

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Saquinavir Sandoz, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 500 mg sakwinawiru (*Saquinavirum*) w postaci sakwinawiru mezylanu.

Substancja czynna o znanym działaniu: jedna tabletki powlekana zawiera 32,5 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Jasnopomarańczowe do brązowawopomarańczowych, owalne, cylindryczne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane długości 1,9 cm, z wytłoczonym symbolem "H" po jednej stronie i „165” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1. Produkt leczniczy Saquinavir Sandoz należy stosować tylko w skojarzeniu z rytonawirem i innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi (patrz punkt 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Stosowanie produktu Saquinavir Sandoz powinien rozpocząć lekarz z doświadczeniem w leczeniu zakażenia HIV.

Dawkowanie

Leczenie skojarzone z rytonawirem

Zalecana dawką produktu Saquinavir Sandoz jest 1000 mg (2 tabletki powlekane) dwa razy na dobę razem z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

U pacjentów uprzednio nieleczonych zaleca się rozpoczęcie leczenia sakwinawirem z rytonawirem od dawki początkowej 500 mg (1 tabletki powlekana) produktu Saquinavir Sandoz dwa razy na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi przez pierwsze 7 dni. Po 7 dniach zalecaną dawką produktu Saquinavir Sandoz jest 1000 mg dwa razy na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

U pacjentów, u których następuje bezpośrednia zmiana z leczenia innymi inhibitorami proteazy z rytonawirem lub ze schematów leczenia na bazie nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptyazy, bez okresu wymywania, leczenie produktem Saquinavir Sandoz należy rozpocząć

i kontynuować standardową zalecaną dawką 1000 mg dwa razy na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek modyfikacja dawkowania nie jest konieczna. Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zakażeniem HIV i lekkimi zaburzeniami czynności wątroby modyfikacja dawkowania nie jest konieczna. Na podstawie ograniczonych danych wydaje się, że modyfikacja dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczna. Ze względu na zwiększoną zmienność ogólnego wpływu na organizm w tej populacji pacjentów, zaleca się ściśle monitorowanie bezpieczeństwa (w tym objawów zaburzeń rytmu serca) i odpowiedzi wirusologicznej. Stosowanie produktu Saquinavir Sandoz w skojarzeniu z rytonawirem jest przeciwwskazane u pacjentów z niewyrównanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani działania sakwinawiru wzmocnionego rytonawirem u pacjentów w wieku poniżej 2 lat z zakażeniem HIV. Dla dzieci w wieku 2 lat i starszych nie udało się określić zaleceń dotyczących dawki, która byłaby zarówno skuteczna, jak i poniżej progu ryzyka wydłużenia odstępów QT i PR.

Dorośli w wieku powyżej 60 lat

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

Sposób stosowania

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

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu Saquinavir Sandoz jest przeciwwskazane u następujących pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- z niewyrównaną chorobą wątroby (patrz punkt 4.4)
- **z wrodzonym lub udokumentowanym nabytym wydłużeniem odstępu QT**
- **z zaburzeniami elektrolitowymi, zwłaszcza z niewyrównaną hipokaliemią**
- **z klinicznie istotną bradykardią**
- **z klinicznie istotną niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory**
- **z objawowymi zaburzeniami rytmu serca w wywiadzie**
- jednocześnie przyjmujących którykolwiek z wymienionych leków, które mogą oddziaływać z sakwinawirem i powodować zagrażające życiu działania niepożądane (patrz punkty 4.4, 4.5 i 4.8):
 - **leki wydłużające odstęp QT i (lub) PR (patrz punkty 4.4 i 4.5)**
 - midazolam podawany doustnie (ostrzeżenia dotyczące midazolamu podawanego pozajelitowo, patrz punkt 4.5), triazolam (możliwość przedłużonej lub nasilonej sedacji, niewydolności oddechowej)
 - symwastatyna, lowastatyna (zwiększone ryzyko miopatii, w tym rabdomiolizy)
 - alkaloidy sporyszu, np. ergotamina, dihydroergotamina, ergonowina i metyloergonowina (możliwość ostrego działania toksycznego sporyszu)
 - ryfampicyna (ryzyko ciężkiego działania toksycznego na komórki wątrobowe – patrz punkty 4.4, 4.5 i 4.8)
 - kwetiapina (ryzyko śpiączki, patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Na co należy zwrócić uwagę przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Saquinavir Sandoz
Produktu Saquinavir Sandoz nie należy stosować jako jedyne go inhibitora proteazy. Należy go podawać wyłącznie w skojarzeniu z rytonawirem (patrz punkt 4.2).

Pacjentów należy poinformować, że sakwinawir nie leczy zakażenia HIV i że nadal mogą u nich rozwijać się choroby związane z zaawansowanym zakażeniem HIV, w tym zakażenia oportunistyczne. Wprawdzie dowiedziono, że skuteczne zahamowanie wirerii przez terapię przeciwretrowirusową zasadniczo zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, ale nie można wykluczyć pewnego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

Pacjentów należy także poinformować o możliwości wystąpienia działań niepożądanych związanych z podawanymi jednocześnie innymi lekami.

Zaburzenia przewodzenia i repolaryzacji serca

U zdrowych ochotników otrzymujących sakwinawir z rytonawirem obserwowano zależne od dawki wydłużenie odstępów QT i PR (patrz punkt 5.1). **Dlatego przeciwwskazane jest stosowanie produktu Saquinavir Sandoz wzmocnionego rytonawirem razem z innymi produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT i (lub) PR (patrz punkt 4.3).**

Ponieważ wydłużenie odstępów QT i PR zwiększa się wraz ze zwiększeniem stężenia sakwinawiru, nie należy przekraczać zalecanej dawki produktu Saquinavir Sandoz wzmocnionego rytonawirem. Nie badano działania produktu Saquinavir Sandoz w dawce 2000 mg raz na dobę wzmocnionego rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę w odniesieniu do ryzyka wydłużenia odstępu QT, dlatego takie dawkowanie nie jest zalecane. Należy zachować ostrożność podczas stosowania innych produktów leczniczych, które zwiększają stężenie w osoczu sakwinawiru wzmocnionego rytonawirem.

Kobiety i pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na związany ze stosowaniem leku wpływ na długość odstępu QT i (lub) PR.

• **Postępowanie kliniczne**

Należy rozważyć wykonanie elektrokardiogramu przed rozpoczęciem i po rozpoczęciu leczenia, np. u pacjentów przyjmujących leki, które zwiększają ogólny wpływ sakwinawiru na organizm (patrz punkt 4.5). Jeśli u pacjenta wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy wskazujące na zaburzenia rytmu serca, należy zastosować stałe monitorowanie zapisu EKG. W razie wykazania zaburzeń rytmu serca lub wydłużenia odstępu QT lub PR, stosowanie produktu Saquinavir Sandoz wzmocnionego rytonawirem należy przerwać.

Pacjenci rozpoczynający leczenie produktem Saquinavir Sandoz wzmocnionym rytonawirem

- Przed rozpoczęciem leczenia u każdego pacjenta należy wykonać EKG: u pacjentów z odstępem QT >450 ms nie należy stosować produktu Saquinavir Sandoz wzmocnionego rytonawirem. U pacjentów, u których odstęp QT jest mniejszy niż 450 ms, zaleca się wykonanie badania EKG w trakcie leczenia.
- U nieleczonych wcześniej pacjentów leczenie produktem sakwinawirem z rytonawirem należy rozpocząć od dawki 500 mg + 100 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 7 dni, a następnie po 7 dniach, jeśli początkowa wartość odstępu QT była poniżej 450 ms, stosować dawkę 1000 mg + 100 mg dwa razy na dobę. Kontrolne badanie EKG należy wykonać po około 10 dniach leczenia. U pacjentów, u których nastąpi wydłużenie odstępu QT do >480 ms lub wydłużenie odstępu QT o ponad 20 ms w stosunku do wartości początkowej, leczenie produktem Saquinavir Sandoz wzmocnionym rytonawirem należy przerwać.

