsniegt ieteikto Invirase un ritonavīra kombinācijas devu nav atļauts. 2000 mg/100 mg lielu kombinētu Invirase/ritonavīra devu lietošana vienu reizi dienā attiecībā uz QT intervāla pagarināšanās risku nav pētīta, tādēļ tā nav ieteicama. Citas zāles, par kurām zināms, ka tās paaugstina Invirase/ritonavīra kombinācijas koncentrāciju plazmā, jālieto piesardzīgi.

Sievietes un gados vecāki pacienti var būt jutīgāki pret ar zāļu lietošanu saistīto ietekmi uz QT un/vai PR intervālu.

- **Klīniskā uzraudzība**

Jāapsver iespēja veikt elektrokardiogrammu uzreiz pēc ārstēšanas uzsākšanas un vēlāk novērošanas nolūkā, piemēram, pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto zāles, par kurām ir zināms, ka tās pastiprina sakvīnavīra iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja ir pazīmes vai simptomi, kas liecina par sirds aritmiju, nepieciešams pastāvīgs EKG monitorings. Invirase lietošana kombinācijā ar ritonavīru jāpārtrauc, ja konstatē aritmiju vai QT vai PR intervāla pagarināšanos.

Pacienti, kuriem tiek uzsākta terapija ar Invirase kombinācijā ar ritonavīru

- Visiem pacientiem pirms ārstēšanas uzsākšanas jāveic EKG: Invirase kombinācijā ar ritonavīru nedrīkst lietot pacientiem, kuriem QT intervāls ir >450 msec. Pacientiem, kuriem QT intervāls ir <450 msec, ieteicams veikt EKG ārstēšanas laikā.
- Iepriekš neārstētiem pacientiem, kuriem tiek sākota ārstēšana ar Invirase/ritonavīru devā 500/100 mg divas reizes dienā pirmajās 7 ārstēšanas dienās, pēc 7 dienām turpinot ārstēšanu ar Invirase 1000 mg divas reizes dienā un ritonavīru 100 mg divas reizes dienā, un kuriem sākotnējais QT intervāls ir <450 msec, ieteicams veikt EKG pēc aptuveni 10 dienas ilgas ārstēšanas.
- Pacientiem, kuriem tad vērojams QT intervāla pieaugums līdz >480 msec vai kuriem pirms ārstēšanas uzsākšanas konstatētā vērtība pieaugusi par >20 msec, Invirase lietošana kombinācijā ar ritonavīru jāpārtrauc.

Pacienti ar stabilu veselības stāvokli, kuri lieto Invirase kombinācijā ar ritonavīru un kuriem nepieciešams vienlaicīgi lietot zāles, kuras varētu pastiprināt sakvīnavīra iedarbību, vai pacienti, kuri saņem zāles, kuras varētu pastiprināt sakvīnavīra iedarbību un kuriem nepieciešama vienlaicīga Invirase lietošana kombinācijā ar ritonavīru, kad alternatīva terapija nav pieejama un ieguvums atsvēr risku

- Jāveic EKG pirms vienlaikus ārstēšanas uzsākšanas: pacientiem, kuriem QT intervāls ir >450 msec vienlaicīgu terapiju uzsākt nedrīkst (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Pacientiem, kuriem sākotnēji QT intervāls ir <450 msec, jāveic EKG ārstēšanas gaitā. Pacientiem, kuriem tad vērojams QT intervāla pieaugums līdz >480 msec vai kuriem konstatētā vērtība pēc vienlaicīgas terapijas uzsākšanas pieaugusi par >20 msec, ārstam jāpieņem no klīniskā aspekta labākais spriedums — vai nu pārtraukt Invirase lietošanu kombinācijā ar ritonavīru, vai vienlaicīgi lietoto terapiju, vai abas.

- **Svarīga informācija pacientiem**

Personām, kuras paraksta zāles, jāraugās, lai pacienti būtu pilnībā informēti par tālāk sniegto informāciju par sirds vadīšanas sistēmas un repolarizācijas traucējumiem:

- Pacienti, kuriem tiek uzsākta terapija ar Invirase kombinācijā ar ritonavīru, jābrīdina par aritmijas rašanās risku, kas saistīts ar QT un PR intervāla pagarināšanos, un par nepieciešamību ziņot ārstam par jebkādam aizdomīgām pazīmēm vai simptomiem, kas varētu liecināt par aritmiju (piemēram, sirdsklauves, samaņas zudums, stāvoklis pirms samaņas zuduma).
- Ārstiem jāievāc ziņas par visiem gadījumiem ģimenes anamnēzē, kad nāve pēkšņi iestājusies gados jaunam cilvēkam, jo tas var liecināt par iedzimtu QT intervāla pagarinājumu.
- Pacienti jāinformē par to, cik svarīgi ir nepārsniegt ieteikto devu.
- Ikvienam pacientam (vai pacienta kopējam) jāatgādina izlasīt Invirase iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.

Aknu slimība: nav pierādīta sakvīnavīra/ritonavīra lietošanas drošība un efektivitāte pacientiem ar nozīmīgiem aknu funkciju traucējumiem, tāpēc sakvīnavīrs/ritonavīrs šiem pacientiem jālieto piesardzīgi. Invirase/ritonavīrs ir kontraindicēti pacientiem ar dekompensētu aknu slimību (skatīt 4.3. apakšpunktu). 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 4.2. un 5.2. apakšpunktu). 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.