Pacjenci leczeni produktem Saquinavir Sandoz wzmocnionym rytonawirem, u których konieczne jest jednoczesne zastosowanie innego produktu leczniczego, który może zwiększyć ogólny wpływ sakwinawiru na organizm lub pacjenci otrzymujący produkt leczniczy, który może zwiększyć ogólny wpływ sakwinawiru na organizm, u których konieczne jest jednoczesne zastosowanie produktu Saquinavir Sandoz wzmocnionego rytonawirem, gdy inne leczenie nie jest dostępne, a korzyści z leczenia przewyższają ryzyko

- Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać EKG: u pacjentów, u których odstęp QT wynosi >450 ms nie należy rozpoczynać leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.5).
- U pacjentów z początkowym odstępem QT mniejszym niż 450 ms należy skontrolować EKG w trakcie leczenia. U pacjentów, u których w trakcie leczenia skojarzonego nastąpi wydłużenie odstępu QT do wartości powyżej 480 ms lub odstęp QT wydłuży się w stosunku do wartości początkowej o ponad 20 ms, lekarz powinien, na podstawie dokładnej oceny klinicznej, zdecydować o przerwaniu leczenia produktem Saquinavir Sandoz wzmocnionym rytonawirem, przerwaniu leczenia skojarzonego lub przerwaniu obydwu terapii.

• **Informacje istotne dla pacjenta**

Lekarz prowadzący musi zapewnić pacjentowi dokładną informację o zaburzeniach przewodzenia i repolaryzacji serca.

- Pacjentów rozpoczynających leczenie produktem Saquinavir Sandoz wzmocnionym rytonawirem należy ostrzec o ryzyku zaburzeń rytmu serca związanych z wydłużeniem odstępu QT i PR oraz zalecić zgłaszanie lekarzowi jakichkolwiek objawów przedmiotowych lub podmiotowych wskazujących na zaburzenia rytmu serca (tj. kołatanie w klatce piersiowej, omdlenie, stan przedomdleniowy).
- Lekarz powinien zapytać o występujące w rodzinie przypadki nagłego zgonu w młodym wieku, gdyż mogą one wskazywać na wrodzone wydłużenie odstępu QT.
- Pacjenta należy poinformować o znaczeniu nieprzekraczania zalecanej dawki.
- Każdemu pacjentowi (lub jego opiekunowi) należy przypomnieć o konieczności przeczytania ulotki informacyjnej dołączonej do opakowania produktu Saquinavir Sandoz.

Choroba wątroby

Nie ustalono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania sakwinawiru z rytonawirem u pacjentów z istotnymi chorobami wątroby, dlatego leki te w skojarzeniu należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów. Stosowanie produktu Saquinavir Sandoz w skojarzeniu z rytonawirem jest przeciwwskazane u pacjentów z niewyrównaną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3). U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, otrzymujących skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe, ryzyko ciężkich i mogących zagrażać życiu działań niepożądanych ze strony wątroby jest zwiększone. Jeśli pacjent otrzymuje jednocześnie przeciwretrowirusowe leczenie z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi tych produktów leczniczych.

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

Na podstawie ograniczonych danych wydaje się, że modyfikacja dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczna. Ze względu na zwiększoną zmienność ogólnego wpływu na organizm w tej populacji pacjentów, zaleca się ściśle monitorowanie bezpieczeństwa stosowania (w tym objawów zaburzeń rytmu serca) i odpowiedzi wirusologicznej (patrz punkty 4.2 i 5.2). Donoszono o przypadkach zaostrzenia przewlekłych zaburzeń czynności wątroby, w tym nadciśnienia wrotnego, u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, marskością lub innymi zaburzeniami wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Klirens nerkowy stanowi mało istotną drogę eliminacji leku; metabolizm i wydalanie sakwinawiru zachodzą głównie w wątrobie. Z tego względu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

modyfikacja początkowej dawki nie jest konieczna. Ponieważ jednak nie badano pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, należy zachować ostrożność podczas przepisywania sakwinawiru z rytonawirem pacjentom z tej grupy.

Pacjenci z przewlekłą biegunką lub zaburzeniami wchłaniania

Brak informacji dotyczących stosowania wzmocnionego sakwinawiru i dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności niewzmocnionego sakwinawiru u pacjentów z przewlekłą biegunką lub zaburzeniami wchłaniania. Nie wiadomo, czy u tych pacjentów można stosować subterapeutyczne dawki sakwinawiru.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani działania sakwinawiru wzmocnionego rytonawirem u pacjentów w wieku poniżej 2 lat zakażonych HIV. U dzieci w wieku 2 lat i starszych nie udało się ustalić zaleceń dotyczących dawki, która byłaby jednocześnie skuteczna i znajdowała się poniżej progu ryzyka wydłużenia odstępu QT i PR. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego w tej grupie pacjentów.

Dorośli w wieku powyżej 60 lat

Doświadczenie dotyczące stosowania sakwinawiru u dorosłych w wieku powyżej 60 lat jest ograniczone. Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na spowodowane przez produkt leczniczy zmiany długości odstępu QT i (lub) PR.

Nietolerancja laktozy

Tabletki leku Saquinavir Sandoz zawierają laktozę. Nie powinny być stosowane u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Pacjenci z hemofilią

Donoszono o przypadkach zwiększonego krwawienia, w tym o samoistnych krwiakach podskórnych i wylewach krwi do stawów, u leczonych inhibitorami proteazy pacjentów z hemofilią typu A i B. Niektórym pacjentom dodatkowo podawano czynnik VIII. U ponad połowy opisywanych pacjentów leczenie inhibitorami proteazy kontynuowano lub wznowiono, jeśli zostało przerwane. Postulowano istnienie związku przyczynowo-skutkowego, ale jego mechanizm nie został wyjaśniony. Dlatego pacjenta z hemofilią należy ostrzec o możliwości zwiększonego krwawienia.

Cukrzyca i hiperglikemia

U pacjentów przyjmujących inhibitory proteazy notowano wystąpienie hiperglikemii lub wystąpienie nowej albo zaostrzenie się objawów cukrzycy. U niektórych pacjentów hiperglikemia była ciężka i niekiedy przebiegała z kwasicą ketonową. U wielu pacjentów występowały także inne choroby, a w leczeniu niektórych z nich konieczne było podawanie leków, które mogą powodować rozwój cukrzycy lub hiperglikemii.

Lipodystrofia

Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe wiąże się ze zmianą rozmieszczenia tkanki tłuszczowej (lipodystrofią) u pacjentów z zakażeniem HIV. Odległe następstwa tego działania nie są obecnie znane, a wiedza na temat mechanizmu powstawania jest niekompletna. Istnieje hipoteza o związku między stłuszczeniem narządów a inhibitorami proteazy (PI) i między lipoatrofią a nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI). Zwiększone ryzyko lipodystrofii wiąże się z czynnikami osobniczymi, jak podeszły wiek i z czynnikami związanymi z lekami, takimi jak dłuższe leczenie przeciwretrowirusowe i związane z nim zaburzenia metaboliczne. Badanie pacjenta powinno uwzględniać ocenę fizykalnych objawów zmian rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Należy rozważyć oznaczenie na czczo stężenia lipidów w surowicy i glukozy we krwi. Jeśli to wskazane klinicznie, zaburzenia lipidowe należy leczyć (patrz punkt 4.8).

Martwica kości

Wprawdzie uważa się jej etiologię za wieloczynnikową (włącznie ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, znacznym zahamowaniem czynności układu odpornościowego, zwiększonym

wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Pacjentom należy zalecić, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle (również uporczywe) w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U zakażonych HIV pacjentów z ciężkim niedoborem odporności może wystąpić podczas rozpoczynania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwuje się w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Odpowiednimi przykładami są: cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami i zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego należy ocenić i w razie konieczności leczyć.

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

Interakcja z rytonawirem

Zalecana dawka sakwinawiru z rytonawirem wynosi 1000 mg sakwinawiru i 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę. Wykazano, że stosowanie większych dawek rytonawiru wiąże się ze zwiększoną częstością działań niepożądanych. Jednoczesne podawanie sakwinawiru i rytonawiru prowadziło do ciężkich działań niepożądanych, głównie cukrzycowej kwasicy ketonowej i zaburzeń czynności wątroby, zwłaszcza u pacjentów z chorobą wątroby.

Interakcja z typranawirem

Jednoczesne stosowanie wzmocnionego sakwinawiru i typranawiru z małą dawką rytonawiru w podwójnie wzmocnionym schemacie leczenia powodowało znaczące zmniejszenie stężenia sakwinawiru w osoczu (patrz punkt 4.5). Dlatego nie zaleca się podawania wzmocnionego sakwinawiru i typranawiru jednocześnie z małą dawką rytonawiru.

Interakcje z inhibitorami reduktazy HMG-CoA

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania sakwinawiru z rytonawirem i atorwastatyny, która jest w mniejszym stopniu metabolizowana przez CYP3A4. W takiej sytuacji należy rozważyć zmniejszenie dawki atorwastatyny. Jeśli wskazane jest leczenie inhibitorami reduktazy HMG-CoA, zaleca się zastosowanie prawastatyny lub fluwastatyny (patrz punkt 4.5).

Doustne środki antykoncepcyjne

Jednoczesne stosowanie sakwinawiru z rytonawirem może spowodować zmniejszenie stężenia etynyloestradiolu, dlatego pacjentki stosujące doustne środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny powinny podczas terapii skojarzonej stosować inne lub dodatkowe metody zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.5).

Glikokortykosteroidy

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania wzmocnionego sakwinawiru i flutykazonu lub innych glikokortykosteroidów metabolizowanych przez izoenzym CYP3A4, chyba że spodziewane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko ogólnoustrojowego działania kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności nadnerczy (patrz punkt 4.5).

Interakcja z efawirenzem

Wykazano, że jednoczesne przyjmowanie sakwinawiru z rytonawirem i efawirenzem wiąże się ze zwiększonym ryzykiem toksycznego działania na wątrobę. Podczas takiego leczenia skojarzonego należy kontrolować czynność wątroby. W badaniach z udziałem zdrowych ochotników oraz pacjentów z zakażeniem HIV nie obserwowano istotnych klinicznie zmian stężenia sakwinawiru lub efawirenu (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Większość badań dotyczących interakcji lekowych sakwinawiru przeprowadzono z zastosowaniem niewzmocnionego sakwinawiru w tabletkach powlekanych lub w kapsułkach miękkich. Tylko ograniczoną liczbę badań przeprowadzono z zastosowaniem wzmocnionego rytonawirem sakwinawiru w tabletkach powlekanych lub w kapsułkach miękkich.

Obserwacje z badań interakcji niewzmocnionego sakwinawiru mogą nie być reprezentatywne dla działań notowanych podczas zastosowania sakwinawiru z rytonawirem. Ponadto wyniki uzyskane podczas stosowania sakwinawiru w postaci kapsułek miękkich mogą nie stanowić podstawy do przewidywania nasilenia interakcji z sakwinawirem w tabletkach powlekanych podawanym razem z rytonawirem.

Sakwinawir jest metabolizowany z udziałem cytochromu P450, a swoisty izoenzym CYP3A4 warunkuje 90% jego metabolizmu wątrobowego. Ponadto badania *in vitro* wykazały, że sakwinawir jest substratem i inhibitorem glikoproteiny P (P-gp). Dlatego produkty lecznicze, które albo dzielą ten szlak metaboliczny z sakwinawirem, albo zmieniają aktywność CYP3A4 i (lub) P-gp (patrz „*Inne możliwe interakcje*”), mogą zmieniać farmakokinetykę sakwinawiru. Podobnie sakwinawir może także modyfikować farmakokinetykę innych produktów leczniczych, które są substratami CYP3A4 lub P-gp.

Rytonawir może wpływać na farmakokinetykę innych produktów leczniczych, gdyż jest silnym inhibitorem CYP3A4 i P-gp. Dlatego podczas jednoczesnego podawania sakwinawiru i rytonawiru należy brać pod uwagę możliwość wpływu rytonawiru na inne produkty lecznicze (patrz Charakterystyki Produktów Leczniczych zawierających rytonawir).

Na podstawie obserwacji zależnego od dawki wydłużenia odstępów QT i PR u zdrowych ochotników otrzymujących sakwinawir z rytonawirem (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1), możliwy jest addytywny wpływ na wydłużenie odstępów QT i PR. Dlatego przeciwwskazane jest stosowanie sakwinawiru wzmocnionego rytonawirem razem z innymi produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT i (lub) PR. Nie zaleca się stosowania sakwinawiru wzmocnionego rytonawirem razem z lekami zwiększającymi ogólny wpływ sakwinawiru na organizm i należy go unikać, jeśli dostępne są inne opcje terapeutyczne. Jeśli jednoczesne stosowanie uznano za konieczne ze względu na przewagę możliwych korzyści dla pacjenta nad ryzykiem, należy zachować szczególną ostrożność (patrz punkt 4.4, informacje o poszczególnych lekach, patrz tabela 1).

Tabela 1. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i zalecenia dotyczące dawkowania

Produkty lecznicze zgodne z obszarami terapeutycznymi (dawka produktu Saquinavir Sandoz zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Leki przeciwretrowirusowe Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)		
Zalcytabina i (lub) zydowudyna (sakwinawir + rytonawir)	Nie ukończono badań interakcji farmakokinetycznych. Interakcje z zalcytabiną są mało prawdopodobne ze względu na różne drogi metabolizmu i wydalania. Stosowanie zydowudyny (200 mg co 8 godzin) razem z rytonawirem (300 mg co 6 godzin) spowodowało zmniejszenie AUC zydowudyny o 25%. Farmakokinetyka rytonawiru pozostała bez zmian.	Modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Produkty lecznicze zgodnie z obszarami terapeutycznymi (dawka produktu Saquinavir Sandoz zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Zalcytabina i (lub) zydowudyna (sakwinawir niewzmocniony)	Sakwinawir ↔ Zalcytabina ↔ Zydowudyna ↔	
Dydanozyna w dawce pojedynczej 400 mg (sakwinawir + rytonawir 1600 mg + 100 mg raz na dobę)	Sakwinawir AUC ↓ 30% Sakwinawir C _{max} ↓ 25% Sakwinawir C _{min} ↔	Modyfikacja dawki nie jest konieczna.
Fumaran tenofowiru dizoproksylu 300 mg raz na dobę (sakwinawir + rytonawir 1000 mg + 100 mg dwa razy na dobę)	Sakwinawir AUC ↓ 1% Sakwinawir C _{max} ↓ 7% Sakwinawir C _{min} ↔	Modyfikacja dawki nie jest konieczna.
Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI)		
Delawirdyna (sakwinawir + rytonawir)	Nie zbadano interakcji z połączeniem Saquinavir Sandoz + rytonawir.	
Delawirdyna (sakwinawir niewzmocniony)	Sakwinawir AUC ↑ 348%. Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania są ograniczone i nie ma danych dotyczących skuteczności takiego połączenia leków. W niewielkim, wstępnym badaniu, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych stwierdzono u 13% pacjentów w pierwszych kilku tygodniach stosowania delawirdyny z sakwinawirem (u 6% 3. lub 4. stopnia).	Podczas takiego leczenia skojarzonego należy często kontrolować czynność wątroby.
Efawirenz 600 mg raz na dobę (sakwinawir + rytonawir 1600 mg + 200 mg raz na dobę <i>lub</i> sakwinawir + rytonawir 1000 mg + 100 mg dwa razy na dobę, <i>lub</i> sakwinawir + rytonawir 1200 mg + 100 mg raz na dobę)	Sakwinawir ↔ Efawirenz ↔	Modyfikacja dawki nie jest konieczna.
Newirapina (sakwinawir + rytonawir)	Nie zbadano interakcji z połączeniem Saquinavir Sandoz + rytonawir.	
Newirapina (sakwinawir niewzmocniony)	Sakwinawir AUC ↓ 24% Newirapina AUC ↔	Modyfikacja dawki nie jest konieczna.
Inhibitory proteazy HIV (PI)		
Atazanawir 300 mg raz na dobę (sakwinawir + rytonawir)	Sakwinawir AUC ↑ 60% Sakwinawir C _{max} ↑ 42% Rytonawir AUC ↑ 41%	Przeciwwskazane stosowanie z połączeniem Saquinavir Sandoz + rytonawir ze względu na ryzyko