Pediātriskā populācija: sakvinavīra, kas pastiprināts ar ritonavīru, lietošanas drošums un iedarbība ar HIV inficētiem pacientiem, kuri jaunāki par 2 gadiem, nav noskaidrota. Ieteikumus par devām ≥ 2 gadus veciem pediātriskiem pacientiem, kas būtu gan iedarbīgas, gan mazākas par tām, kas varētu būt saistītas ar QT un PR intervāla pagarināšanos, nevar sniegt. Tāpēc Invirase lietošana šajā populācijā nav ieteicama.

Pieaugušie, vecāki par 60 gadiem: pieredzes par Invirase lietošanu pieaugušajiem, kuri vecāki par 60 gadiem, ir maz. Gados vecākiem pacientiem vairāk iespējama zāļu ietekme uz QT un/vai PR intervālu.

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 zināmas šī procesa sekas ilgstošā laika periodā. Lipodistrofijas mehānisms nav pilnīgi zināms. Ir hipotēze par saistību starp viscerālu lipomatozi un PI un lipoatrofiju 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 4.8. apakšpunktu).

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. Parasti 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.

Ir saņemti ziņojumi par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība), kas notiek imūnsistēmas reaktivācijas apstākļos; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.

Mijiedarbība ar ritonavīru: Ieteicamā Invirase un ritonavīra deva ir 1000 mg Invirase un 100 mg ritonavīra divreiz dienā. Pierādīts, ka lietojot lielākas ritonavīra devas, ir palielināts blakusparādību biežums. Sakvinavīra un ritonavīra vienlaikus lietošana izraisīja 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 4.5. apakšpunktu). Tāpēc vienlaicīga sakvinavīra un tipranavīra kombinācijas lietošana, papildus lietojot mazu ritonavīra devu, nav ieteicama.

Mijiedarbība ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem: Invirase/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 4.5. apakšpunktu).

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

Glikortikoīdi: 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 4.5. apakšpunktu).

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 brīvprātīgiem vai ar HIV inficētiem pacientiem netika novērotas klīniski nozīmīgas sakvinavīra vai efavirena koncentrācijas pārmaiņas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

Sakvinavīra monoterapijas pētījumos gūtie novērojumi var neatspoguļot iedarbību, kas novērota, lietojot sakvinavīra/ritonavīra terapiju. Turklāt ar sakvinavīra mīkstām kapsulām veikto zāļu mijiedarbības pētījumu rezultāti nevar atainot Invirase/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 veseliem Invirase/ritonavīru saņēmējiem brīvprātīgajiem ir konstatēta no devas lieluma atkarīga QT un PR intervāla pagarināšanās (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu), 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 4.4. apakšpunktu; informāciju par atsevišķām zālēm skatīt 1. tabulā).

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

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā 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.

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
- 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.
<i>Nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI)</i>		
- Delavirdīns (sakvinavīrs/ritonavīrs)	- Mijiedarbība ar Invirase/ritonavīru nav pētīta.	
- Delavirdīns (nekombinēts sakvinavīrs)	- 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.
Efavirens, 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 ↔ Efavirens ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
- Nevirapīns (sakvinavīrs/ritonavīrs)	- Mijiedarbība ar Invirase/ritonavīru nav pētīta.	
- Nevirapīns (nekombinēts sakvinavīrs)	- Sakvinavīra AUC ↓ 24 % Nevirapīna AUC ↔	- Devas pielāgošana nav nepieciešama.

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 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
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.	
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 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
- 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.

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
- 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 5.2. apakšpunktu).	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.
<i>HIV saplūšanas inhibitori</i>		
Enfuvirtīds (sakvinavīrs/ritonavīrs, 1000/100 mg divas reizes dienā)	Sakvinavīrs ↔ Enfuvirtīds ↔ Klīniski nozīmīga mijiedarbība netika konstatēta.	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
<i>HIV CCR5 antagonists</i>		
Maraviroks 100 mg divas reizes dienā (sakvinavīrs/ritonavīrs, 1000/100 mg divas reizes dienā)	Maraviroka AUC ₁₂ ↑ 9,77 Maraviroka C _{max} ↑ 4,78 Sakvinavīra/ritonavīra koncentrācija nav noteikta, ietekme nav paredzama.	Sakvinavīra/ritonavīra deva nav jāpielāgo. Maraviroka deva jāsamazina līdz 150 mg divas reizes dienā, vienlaikus nodrošinot uzraudzību.
<i>Citas zāles</i>		
<i>Alfa1-adrenoceptoru antagonists</i>		
Alfuzosīns	Paredzams, ka vienlaicīga alfuzosīna un sakvinavīra/ritonavīra lietošana var paaugstināt alfuzosīna koncentrāciju plazmā	Kombinācijā ar Invirase/ritonavīru kontrindicēts, jo var palielināties alfuzosīna koncentrācija, kas savukārt var izraisīt hipotensiju.

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
Antiaritmiskie līdzekļi		
Bepridils Lidokaīns (sistēmiski lietojot) Hinidīns Hidrohinidīns (sakvinavīrs/ritonavīrs)	Lietojot vienlaikus ar Invirase/ritonavīru, var būt paaugstināta bepridila, sistēmiski lietota lidokaīna, hinidīna vai hidrohinidīna koncentrācija.	Kontrindicēti kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
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 4.3. apakšpunktu).
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.	Kontrindicēti kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
Ibutilīds Sotalols (sakvinavīrs/ritonavīrs)		Kontrindicēti kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
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 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
- Nefazodons (sakvinavīrs/ritonavīrs)	- Mijiedarbība ar sakvinavīru/ritonavīru nav novērtēta.	
- Nefazodons (nekombinēts sakvinavīrs)	- Nefazodons inhibē CYP3A4. Var būt paaugstināta sakvinavīra koncentrācija.	- Kombinācija nav ieteicama.
Trazodons (ritonavīrs)	Trazodona koncentrācija plazmā var palielināties. Pēc trazodona un ritonavīra vienlaikus lietošanas novērotas šādas blakusparādības – slikta dūša, reibonis, hipotensija un sinkope.	Kontrindicēti kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
Līdzekļi pret podagru		
Kolhicīns	Sakarā ar to, ka proteāzes inhibitors kavē P-gp un/vai CYP3A4, paredzams, ka vienlaicīga kolhicīna un sakvinavīra/ritonavīra lietošana var paaugstināt kolhicīna koncentrāciju plazmā.	Tā kā iespējama ar kolhicīna lietošanu saistīta toksicitāte (neiromuskulārs bojājumi, ieskaitot rabdomiolīzi) vienlaicīga tā lietošana ar sakvinavīru/ritonavīru nav ieteicama, it īpaši pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Antihistamīni		
Terfenadīns Astemizols (sakvinavīrs/ritonavīrs)	Terfenadīna AUC ↑, kam ir saistība ar QTc intervāla pagarinājumu. Iespējama līdzīga mijiedarbība ar astemizolu.	Terfenadīns un astemizols ir kontraindicēti, lietojot kombinētu vai nekombinētu sakvinavīru (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Mizolastīns (sakvinavīrs/ritonavīrs)		Kontraindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
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 %	- Kontraindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
- Eritromicīns (sakvinavīrs/ritonavīrs)	- Mijiedarbība ar Invirase/ritonavīru nav pētīta.	- Kontraindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
- Eritromicīns, 250 mg četras reizes dienā (nekombinēts sakvinavīrs, 1200 mg trīs reizes dienā)	- Sakvinavīra AUC ↑ 99 % Sakvinavīra C _{max} ↑ 106 %	- Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Fuzidīnskābe (sakvinavīrs/ritonavīrs)	- Nav pētīta. Fuzidīnskābes un Invirase/ritonavīra vienlaikus lietošana var palielināt plazmā gan fuzidīnskābes, gan sakvinavīra/ritonavīra koncentrāciju.	
- 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)		- Kontraindicēti kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
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.
- 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 %) veseliem brīvprātīgajiem radās smaga hepatocelulāra toksicitāte ar transamināžu līmeņa pieaugumu, pat > 20 reizi pārsniedzot normas robežu.	Rifampicīns kombinācijā ar Invirase/ritonavīru ir kontraindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Rifabutīns, 150 mg vienu reizi 3 dienās (sakvinavīrs/ritonavīrs, 1000/100 mg divas reizes dienā) veseliem brīvprātīgiem	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↑) Rifabutīna aktīvās frakcijas* AUC ₀₋₇₂ ↑ 134% (90% TI 109%-162%) Rifabutīna aktīvās frakcijas* C _{max} ↑ 130% (90% TI 98%-167%) Rifabutīna AUC ₀₋₇₂ ↑ 53% (90% TI 36%-73%) Rifabutīna C _{max} ↑ 86% (90% TI 57%-119%) * Rifabutīna + 25-O-dezacetilrifabutīna metabolīta summa	Lai novērstu iespējamu rifabutīna rezistences attīstību pacientiem ar vienlaikus TB un HIV infekciju, ieteicamā rifabutīna deva ir 150 mg katru otro dienu vai trīs reizes nedēļā, nemainot sakvinavīra/ritonavīra devu (1000/100 mg divas reizes dienā). Sakarā ar paredzamu rifabutīna iedarbības pastiprināšanos, ieteicams kontrolēt neitropēniju un aknu enzīmu līmeni.