Produkty lecznicze zgodnie z obszarami terapeutycznymi (dawka produktu Saquinavir Sandoz zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
1600 mg + 100 mg raz na dobę)	Rytonawir C_{max} ↑ 34% Atazanawir ↔ Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących połączenia sakwinawir + rytonawir w dawce 1000 mg + 100 mg podawanego dwa razy na dobę z atazanawirem.	zagrożających życiu zaburzeń rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).
Fosamprenawir 700 mg dwa razy na dobę (sakwinawir + rytonawir 1000 mg + 100 mg dwa razy na dobę)	Sakwinawir AUC ↓ 15% Sakwinawir C_{max} ↓ 9% Sakwinawir C_{min} ↓ 24% (pozostaje powyżej docelowego progu dla skutecznego leczenia)	Modyfikacja dawki produktu Saquinavir Sandoz z rytonawirem nie jest konieczna.
Indynawir (sakwinawir + rytonawir)	Rytonawir w małej dawce zwiększa stężenie indynawiru.	Zwiększone stężenie indynawiru może spowodować kamicyę nerkową.
Indynawir 800 mg trzy razy na dobę (sakwinawir w pojedynczej dawce 600-1200 mg)	Sakwinawir AUC ↑ 4,6-7,2-krotne Indynawir ↔ Nie są dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności tego połączenia. Nie ustalono odpowiednich dawek dla leczenia skojarzonego.	
Lopinawir + rytonawir 400 mg + 100 mg dwa razy na dobę (sakwinawir 1000 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z 2 lub 3 NRTI)	Sakwinawir ↔ Rytonawir ↓ (skuteczność jako leku wzmacniającego bez zmian). Lopinawir ↔ (na podstawie historycznego porównania z niewzmocnionym lopinawirem)	Przeciwwskazane stosowanie w skojarzeniu z produktem Saquinavir Sandoz z rytonawirem ze względu na ryzyko zagrożających życiu zaburzeń rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).
Nelfinawir 1250 mg dwa razy na dobę (sakwinawir + rytonawir 1000 mg + 100 mg dwa razy na dobę)	Sakwinawir AUC ↑ 13% (90% CI: 27↓ - 74↑) Sakwinawir C_{max} ↑ 9% (90% CI: 27↓ - 61↑) Nelfinawir AUC ↓ 6% (90% CI: 28↓ - 22↑) Nelfinawir C_{max} ↓ 5% (90% CI: 23↓ - 16↑)	Połączenie niezalecane.
Nelfinawir 750 mg trzy razy na dobę (sakwinawir niewzmocniony 1200 mg trzy razy na dobę)	Sakwinawir AUC ↑ 392% Sakwinawir C_{max} ↑ 179% Nelfinawir AUC ↑ 18% Nelfinawir C_{max} ↔	Terapia czterolekowa obejmująca sakwinawir w postaci kapsułek miękkich i nelfinawir razem z dwoma nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy powoduje dłuższą utrzymującą się odpowiedź (wydłużenie czasu do wirusologicznego nawrotu) niż terapia trójlekowa z jednym z inhibitorów proteazy. Jednoczesne podawanie nelfinawiru i sakwinawiru w postaci kapsułek miękkich powodowało umiarkowane zwiększenie częstości biegunki.
Rytonawir 100 mg dwa razy na dobę (sakwinawir	Sakwinawir ↑ Rytonawir ↔	Jest to zatwierdzony schemat leczenia skojarzonego. Modyfikacja

Produkty lecznicze zgodnie z obszarami terapeutycznymi (dawka produktu Saquinavir Sandoz zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
1000 mg dwa razy na dobę)	U pacjentów z zakażeniem HIV podawanie produktu Saquinavir Sandoz lub sakwinawiru w postaci kapsułek miękkich w skojarzeniu z rytonawirem w dawkach 1000 mg + 100 mg dwa razy na dobę powoduje, że ogólny wpływ sakwinawiru na organizm przez 24 godziny jest podobny lub większy niż taki wpływ uzyskany w wyniku podawania sakwinawiru w postaci kapsułek miękkich w dawce 1200 mg trzy razy na dobę (patrz punkt 5.2).	dawki nie jest konieczna.
Typranawir + rytonawir (sakwinawir + rytonawir)	Sakwinawir C_{min} ↓ 78% Stosowanie podwójnie wzmocnionej terapii inhibitorami proteazy u dorosłych HIV-pozytywnych leczonych wieloma lekami.	Nie zaleca się podawania typranawiru z małą dawką rytonawiru razem z sakwinawirem i rytonawirem. Jeśli takie połączenie uznane jest za konieczne, zdecydowanie zaleca się kontrolowanie stężenia sakwinawiru w osoczu.
<i>Inhibitory fuzji HIV</i>		
Enfuwirtyd (sakwinawir + rytonawir 1000 mg + 100 mg dwa razy na dobę)	Sakwinawir ↔ Enfuwirtyd ↔ Nie odnotowano klinicznie istotnej interakcji.	Modyfikacja dawki nie jest konieczna.
<i>Antagoniści HIV CCR5</i>		
Marawirok 100 mg dwa razy na dobę (sakwinawir + rytonawir 1000 mg + 100 mg dwa razy na dobę)	Marawirok AUC_{12} ↑ 9,77 Marawirok C_{max} : ↑ 4,78 Nie mierzono stężenia sakwinawiru z rytonawirem; wpływ nie jest spodziewany.	Modyfikacja dawki sakwinawiru z rytonawirem nie jest konieczna. Dawkę marawiroku należy zmniejszyć do 150 mg dwa razy na dobę i kontrolować jego stężenie.
<i>Inne produkty lecznicze</i> <i>Lek alfa-1-adrenolityczny</i>		
Alfuzosyna	Można spodziewać się, że stosowanie sakwinawiru z rytonawirem razem z alfuzosyną zwiększy jej stężenie w osoczu.	Przeciwwskazane jest stosowanie razem z produktem Saquinavir Sandoz z rytonawirem ze względu na możliwość zwiększenia stężenia alfuzosyny, co może spowodować niedociśnienie tętnicze.
<i>Leki przeciwarytmiczne</i>		
Beprydyl Lidokaina (podawana ogólnie) Chinidyna Hydrochinidyna (sakwinawir + rytonawir)	Podczas stosowania razem z produktem Saquinavir Sandoz z rytonawirem może zwiększyć się stężenie beprydylu, podawanej ogólnie lidokainy, chinidyny lub hydrochinidyny.	Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie z produktem Saquinavir Sandoz z rytonawirem ze względu na mogące zagrażać życiu zaburzenia rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).
Amiodaron Flekainid Propafenon	Podczas stosowania razem z produktem Saquinavir Sandoz z rytonawirem może zwiększyć się	Przeciwwskazane jest stosowanie razem z produktem Saquinavir Sandoz z rytonawirem ze względu na