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
Antipsihotiskie līdzekļi		
Kvetiapīns	Tā kā sakvinavīrs/ritonavīrs inhibē CYP3A, kvetiapīna koncentrācija var paaugstināties.	Invirase un kvetiapīna vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta, jo tās rezultātā var pastiprināties ar kvetiapīnu saistītā toksicitāte. Paaugstināta kvetiapīna koncentrācija plazmā var izraisīt komu.
Benzodiazepīni		
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. Cītu 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 4.3. apakšpunktu). 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)	Lietojot 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)	Lietojot 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 4.3. apakšpunktu).
Kalcija kanālu blokatori		
Felodipīns, nifedipīns, nikardipīns, diltiazems, nimodipīns, verapamils, amlodipīns, nizoldipīns, isradipīns (sakvinavīrs/ritonavīrs)	Lietojot vienlaikus ar Invirase/ritonavīru, var būt paaugstināta šo zāļu koncentrācija.	Jāievēro piesardzība un ieteicams pacientu klīniskais monitorings.
Kortikosteroīdi		
- Deksametazons (sakvinavīrs/ritonavīrs)	- Mijiedarbība ar Invirase/ritonavīru nav pētīta.	
- Deksametazons (nekombinēts sakvinavīrs)	- 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 4.4. apakšpunktu). 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.
<i>Endotelīna receptoru antagonisti</i>		
Bosentāns	Nav pētīts. Vienlaicīga bosentāna un sakvinavīra/ritonavīra lietošana var palielināt bosentāna koncentrāciju plazmā un samazināt sakvinavīra/ritonavīra koncentrāciju plazmā.	Var būt nepieciešama bosentāna devas pielāgošana. Kad bosentāns ordinēts vienlaikus ar sakvinavīru/ritonavīru, jākontrolē, kā pacients panes bosentānu. Ieteicams kontrolēt arī pacienta HIV ārstēšanas efektivitāti.
<i>Zāles, kas ir P-glikoproteīna substrāti</i>		
<i>Uzpirkstītes glikozīdi</i>		
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.
<i>Histamīna H₂ receptoru antagonisti</i>		
- Ranitidīns (sakvinavīrs/ritonavīrs) - Ranitidīns (nekombinēts sakvinavīrs)	- Mijiedarbība ar Invirase/ritonavīru nav pētīta. - Sakvinavīra AUC ↑ 67 %	- Uzska, ka šāds pieaugums nav klīniski nozīmīgs. Sakvinavīra devas pielāgošana netiek ieteikta.

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
<i>HMG CoA reduktāzes inhibitori</i>		
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 rabdomiolīzi. Šo zāļu lietošana kopā ar Invirase/ritonavīru ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
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 kreatīnkināzes līmenis plazmā).
<i>Imūnsupresanti</i>		
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.
<i>Ilgstošas darbības beta2-adrenoreceptoru agonisti</i>		
Salmeterols	Nav pētīts. Vienlaicīga salmeterola un sakvinavīra/ritonavīra lietošana var paaugstināt salmeterola koncentrāciju plazmā.	Kombinēta lietošana nav ieteicama, jo var palielināt ar salmeterola lietošanu saistīto kardiovaskulāro blakusparādību risku, tostarp QT intervāla pagarināšanos, paātrinātu sirdsdarbību un sinus tahikardiju.
<i>Narkotiski pretsūpju līdzekļi</i>		
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 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
<i>Neiroleptiski līdzekļi</i>		
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 4.3. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
Klozapīns Haloperidols Mezoridažīns Fenotiazīns Sertindols Sultoprīds Tioridazīns Ziprazidons (sakvinavīrs/ritonavīrs)		Kontrindicēti kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīts 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
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)	- Mijiedarbība ar Invirase/ritonavīru nav pētīta.	
- Sildenafilis, 100 mg (vienas devas veidā) (nekombinēts sakvinavīrs, 1200 mg trīs reizes dienā)	- Sakvinavīrs ↔ Sildenafilila C _{max} ↑ 140 % Sildenafilila AUC ↑ 210 % Sildenafilis ir CYP3A4 substrāts.	- Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
Vardenafilis (sakvinavīrs/ritonavīrs)	Lietojot vienlaikus ar Invirase/ritonavīru, var būt paaugstināta vardenafilila koncentrācija.	Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
Tadalafilis (sakvinavīrs/ritonavīrs)	Lietojot vienlaikus ar Invirase/ritonavīru, var būt paaugstināta taladalafilila koncentrācija.	Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
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 alkaloidi (piem., ergotamīns, dihidroergotamīns, ergonovīns un metilergonovīns) (sakvinavīrs/ritonavīrs)	Invirase/ritonavīrs var pastiprināt melnā rudzu grauda alkaloidu iedarbību un līdz ar to palielina akūtas melnā rudzu grauda toksicitātes iespējamību.	Invirase/ritonavīra un melnā rudzu grauda alkaloidu vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
- Greipfrūtu sula (sakvinavīrs/ritonavīrs)	- Mijiedarbība ar Invirase/ritonavīru nav pētīta.	

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
- Greipfrūtu sula (vienas devas veidā) (nekombinēts sakvinavīrs)	- Sakvinavīrs ↑ 50 % (normāla stipruma greipfrūtu sula) - Sakvinavīrs ↑ 100% (dubulta stipruma greipfrūtu sula)	- Uzska, 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.	
- Asinszāle (nekombinēts sakvinavīrs)	- Vienlaikus lietojot augu valsts līdzekļus no asinszāles (<i>Hypericum perforatum</i>), iespējama pazemināta sakvinavīra 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, sakvinavīra koncentrāciju. Pārtraucot lietot asinszāli, sakvinavīra līmenis var paaugstināties, un var būt nepieciešama sakvinavīra 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 sakvinavīrs)	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 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
<u>Zāles kuņģa-zarnu trakta traucējumu novēršanai</u>		
Metoklopramīds	Nav zināms, vai zāles, kas samazina gastrointestinālā tranzīta laiku, var pazemināt sakvinavīra koncentrāciju plazmā.	
Cisapriīds (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 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskās nozares (pētījumā lietotā Invirase deva)	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
Difemanils (sakvinavīrs/ritonavīrs)		Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
Vazodilatatori (perifērie)		
Vinkamīns i.v.		Kontrindicēts kombinācijā ar Invirase/ritonavīru iespējamās dzīvību apdraudošas aritmijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

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 sakvinavīru 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 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti: Nav pieejami dati laboratorijas dzīvniekiem vai cilvēkiem par sakvinavīra izdalīšanos ar mātes pienu. Sakvinavīra iespējamo nelabvēlīgo ietekmi uz zīdaiņiem nevar novērtēt, un tādēļ pirms sakvinavīra lietošanas zīdīšana ir jāpārtrauc. Lai izvairītos no HIV pārnesšanas, 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, nogurumu un redzes traucējumiem. Nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

a. Drošuma īpašību kopsavilkums

Pieejams ierobežots daudzums datu no diviem klīniskiem pētījumiem, kuros 311 pacientiem pētīja sakvinavīra mīksto kapsulu (1000 mg divreiz dienā) drošumu, lietojot kombinācijā ar mazu ritonavīra devu (100 mg divreiz dienā) vismaz 48 nedēļas.

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.

Smagākās (3. un 4. pakāpes) blakusparādības bija anēmija, cukura diabēts, caureja, slikta dūša, vemšana, iegūta lipodistrofija un nespēks.

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.

b. Blakusparādību saraksts tabulas veidā

2. tabulā ir apkopotas blakusparādības, kas radās divos pivotālajos pētījumos, vismaz 48 nedēļas lietojot sakvinavīra mīkstās kapsulas (1000 mg divreiz dienās) kombinācijā ar mazu ritonavīra devu (100 mg divreiz dienā). Norādītas ir arī būtiskās un nebūtiskās blakusparādības, kas minētas pēcreģistrācijas spontānos ziņojumos, kurām nevar izslēgt cēlonisku saistību ar sakvinavīru.

Nevēlamās blakusparādības norādītas saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju. Sastopamības grupas saskaņā ar MedDRA klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

2. tabula: Blakusparādību un nozīmīgu laboratorisko noviržu sastopamība klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas laikā pieaugušiem pacientiem

Orgānu sistēma	Blakusparādības
Reakcijas sastopamības biežums	
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	
Ļoti bieži	Trombocītu skaita samazināšanās
Bieži	Anēmija, hemoglobīna līmeņa pazemināšanās, limfocītu skaita samazināšanās, leikocītu skaita samazināšanās
Retāk	Neitropēnija
<i>Acu bojājumi</i>	
Retāk	Redzes traucējumi
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	
Bieži	Paaugstināta jutība
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	
Ļoti bieži	Paaugstināts holesterīna līmenis asinīs, paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs
Bieži	Cukura diabēts, anoreksija, palielināta ēstgriba
Retāk	Samazināta ēstgriba
<i>Psihiskie traucējumi</i>	
Bieži	Samazināta dzimumtieksme, miega traucējumi
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
Bieži	Parestēzijas, perifēra neiropātija, reibonis, garšas sajūtas traucējumi, galvassāpes
Retāk	Miegainība, krampji
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	
Bieži	Dispnoja
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
Ļoti bieži	Caureja, slikta dūša
Bieži	Vemšana, vēdera uzpūšanās, vēdersāpes, sāpes vēdera augšdaļā, aizcietējums, sausa mute, dispepsija, atraugas, meteorisms, sausas lūpas, mīksti izkārnījumi
Retāk	Pankreatīts
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>	
Ļoti bieži	Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis, paaugstināts zema blīvuma lipoproteīnu līmenis
Bieži	Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, paaugstināts amilāzes līmenis asinīs
Retāk	Hepatīts, dzelte
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	
Bieži	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs
Retāk	Nieru darbības traucējumi
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
Bieži	Iegūta lipodistrofija, alopēcija, sausa āda, ekzēma, lipoatrofija, nieze, izsitumi
Retāk	Stīvensa-Džonsona sindroms, bullozs dermatīts
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	
Bieži	Muskuļu spazmas
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	
Bieži	Astēnija, nespēks, palielināts taukaidu daudzums, vājums
Retāk	Ģlotādu čūlas

c. Atsevišķu blakusparādību apraksts

Pacientiem, kuri saņem proteāzes inhibitorus, ziņots par cukura diabētu vai hiperglikēmiju, dažreiz ar ketoacidozi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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 4.4. apakšpunktu).

Saņemti ziņojumi par pastiprinātu asiņošanu, tostarp spontānām ādas hematomām un hemartrozēm A un B tipa hemofilijas slimniekiem, kas ārstēti ar proteāzes inhibitoriem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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 4.4. apakšpunktu).

HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu kombinētas pretretrovīrusu terapijas (KPRT) sākšanas brīdī iespējama iekaisuma reakcija uz asimptomātiskām vai atlieku oportūnistiskām infekcijām. Par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība) arī ir saņemti ziņojumi; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4 apakšpunktu).

d. Pediatriskā populācija

Pieejams ierobežots daudzums drošuma datu no bērniem veikta pētījuma (NV20911, n=18), kurā bērniem vecumā no 4 mēnešiem līdz 6 gadiem pētīja sakvinavīra cieto kapsulu (50 mg/kg divreiz dienā, nepārsniedzot 1000 mg divreiz dienā) drošumu, lietojot kombinācijā ar mazu ritonavīra iekšķīgi lietojamā šķīduma devu (3 mg/kg divreiz dienā, ja ķermeņa masa ir no 5 līdz < 15 kg, 2,5 mg/kg divreiz dienā, ja ķermeņa masa ir no 15 līdz 40 kg, un 100 mg divreiz dienā, ja ķermeņa masa ir > 40 kg).