Produkty lecznicze zgodne z obszarami terapeutycznymi (dawka produktu Saquinavir Sandoz zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
(sakwinawir + rytonawir)	stężenie amiodaronu, flekainidu lub propafenonu.	mogące zagrażać życiu zaburzenia rytmu serca (patrz punkt 4.3).
Dofetylid (sakwinawir + rytonawir)	Chociaż nie przeprowadzono szczegółowych badań, stosowanie produktu Saquinavir Sandoz z rytonawirem razem z produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie przez CYP3A4 może powodować zwiększenie stężenia tych produktów leczniczych w osoczu.	Przeciwwskazane jest stosowanie razem z produktem Saquinavir Sandoz z rytonawirem ze względu na mogące zagrażać życiu zaburzenia rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).
Ibutylid Sotalol (sakwinawir + rytonawir)		Przeciwwskazane jest stosowanie razem z produktem Saquinavir Sandoz z rytonawirem ze względu na mogące zagrażać życiu zaburzenia rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).
Leki przeciwzakrzepowe		
Warfaryna (sakwinawir + rytonawir)	Możliwy wpływ na stężenie warfaryny.	Zalecane kontrolowanie wartości INR (międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego).
Leki przeciwdrgawkowe		
Karbamazepina Fenobarbital Fenytoina (sakwinawir + rytonawir)	Nie badano interakcji z połączeniem sakwinawir + rytonawir.	
Karbamazepina Fenobarbital Fenytoina (sakwinawir niewzmocniony)	Te produkty lecznicze indukują CYP3A4 i dlatego mogą zmniejszyć stężenie sakwinawiru.	
Leki przeciwdepresyjne		
Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. amitryptylina, imipramina) (sakwinawir + rytonawir)	Saquinavir Sandoz z rytonawirem może zwiększyć stężenie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych.	Przeciwwskazane jest stosowanie razem z produktem Saquinavir Sandoz z rytonawirem ze względu na mogące zagrażać życiu zaburzenia rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).
Nefazodon (sakwinawir + rytonawir)	Nie oceniano interakcji z połączeniem sakwinawir + rytonawir.	
Nefazodon (sakwinawir niewzmocniony)	Nefazodon hamuje CYP3A4. Stężenie sakwinawiru może się zwiększyć.	Połączenie niezalecane.
Trazodon (rytonawir)	Może zwiększyć się stężenie trazodonu w osoczu. Po podaniu trazodonu razem z rytonawirem odnotowano takie działania niepożądane, jak nudności, zawroty głowy, niedociśnienie i omdlenie.	Przeciwwskazane jest stosowanie razem z produktem Saquinavir Sandoz z rytonawirem ze względu na mogące zagrażać życiu zaburzenia rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).
Leki przeciw dnie		
Kolchicyna	Przypuszcza się, że stosowanie	Ze względu na możliwość

Produkty lecznicze zgodne z obszarami terapeutycznymi (dawka produktu Saquinavir Sandoz zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
	kolchicyny razem z sakwinawirem z rytonawirem może zwiększyć stężenie kolchicyny w osoczu ze względu na hamowanie przez inhibitor proteazy P-gp i (lub) CYP3A4.	zwiększenia toksyczności związanej ze stosowaniem kolchicyny (zdarzenia nerwowo-mięśniowe, w tym rabdomioliza), nie zaleca się jej stosowania razem z sakwinawirem z rytonawirem, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 4.4).
Leki przeciwhistaminowe		
Terfenadyna Astemizol (sakwinawir + rytonawir)	Terfenadyna AUC ↑, co wiąże się z wydłużeniem odstępu QTc. Możliwa jest podobna interakcja z astemizolem.	Stosowanie terfenadyny i astemizolu z sakwinawirem (wzmocnionym lub niewzmocnionym) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Mizolastyna (sakwinawir + rytonawir)		Przeciwwskazane jest stosowanie razem z produktem Saquinavir Sandoz z rytonawirem ze względu na mogące zagrażać życiu zaburzenia rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).
Leki przeciwzakazne		
Klarytromycyna (sakwinawir + rytonawir)	Nie zbadano interakcji z połączeniem sakwinawir + rytonawir.	
Klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę (sakwinawir niewzmocniony 1200 mg trzy razy na dobę)	Sakwinawir AUC ↑ 177% Sakwinawir C _{max} ↑ 187% Klarytromycyna AUC ↑ 40% Klarytromycyna C _{max} ↑ 40%	Przeciwwskazane jest stosowanie razem z produktem Saquinavir Sandoz z rytonawirem ze względu na mogące zagrażać życiu zaburzenia rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).
Erytromycyna (sakwinawir + rytonawir)	Nie zbadano interakcji z połączeniem Saquinavir Sandoz + rytonawir.	Przeciwwskazane jest stosowanie razem z produktem Saquinavir Sandoz z rytonawirem ze względu na mogące zagrażać życiu zaburzenia rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).
Erytromycyna 250 mg raz na dobę (sakwinawir niewzmocniony 1200 mg trzy razy na dobę)	Sakwinawir AUC ↑ 99% Sakwinawir C _{max} ↑ 106%	Modyfikacja dawki nie jest konieczna.
Kwas fusydowy (sakwinawir + rytonawir)	Nie zbadano. Stosowanie kwasu fusydowego razem z produktem Saquinavir Sandoz z rytonawirem może spowodować zwiększenie stężenia zarówno kwasu fusydowego, jak i sakwinawiru z rytonawirem.	
Antybiotyki streptograminowe (sakwinawir + rytonawir)	Nie zbadano interakcji z połączeniem Saquinavir Sandoz + rytonawir.	

Produkty lecznicze zgodnie z obszarami terapeutycznymi (dawka produktu Saquinavir Sandoz zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Antybiotyki streptograminowe (sakwinawir niewzmocniony)	Antybiotyki streptograminowe, tj. chinuprystyna i dalfoprystyna, hamują CYP3A4. Stężenie sakwinawiru może się zwiększyć.	Zaleca się monitorowanie toksycznego działania sakwinawiru.
Halofantryna Pentamidyna Sparflokscacyna (sakwinawir + rytonawir)		Przeciwwskazane jest stosowanie razem z produktem Saquinavir Sandoz z rytonawirem ze względu na mogące zagrażać życiu zaburzenia rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).
Leki przeciwgrzybicze		
Ketokonazol 200 mg raz na dobę (sakwinawir + rytonawir 1000 mg + 100 mg dwa razy na dobę)	Sakwinawir AUC ↔ Sakwinawir C _{max} ↔ Rytonawir AUC ↔ Rytonawir C _{max} ↔ Ketokonazol AUC ↑ 168% (90% CI 146%-193%) Ketokonazol C _{max} ↑ 45% (90% CI 32%-59%)	Modyfikacja dawki nie jest konieczna podczas stosowania sakwinawiru z rytonawirem razem z ketokonazolem w dawce ≤200 mg/dobę. Nie zaleca się stosowania dużych dawek ketokonazolu (>200 mg/dobę).
Itrakonazol (sakwinawir + rytonawir)	Nie zbadano interakcji z połączeniem Saquinavir Sandoz + rytonawir.	
Itrakonazol (sakwinawir niewzmocniony)	Itrakonazol jest umiarkowanie silnym inhibitorem CYP3A4. Interakcja jest możliwa.	Zaleca się monitorowanie toksycznego działania sakwinawiru.
Flukonazol + mikonazol (sakwinawir + rytonawir)	Nie zbadano interakcji z połączeniem Saquinavir Sandoz + rytonawir.	
Leki przeciwprątkowe		
Ryfampicyna 600 mg raz na dobę (sakwinawir + rytonawir 1000 mg + 100 mg dwa razy na dobę)	W badaniu klinicznym po 1 do 5 dni jednoczesnego stosowania u 11 spośród 17 (65%) zdrowych ochotników wystąpiły objawy ciężkiego działania toksycznego na komórki wątrobowe ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz do wartości >20-krotnie większych niż górna granica normy.	Stosowanie ryfampicyny i produktu Saquinavir Sandoz z rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Ryfabutyna 150 mg raz na dobę (sakwinawir + rytonawir 1000 mg + 100 mg dwa razy na dobę) u zdrowych ochotników	Sakwinawir AUC ₀₋₁₂ ↓ 13% (90% CI: 31↓ - 9↑) Sakwinawir C _{max} ↓ 15% (90% CI: 32↓ - 7↑) Rytonawir AUC ₀₋₁₂ ↔ (90% CI: 10↓ - 9↑) Rytonawir C _{max} ↔ (90% CI: 8↓ - 7↑) Ryfabutyna, czynna część* AUC ₀₋₇₂ ↑ 134% (90% CI 109%-162%) Ryfabutyna, czynna część* C _{max} ↑ 130%	Aby zapobiec możliwości rozwoju oporności na ryfabutynę u chorych na gruźlicę z zakażeniem HIV, zalecaną dawką ryfabutyny jest 150 mg co drugi dzień lub trzy razy na tydzień z niezmienioną dawką sakwinawiru z rytonawirem (1000 mg + 100 mg dwa razy na dobę). Zaleca się kontrolowanie neutropenii i aktywności enzymów wątrobowych ze względu na spodziewane zwiększenie ogólnego wpływu ryfabutyny na organizm.