Četriem pacientiem pētījumā radās piecas blakusparādības, kuras uzskatīja par saistītām ar pētījumā veikto ārstēšanu. Šīs reakcijas bija vemšana (trīs pacientiem), sāpes vēderā (vienam pacientam) un caureja (vienam pacientam). Negaidītas blakusparādības šajā pētījumā nenovēroja.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

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. Sakvīnavīrs 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 supraterapeitisko (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 supraterapeitisko 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 supraterapeitiskajai 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 supraterapeitiskās 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 4.4. apakšpunktu).

3. tabula. Veselu brīvprātīgo maksimālā vidējā QTcSas[†] (ms) pētījuma 3. dienā terapeitiskas Invirase/ritonavīra devas, supraterapeitiskas Invirase/ritonavīra devas un aktīvās kontroles moksifloksacīna grupā pētījumā *Thorough QT* (TQT)

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 korigētā 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 intervāls > 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 intervāls > 200 ms tika novērots 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 4.4. apakšpunktu).

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.

Ārstēšanas uzsākšanas ietekmi uz QTc intervālu, FK un vīrusu slodzi, pirmajās 7 ārstēšanas dienās izmantojot shēmu ar Invirase/ritonavīra lietošanu 500/100 mg devās divreiz dienā kombinācijā ar diviem NRTI, bet pēc tam turpmākās 7 dienas lietojot Invirase/ritonavīru 1000/100 mg devās divreiz dienā kombinācijā ar diviem NRTI, vērtēja nemaskētā, 2 nedēļas ilgā novērošanas pētījumā, kurā piedalījās 23 ar HIV-1 inficēti, iepriekš neārstēti pacienti, kuriem tiek uzsākta terapija ar Invirase/ritonavīru. EKG un FK mērījumus veica 3., 4., 7., 10. un 14. Invirase/ritonavīra modificētās terapijas dienā. Primārais mainīgais pētījumā bija maksimālās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vidējo QTcF vērtību pirms zāļu lietošanas ($\Delta QTcF_{dense}$). Modificētā Invirase/ritonavīra shēma samazināja vidējo maksimālo $\Delta QTcF_{dense}$ vērtību pirmajā ārstēšanas nedēļā salīdzinājumā ar to pašu vērtību veseliem brīvprātīgajiem, kuri saņēma standarta Invirase/ritonavīra shēmu pētījumā TQT, 3. dienā (4. tabula), pamatojoties uz krustenisku pētījuma salīdzinājumu atšķirīgā populācijā. Tikai diviem no 21 pacienta (9 %) visās pētījuma dienās maksimālās QTcF izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vidējo pirms zāļu lietošanas pēc modificētās Invirase/ritonavīra shēmas lietošanas iepriekš neārstētu, ar HIV-1 inficētu pacientu populācijā bija ≥ 30 ms, un maksimālās vidējās izmaiņas visās pētījuma dienās salīdzinājumā ar sākotnējo vidējo QTcF vērtību pirms zāļu lietošanas bija < 10 ms. Pamatojoties uz krustenisku pētījuma salīdzinājumu ar citu populāciju, šie rezultāti liecina, ka modificētā Invirase/ritonavīra lietošanas shēma mazina QTc dispozīciju (4. tabula). Tādu pacientu īpatsvars šajā pētījumā, kuriem ziņotais PR intervāla pagarinājums bija > 200 ms, bija no 3/22 (14%) (3. dienā) līdz 8/21 (38%) (14. dienā).

Pēc modificētās Invirase/ritonavīra shēmas sakvinavīra ekspozīcija pirmajā nedēļā sasniedza maksimumu 3. dienā un samazinājās līdz minimumam 7. dienā ar ritonavīra indukcijas efektu, bet 14. dienas sakvinavīra FK raksturlielumi (pēc pilnu Invirase/ritonavīra devu lietošanas otrajā nedēļā) tuvinājās vēsturiski noteiktajām sakvinavīra līdzsvara fāzes vidējām vērtībām ar HIV-1 inficētiem pacientiem (9. tabula). Vidējā Invirase C_{max} vērtība ar HIV-1 inficētiem pacientiem modificētās Invirase/ritonavīra shēmas gadījumā pētījuma dienās bija aptuveni par 53–83 % mazāka nekā veseliem brīvprātīgajiem konstatētā C_{max} pētījumā TQT 3. dienā. Visiem iepriekš neārstētajiem pacientiem, kuri saņēma modificēto Invirase/ritonavīra shēmu divu nedēļu ārstēšanas periodā, novērots pastāvīgs HIV-RNS daudzuma samazinājums, kas liecina par HIV vīrusa nomākumu pētījuma laikā. Modificētās shēmas efektivitāte ilgtermiņā nav vērtēta.