Produkty lecznicze zgodnie z obszarami terapeutycznymi (dawka produktu Saquinavir Sandoz zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
	(90% CI 98%-167%) Ryfabutyna AUC ₀₋₇₂ ↑ 53% (90% CI 36%-73%) Ryfabutyna C _{max} ↑ 86% (90% CI 57%-119%) * Suma ryfabutyny i jej metabolitu 25-O-deacetyloryfabutyny	
Leki przeciwpsychotyczne		
Kwetiapina	Ze względu na hamowanie aktywności CYP3A przez połączenie sakwinawir + rytonawir, można spodziewać się zwiększenia stężenia kwetiapiny.	Stosowanie produktu Saquinavir Sandoz razem z kwetiapiną jest przeciwwskazane, gdyż może spowodować zwiększenie toksyczności kwetiapiny. Zwiększenie stężenia kwetiapiny w osoczu może prowadzić do śpiączki.
Benzodiazepiny		
Midazolam 7,5 mg w dawce pojedynczej (doustnie) (sakwinawir + rytonawir 1000 mg + 100 mg dwa razy na dobę)	Midazolam AUC ↑ 12,4-krotne Midazolam C _{max} ↑ 4,3-krotne Midazolam t _{1/2} ↑ z 4,7 h do 14,9 h Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania sakwinawiru wzmocnionego rytonawirem razem z midazolamem podawanym dożylnie. Badania innych modulatorów CYP3A i dożylnego midazolamu świadczą o możliwości 3-4-krotnego zwiększenia stężenia midazolamu w osoczu.	Stosowanie produktu Saquinavir Sandoz z rytonawirem razem z doustnie podawanym midazolamem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Saquinavir Sandoz z rytonawirem razem z midazolamem podawanym pozajelitowo. Jeśli Saquinavir Sandoz stosuje się razem z pozajelitowo podawanym midazolamem, należy to przeprowadzać na oddziale intensywnej opieki medycznej lub podobnym, co zapewni ścisłe monitorowanie i odpowiednie postępowanie w razie wystąpienia depresji oddechowej i (lub) przedłużonej sedacji. Należy rozważyć modyfikację dawkowania, zwłaszcza jeśli podaje się więcej niż jedną dawkę midazolamu.
Alprazolam Klorazepat Diazepam Flurazepam (sakwinawir + rytonawir)	Stężenia tych produktów leczniczych mogą się zwiększyć podczas stosowania razem z produktem Saquinavir Sandoz z rytonawirem.	Zaleca się uważne kontrolowanie reakcji pacjentów na działanie uspokajające. Może być konieczne zmniejszenie dawki benzodiazepiny.
Triazolam (sakwinawir + rytonawir)	Stężenie triazolamu może się zwiększyć podczas stosowania razem z produktem Saquinavir Sandoz z rytonawirem.	Przeciwwskazane jest stosowanie razem z sakwinawirem z rytonawirem ze względu na ryzyko wydłużenia lub nasilenia działania uspokajającego oraz depresji oddechowej (patrz punkt 4.3).

Produkty lecznicze zgodne z obszarami terapeutycznymi (dawka produktu Saquinavir Sandoz zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Antagoniści wapnia		
Felodypina, nifedypina, nikardypina, diltiazem, nimodypina, werapamil, amlodypina, nizoldypina, izradypina (sakwinawir + rytonawir)	Stężenie tych produktów leczniczych może się zwiększyć podczas stosowania razem z produktem Saquinavir Sandoz z rytonawirem.	Zaleca się ostrożność i ściśle monitorowanie stanu klinicznego pacjentów.
Kortykosteroidy		
Deksametazon (sakwinawir+ rytonawir)	Nie zbadano interakcji z połączeniem Saquinavir Sandoz + rytonawir.	
Deksametazon (sakwinawir niewzmocniony)	Deksametazon indukuje CYP3A4 i może zmniejszyć stężenie sakwinawiru.	Stosować ostrożnie. Sakwinawir może być mniej skuteczny u pacjentów otrzymujących deksametazon.
Propionian flutykazonu 50 µg raz na dobę, donosowo (rytonawir 100 mg dwa razy na dobę)	<p>Propionian flutykazonu ↑ Endogenny kortyzol ↓ 86% (90% CI 82%-89%) Silniejszych działań można spodziewać się podczas stosowania propionianu flutykazonu w postaci wziewnej. Zgłaszano ogólnoustrojowe działanie kortykosteroidów, w tym zespół Cushinga i zahamowanie czynności nadnerczy, u pacjentów otrzymujących rytonawir i propionian flutykazonu podawany wziewnie lub donosowo. Działanie takie jest również możliwe podczas stosowania innych kortykosteroidów metabolizowanych przez P450 3A, np. budesonid.</p> <p>Wpływ dużego ogólnoustrojowego działania flutykazonu na stężenie rytonawiru w osoczu nie jest jeszcze znany.</p>	<p>Nie zaleca się podawania wzmocnionego sakwinawiru razem z propionianem flutykazonu ani z innymi glikokortykosteroidami metabolizowanymi przez P450 3A (tj. budesonid), chyba że spodziewane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko ogólnoustrojowego działania kortykosteroidów (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć zmniejszenie dawki glikokortykosteroidu i dokładnie kontrolować działanie miejscowe i ogólnoustrojowe lub zmienić glikokortykosteroid na taki, który nie jest substratem dla CYP3A4 (np. beklometazon). Podczas odstawiania glikokortykosteroidów może być konieczne stopniowe zmniejszanie dawki przez dłuższy czas.</p>
Antagoniści receptora endoteliny		
Bozentan	Nie badano. Podczas stosowania bozentanu razem z sakwinawirem z rytonawirem może zwiększyć się stężenie bozentanu w osoczu i zmniejszyć stężenie sakwinawiru z rytonawirem.	Może być konieczna modyfikacja dawki bozentanu. Podczas jednoczesnego stosowania bozentanu i sakwinawiru z rytonawirem należy kontrolować tolerancję bozentanu. Zaleca się również monitorowanie przebiegu leczenia zakażenia HIV.
Produkty lecznicze będące substratami glikoproteiny P		
Glikozydy naparstnicy		
Digoksyna 0,5 mg w dawce pojedynczej (sakwinawir + rytonawir 1000 mg + 100 mg dwa)	Digoksyna AUC ₀₋₇₂ ↑ 49% Digoksyna C _{max} ↑ 27% Stężenie digoksyny może zmieniać się w czasie. U pacjentów leczonych	Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Saquinavir Sandoz z rytonawirem razem z digoksyną. Należy

Produkty lecznicze zgodnie z obszarami terapeutycznymi (dawka produktu Saquinavir Sandoz zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
razy na dobę)	digoksyną dołączenie sakwinawiru z rytonawirem może spowodować znaczne zwiększenie stężenia digoksyny.	kontrolować stężenie digoksyny w surowicy i w razie konieczności rozważyć zmniejszenie jej dawki.
Antagoniści receptora histaminowego H₂		
Ranitydyna (sakwinawir + rytonawir)	Nie zbadano interakcji z połączeniem Saquinavir Sandoz + rytonawir.	
Ranitydyna (niewzmocniony sakwinawir)	Sakwinawir AUC ↑ 67%	Nie wydaje się, aby zwiększenie to miało znaczenie kliniczne. Nie zaleca się modyfikacji dawki sakwinawiru.
Inhibitory reduktazy HMG-CoA		
Prawastatyna Fluwastatyna (sakwinawir + rytonawir)	Nie badano interakcji. Metabolizm prawastatyny i fluwastatyny nie zależy od CYP3A4. Nie można wykluczyć interakcji poprzez wpływ na białka transportujące.	Interakcja nie jest znana. Jeśli nie ma alternatywnego leczenia, można stosować uważnie kontrolując stan pacjenta.
Symwastatyna Lowastatyna (sakwinawir + rytonawir)	Symwastatyna ↑↑ Lowastatyna ↑↑ Stężenia w osoczu istotnie zależne od metabolizmu z udziałem CYP3A4.	Zwiększone stężenie symwastatyny i lowastatyny wiązało się z wystąpieniem rhabdomyolizy. Stosowanie tych produktów leczniczych z produktem Saquinavir Sandoz z rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Atorwastatyna (sakwinawir + rytonawir)	Atorwastatyna w mniejszym stopniu podlega metabolizmowi z udziałem CYP3A4.	Podczas jednoczesnego stosowania z produktem Saquinavir Sandoz z rytonawirem należy stosować atorwastatynę w najmniejszej możliwej dawce i kontrolować stan pacjenta, aby wykryć objawy przedmiotowe i (lub) podmiotowe miopatii (osłabienie mięśni, ból mięśni, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej w osoczu).
Leki immunosupresyjne		
Cyklosporyna Takrolimus Rapamycyna (sakwinawir + rytonawir)	Stężenie tych leków zwiększa się kilkakrotnie podczas stosowania razem z połączeniem Saquinavir Sandoz + rytonawir.	Podczas stosowania z produktem Saquinavir Sandoz z rytonawirem konieczne jest uważne kontrolowanie stężenia terapeutycznego leków immunosupresyjnych.
Długo działające beta2-mimetyki		
Salmeterol	Po jednoczesnym zastosowaniu salmeterolu i sakwinawiru z rytonawirem spodziewane jest zwiększenie stężenia salmeterolu w osoczu.	Połączenie nie jest zalecane, gdyż może spowodować ryzyko sercowo-naczyniowych działań niepożądanych salmeterolu, w tym wydłużenia odstępu QT, kołatania serca i tachykardii zatokowej.
Narkotyczne leki przeciwbólowe		
Metadon 60-120 mg raz na	Metadon AUC ↓ 19%	Przeciwwskazane jest stosowanie

Produkty lecznicze zgodnie z obszarami terapeutycznymi (dawka produktu Saquinavir Sandoz zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
dobę (sakwinawir + rytonawir 1000 mg + 100 mg dwa razy na dobę)	(90% CI 9% do 29%) U żadnego z 12 pacjentów nie wystąpiły objawy z odstawienia.	razem z produktem Saquinavir Sandoz z rytonawirem ze względu na mogące zagrażać życiu zaburzenia rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).
Neuroleptyki		
Pimozyd (sakwinawir + rytonawir)	Stężenie pimozydu może się zwiększyć podczas stosowania razem z połączeniem Saquinavir Sandoz + rytonawir.	Przeciwwskazane jest stosowanie pimozydu razem z produktem Saquinavir Sandoz z rytonawirem ze względu na mogące zagrażać życiu zaburzenia rytmu serca (patrz punkt 4.3).
Klozapina Haloperydol Mezorydazyna Fenotiazyny Sertyndol Sultopryd Tiorydazyna Zyprazydon (sakwinawir + rytonawir)		Przeciwwskazane jest stosowanie razem z produktem Saquinavir Sandoz z rytonawirem ze względu na mogące zagrażać życiu zaburzenia rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).
Doustne środki antykoncepcyjne		
Etynyloestradiol (sakwinawir + rytonawir)	Stężenie etynyloestradiolu może być zmniejszone podczas stosowania razem z połączeniem Saquinavir Sandoz + rytonawir.	Należy stosować alternatywne lub dodatkowe metody antykoncepcji, jeśli sakwinawir stosuje się z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi estrogeny.
Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5)		
Syldenafil (sakwinawir + rytonawir)	Nie zbadano interakcji z połączeniem Saquinavir Sandoz + rytonawir.	
Syldenafil 100 mg (dawka pojedyncza) (niewzmocniony sakwinawir 1200 mg trzy razy na dobę)	Sakwinawir ↔ Syldenafil C _{max} ↑ 140% Syldenafil AUC ↑ 210% Syldenafil jest substratem CYP3A4.	Przeciwwskazane jest stosowanie razem z produktem Saquinavir Sandoz z rytonawirem ze względu na mogące zagrażać życiu zaburzenia rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).
Wardenafil (sakwinawir + rytonawir)	Stężenie wardenafilu może się zwiększyć podczas stosowania razem z połączeniem Saquinavir Sandoz + rytonawir.	Przeciwwskazane jest stosowanie razem z produktem Saquinavir Sandoz z rytonawirem ze względu na mogące zagrażać życiu zaburzenia rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).
Tadalafil (sakwinawir + rytonawir)	Stężenie tadalafilu może się zwiększyć podczas stosowania razem z połączeniem Saquinavir Sandoz + rytonawir.	Przeciwwskazane jest stosowanie razem z produktem Saquinavir Sandoz z rytonawirem ze względu na mogące zagrażać życiu zaburzenia rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).
Inhibitory pompy protonowej		
Omeprazol 40 mg raz na dobę (sakwinawir + rytonawir 1000 mg + 100 mg dwa	Sakwinawir AUC ↑ 82% (90% CI 44-131%) Sakwinawir C _{max} ↑ 75% (90% CI 38-123%)	Połączenie niezalecane.

Produkty lecznicze zgodnie z obszarami terapeutycznymi (dawka produktu Saquinavir Sandoz zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
razy na dobę)	Rytonawir ↔	
Inne inhibitory pompy protonowej (sakwinawir + rytonawir 1000 mg + 100 mg dwa razy na dobę)	Nie są dostępne dane dotyczące stosowania produktu Saquinavir Sandoz z rytonawirem razem z innymi inhibitorami pompy protonowej.	Połączenie niezalecane.
Inne		
Alkaloidy sporyszu (np. ergotamina, dihydroergotamina, ergonowina i metyloergonowina) (sakwinawir + rytonawir)	Saquinavir Sandoz z rytonawirem może zwiększyć ogólny wpływ alkaloidów sporyszu na organizm i w konsekwencji zwiększyć ryzyko ich ostrej toksyczności.	Przeciwwskazane jest stosowanie produktu Saquinavir Sandoz z rytonawirem razem z alkaloidami sporyszu (patrz punkt 4.3).
Sok grejpfrutowy (sakwinawir + rytonawir)	Nie zbadano interakcji z połączeniem Saquinavir Sandoz + rytonawir.	
Sok grejpfrutowy (pojedyncza dawka) (niewzmocniony sakwinawir)	Sakwinawir ↑ 50% (sok grejpfrutowy o zwykłym stężeniu) Sakwinawir ↑ 100% (sok grejpfrutowy o podwójnym stężeniu)	Nie wydaje się, aby zwiększenie to miało znaczenie kliniczne. Modyfikacja dawki nie jest konieczna.
Czosnek w kapsułkach (sakwinawir + rytonawir)	Nie zbadano interakcji z połączeniem Saquinavir Sandoz + rytonawir.	
Czosnek w kapsułkach (przybliżona dawka odpowiadająca dwóm 4-gramowym ząbkom czosnku na dobę) (niewzmocniony sakwinawir 1200 mg trzy razy na dobę)	Sakwinawir AUC ↓ 51% Sakwinawir C _{trough} ↓ 49% (8 godzin po podaniu dawki) Sakwinawir C _{max} ↓ 54%.	Pacjenci leczeni sakwinawirem nie powinni przyjmować kapsułek z czosnkiem ze względu na ryzyko zmniejszenia stężenia sakwinawiru w osoczu i utraty odpowiedzi wirusologicznej oraz możliwości wystąpienia oporności na jeden lub więcej leków stosowanych w leczeniu przeciwwirusowym.
Ziele dziurawca (sakwinawir + rytonawir)	Nie zbadano interakcji z połączeniem Saquinavir Sandoz + rytonawir.	
Ziele dziurawca (niewzmocniony sakwinawir)	Stężenie sakwinawiru w osoczu może zmniejszyć się w wyniku jednoczesnego stosowania preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>), gdyż ziele dziurawca jest induktorem enzymów uczestniczących w metabolizmie leków i (lub) białek transportujących.	Nie stosować preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca razem z produktem Saquinavir Sandoz. Jeśli pacjent przyjmuje już preparaty zawierające ziele dziurawca, należy je odstawić, sprawdzić miano wirusa i, jeśli to możliwe, stężenie sakwinawiru. Po odstawieniu ziela dziurawca stężenie sakwinawiru może zwiększyć się i konieczna może być modyfikacja jego dawki. Działanie indukujące ziela dziurawca może utrzymywać się przez co najmniej 2 tygodnie po odstawieniu.
Inne możliwe interakcje		
Produkty lecznicze będące substratami CYP3A4		
Np. dapson, dyzopiramid, chinina, fentanyl i	Wprawdzie nie przeprowadzono specyficznych badań, ale stosowanie	Przeciwwskazane jest stosowanie razem z produktem Saquinavir