4. tabula. Kopsavilkums par elektrokardiogrammas raksturlielumiem pēc modificētās Invirase/ritonavīra shēmas lietošanas iepriekš neārstētiem pacientiem ar HIV-1 infekciju, kuriem tiek uzsākta ārstēšana ar Invirase/ritonavīru

Raksturlielums	3. diena 500/100 mg (n=22)	4. diena 500/100 mg (n=21)	7. diena 500/100 mg (n=21)	10. diena 1000/100 mg (n=21)	14. diena 1000/100 mg (n=21)	Pētījums TQT 3. diena* (n=57)
Vidējā maksimālā $\Delta\text{QTcF}_{\text{dense}}$ vērtība, ms (SN)	3,26 ± 7,01	0,52 ± 9,25	7,13 ± 7,36	11,97 ± 11,55	7,48 ± 8,46	32,2 ± 13,4
Pacienti, kam maksimālā $\Delta\text{QTcF}_{\text{dense}}$ vērtība bija ≥ 30 ms (%)	0	0	0	2/21 (9%)	0	29/57 (51%)

*Vēsturiskie dati no *Thorough QT* pētījuma ar veseliem brīvprātīgajiem.

Pretrivīrusu darbība in vitro: Sakvinavīrs demonstrē pretrivīrusu darbību pret virkni HIV-1 laboratorijas celmu un klīnisku izolātu ar tipiskiem EC_{50} un EC_{90} lielumiem attiecīgi 1 – 10 nM un 5 – 50 nM robežās, bez redzamas atšķirības starp B apakštipu un ne-B veidu. Atbilstošam serumam (50% cilvēka serums) pielāgota EC_{50} ir 25 – 250 nM robežās. HIV-2 klīniski izolāti demonstrē EC_{50} vērtības 0,3 – 2,4 nM robežās.

Rezistence

Pretrivīrusu 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 analīzēm un lielas slimnīcu grupas analīzēm (*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 5. 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.

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

Ar sakvinavīru saistītu rezistences mutāciju skaits sākumā*	<i>Marcelin et al (2007)</i> 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/nenuklozīdu 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 nejaušinātās iekļaušanas pētījumā, turpretim sakvinavīra/ritonavīra grupā 16 indivīdi iepriekš bija lietojuši sakvinavīru.

6. 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

7. 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 ≥ 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 apmeklējumā; $\leq 0,5$ 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

Ar bērniem veikto klīnisko pētījumu rezultāti

Sakvinavīra farmakokinētika, lietošanas drošība un aktivitāte tika vērtēta nemaskētā, daudzcentru pētījumā ar 18 bērniem vecumā no četriem mēnešiem līdz sešiem gadiem. Šī pētījuma laikā sakvinavīrs (no 50 mg/kg divas reizes dienā līdz pieaugušo devai jeb 1000 mg divas reizes dienā) tika

lietots kombinācijā ar ritonavīra perorālo šķīdumu (kopā ar ≥ 2 ARV terapijas pamatlīdzekļiem pa 3 mg/kg divas reizes dienā bērniem ar ķermeņa masu 5 līdz <15 kg, pa 2,5 mg/kg divas reizes dienā bērniem ar ķermeņa masu 15 - 40 kg un pa 100 mg divas reizes dienā bērniem ar ķermeņa masu > 40 kg). Šie zīdaiņi un mazbērni tika sadalīti divās grupās: "A" jeb mazākā vecuma grupā bija bērni vecumā no četriem mēnešiem līdz diviem gadiem (n = 5), bet "B" jeb lielākā vecuma grupā bija bērni vecumā no diviem līdz sešiem gadiem (n = 13).

Lielākā vecuma grupā pacientu skaits, kam vīrusu slodze 48. nedēļā bija < 400 kopijas/ml, bija 11 no 13. Pacientu skaits ar vīrusus slodzi < 50 kopijas/ml tajā pašā periodā bija 9 no 13. CD4 limfocītu skaits, kas izteikts kā vidējā procentuālā CD4 limfocītu daudzuma palielināšanās par vidēji 2,97 % šī pašā 48 nedēļas ilgā perioda laikā. Pētījums bija pārāk mazs, lai varētu izdarīt secinājumus par klīnisko ieguvumu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

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

Uzsūkšanās: HIV inficētiem pieaugušiem 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. 8. tabulu). Ilgstošas ārstēšanas laikā sakvinavīra farmakokinētika ir stabila.

8. 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 AUC_{0-24} ir apm. 20 000 ng*h/ml. Iepriekš ārstētiem pacientiem terapija tiek uzskatīta par efektīvu, ja C_{min} ir apm. 100 ng/ml un AUC_{0-24} ir apm. 20 000 ng*h/ml.

Iepriekš neārstētiem, ar HIV-1 inficētiem pacientiem, kuriem tiek uzsākta ārstēšana ar Invirase/ritonavīru, izmantojot modificēto Invirase/ritonavīra shēmu, kas paredz Invirase 500 mg lietošanu divas reizes dienā kopā ar ritonavīru 100 mg devā divas reizes dienā pirmajās 7 ārstēšanas dienās, pēc tam turpmākajās 7 dienās palielinot devas līdz Invirase 1000 mg divas reizes dienā kopā ar ritonavīru devā 100 mg divas reizes dienā, sakvinavīra sistēmiskā ekspozīcija kopumā bija līdzīga vai pārsniedza vēsturiski noteiktās līdzsvara fāzes vērtības ar standarta Invirase/ritonavīra terapiju devās 1000 mg/100 mg divreiz dienā visās pētījuma dienās (skatīt 9. un 8. tabulu).

9. tabula. Kopsavilkums par vidējiem (CV%) FK raksturlielumiem pēc modificētās Invirase/ritonavīra shēmas lietošanas iepriekš neārstētiem pacientiem ar HIV-1 infekciju, kuriem tiek uzsākta ārstēšana ar Invirase/ritonavīru

Raksturlielums	3. diena 500/100 mg (n=22)	4. diena 500/100 mg (n=21)	7. diena 500/100 mg (n=21)	10. diena 1000/100 mg (n=21)	14. diena 1000/100 mg (n=21)
AUC_{0-12} (ng*h/ml)	27100 (35,7)	20300 (39,9)	12600 (54,5)	34200 (48,4)	31100 (49,6)
C_{max} (ng/ml)	4030 (29,1)	2960 (40,2)	1960 (53,3)	5300 (36,0)	4860 (46,8)
C_{12} (ng/ml)	899 (64,9)	782 (62,4)	416 (98,5)	1220 (91,6)	1120 (80,9)

In vitro 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 AUC_{0-12} , 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} vīrs terapeitiskā sliekšņa (100 ng/ml) tukšā dūšā. Nebija klīniski nozīmīgas ritonavīra farmakokinētisko īpašību atšķirības to lietojot tukšā dūšā vai pēc maltītes, bet ritonavīra C_{min} (vidējais ģeometriskais lielums 245 pret 348 ng/ml) bija zemāks tukšā dūšā, 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 cerebrospinalajā šķidrumā bija neliela, salīdzinot ar koncentrāciju atbilstošos plazmas paraugos.

Biotransformācija 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 klīrenss 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. 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 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskie pacienti: informācija par farmakokinētiku līdzsvara apstākļos ar HIV inficētu bērnu vecuma pacientu organismā ir iegūta pētījumā NV20911. Šajā pētījumā pieci pacienti bija jaunāki par diviem gadiem, bet 13 pacienti bija divus līdz sešus gadus veci. Šie pacienti saņēma pa 50 mg/kg sakvinavīra divas reizes dienā (ne vairāk par 1000 mg divas reizes dienā) kombinācijā ar 3 mg/kg ritonavīra (pacienti ar ķermeņa masu robežās no 5 līdz < 15 kg) vai 2,5 mg/kg ritonavīra (pacienti ar ķermeņa masu robežās no 15 līdz < 40 kg) (ne vairāk par 100 mg divas reizes dienā). Sešpadsmit no 18 bērniem nevarēja norīt Invirase cietās kapsulas un saņēma zāles, atverot kapsulas un sajaucot saturu ar dažādām nesējvielām. Farmakokinētiskās iedarbības parametri norādīti lielākā vecuma grupai ir norādīti tālāk 10. tabulā. Mazākā vecuma grupas dati nav parādīti, jo tie ir ierobežoti nelielā grupas lieluma dēļ.

10. tabula. Sakvinavīra farmakokinētikas parametri līdzsvara apstākļos ar HIV inficētu bērnu vecuma pacientu organismā

			Sakvinavīra farmakokinētikas parametru vidējās vērtības ± standartnovirze (% CV)*		
Pētījums	Vecuma grupa (gadi)	N	AUC _{0-12h} (ng•h/ml)	C _{min} (ng/ml)	C _{max} (ng/ml)
NV20911	2 - < 6	13	38 000 ± 18 100 (48 %)	1860 ± 1060 (57 %)	5570 ± 2780 (50 %)

* Visi parametri normalizēti atbilstoši 50 mg/kg devai

Ar bērniem veiktajos pētījumos sakvinavīra kopējā iedarbība līdzsvara stāvoklī bija daudz lielāka nekā vēsturiskie dati pieaugušajiem, kad tika novērota no devas un kopējās iedarbības atkarīga QTc un PR pagarināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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 bojājumus *in vivo* peles kodoliņu testā vai *in vitro* cilvēka perifēro asiņu limfocītos, kā arī neierosina primāru DNS bojājumus *in vitro* neplānotas DNS sintēzes testā.

Kanceroģenēze: 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).

Farmakoloģiskā drošība: *in vitro* 30 μM sakvinavīra par 75 % inhibēja kustību klonētos cilvēka sirds kālija kanālos (hERG – *cloned human cardiac potassium channel*). Sakvinavīrs inhibēja gan hERG plūsmu, gan plūsmu L-tipa kalcija jonu kanālos (attiecīgās IK₅₀ vērtības bija 4,7 un 6,3 μM). Pētījumā par izkliedi žurku miokardā tika novērots, ka pēc vienlaicīgas sakvinavīra un ritonavīra lietošanas sirds audos sakvinavīrs uzkrājas aptuveni divas reizes lielākā koncentrācijā nekā plazmā. Šo preklīniskajos pētījumos iegūto rezultātu klīniskā nozīme nav zināma, tomēr pēc vienlaicīgas sakvinavīra un ritonavīra lietošanas cilvēkam ir novērotas sirds impulsu pārvades un repolarizācijas novirzes (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

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 atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/96/026/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1996. gada 4. oktobris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 4. oktobris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa

<http://www.ema.europa.eu/>.