Produkty lecznicze zgodnie z obszarami terapeutycznymi (dawka produktu Saquinavir Sandoz zastosowana w badaniu)	Interakcja	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
alfentanyl (niewzmocniony sakwinawir)	produktu Saquinavir Sandoz z rytonawirem razem z produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie przez CYP3A4 może spowodować zwiększenie stężenia tych produktów leczniczych w osoczu.	Sandoz z rytonawirem ze względu na mogące zagrażać życiu zaburzenia rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).
Produkty lecznicze wpływające na przewód pokarmowy		
Metoklopramid	Nie wiadomo, czy produkty lecznicze, które spowalniają pasaż żołądkowo-jelitowy, mogą spowodować zmniejszenie stężenia sakwinawiru w osoczu.	
Cyzapryd (sakwinawir + rytonawir)	Wprawdzie nie przeprowadzono specyficznych badań, ale stosowanie produktu Saquinavir Sandoz z rytonawirem razem z produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie przez CYP3A4 może spowodować zwiększenie stężenia tych produktów leczniczych w osoczu.	Przeciwwskazane jest stosowanie razem z produktem Saquinavir Sandoz z rytonawirem ze względu na mogące zagrażać życiu zaburzenia rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).
Difemanil (sakwinawir + rytonawir)		Przeciwwskazane jest stosowanie razem z produktem Saquinavir Sandoz z rytonawirem ze względu na mogące zagrażać życiu zaburzenia rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).
Leki rozszerzające naczynia krwionośne (obwodowe)		
Winkamina <i>iv</i> .		Przeciwwskazane jest stosowanie razem z produktem Saquinavir Sandoz z rytonawirem ze względu na mogące zagrażać życiu zaburzenia rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.4).

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ocena danych z badań na zwierzętach nie wskazuje, aby sakwinawir miał bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ na rozwój zarodka lub płodu, przebieg ciąży i rozwój około- i pourodzeniowy. Doświadczenie kliniczne u kobiet w ciąży jest ograniczone. Rzadko donoszono o występowaniu wrodzonych wad rozwojowych i innych zaburzeń (bez wrodzonych wad rozwojowych) u dzieci matek, które w czasie ciąży otrzymywały sakwinawir razem z innymi lekami przeciwwirusowymi. Jednak dotychczas dostępne dane są niewystarczające i nie określają szczególnych zagrożeń dla płodu. Sakwinawir można stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy możliwe korzyści przeważają ryzyko dla płodu (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Brak wyników badań przeprowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych i badań u ludzi, dotyczących przenikania sakwinawiru do mleka. Nie można ocenić ryzyka niepożądanych reakcji na sakwinawir u karmionych piersią niemowląt, dlatego karmienie piersią należy przerwać przed rozpoczęciem

przyjmowania sakwinawiru. Aby uniknąć przeniesienia zakażenia HIV na dziecko zaleca się, aby kobiety z zakażeniem HIV w żadnym wypadku nie karmiły dzieci piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Saquinavir Sandoz może mieć niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas leczenia sakwinawirem zgłaszano zawroty głowy, zmęczenie i zaburzenia widzenia. Nie prowadzono żadnych badań dotyczących wpływu sakwinawiru na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dostępne są ograniczone dane z dwóch badań klinicznych, w których u 311 pacjentów oceniano bezpieczeństwo stosowania sakwinawiru w postaci kapsułek miękkich (w dawce 1000 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce (100 mg dwa razy na dobę) przez co najmniej 48 tygodni.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi, których związek z przyjmowaniem sakwinawiru wzmocnionego rytonawirem był co najmniej możliwy, były: nudności, biegunka, uczucie zmęczenia, wymioty, wzdęcia i ból brzucha.

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

W celu zapoznania się z pełnymi danymi dotyczącymi dostosowania dawki i informacjami na temat działań niepożądanych rytonawiru i innych produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z sakwinawirem, należy zapoznać się z treścią odpowiednich Charakterystyk Produktów Leczniczych.

b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane notowane w dwóch głównych badaniach, w których przez co najmniej 48 tygodni stosowano sakwinawir w postaci kapsułek miękkich (1000 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce (100 mg dwa razy na dobę).

Tabela zawiera też zgłaszane spontanicznie po wprowadzeniu sakwinawiru do obrotu ciężkie i nieciężkie działania niepożądane, których związku z działaniem sakwinawiru nie można wykluczyć. Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Częstość działań niepożądanych pogrupowano zgodnie z następującą konwencją MedDRA: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2. Częstość działań niepożądanych i znacznych odchyłeń w wynikach badań laboratoryjnych u dorosłych pacjentów, odnotowanych w badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu sakwinawiru do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów Częstość działań niepożądanych	Działania niepożądane
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Bardzo często	Zmniejszona liczba płytek krwi
Często	Niedokrwistość, zmniejszone stężenie hemoglobiny, zmniejszona liczba limfocytów, zmniejszona liczba krwinek białych
Niezbyt często	Neutropenia
<i>Zaburzenia oka</i>	

Niezbyt często	Zaburzenia widzenia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Często	Nadwrażliwość
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
Bardzo często	Zwiększone stężenie cholesterolu we krwi, zwiększone stężenie triglicerydów we krwi
Często	Cukrzyca, jadłowstręt, zwiększone łaknienie
Niezbyt często	Zmniejszone łaknienie
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
Często	Zmniejszone libido, zaburzenia snu
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Często	Parestezje, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, zaburzenia smaku, ból głowy
Niezbyt często	Senność, drgawki
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Często	Duszność
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Bardzo często	Biegunka, nudności
Często	Wymioty, rozdęcie brzucha, ból brzucha, ból w nadbrzuszu, zaparcie, suchość w jamie ustnej, niestrawność, odbijanie się, wzdęcia, suchość warg, luźne stolce
Niezbyt często	Zapalenie trzustki
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
Bardzo często	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększone stężenie LDL
Często	Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zwiększona aktywność amylazy
Niezbyt często	Zapalenie wątroby, żółtaczka
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
Często	Zwiększone stężenie kreatyniny
Niezbyt często	Zaburzenia czynności nerek
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Często	Nabyta lipodystrofia, łysienie, suchość skóry, wyprysk, lipoatrofia, świąd, wysypka
Niezbyt często	Zespół Stevensa-Johnsona, pęcherzowe zapalenie skóry
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Często	Skurcze mięśni
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Często	Oslabienie, zmęczenie, zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej, złe samopoczucie
Niezbyt często	Owrzodzenie błony śluzowej

c. Opis wybranych działań niepożądanych

U pacjentów otrzymujących inhibitory proteazy zgłaszano występowanie cukrzycy lub hiperglikemii, niekiedy z kwasicą ketonową (patrz punkt 4.4).

Złożone leczenie przeciwretrowirusowe u pacjentów z zakażeniem HIV wiązało się ze zmianą rozmieszczenia tkanki tłuszczowej (lipodystrofia), w tym z utratą tkanki tłuszczowej obwodowej i w obrębie twarzy, zwiększeniem ilości tkanki tłuszczowej wewnątrzbrzuszej i okołonarządowej, przerostem piersi i odkładaniem się tkanki tłuszczowej w okolicy grzbietowo-szyjnej („bawoli kark”).

Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe wiązało się z zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak hipertriglicydemia, hipercholesterolemia, insulinooporność, hiperglikemia i zwiększenie stężenia mleczanów we krwi (patrz punkt 4.4).

Donoszono o nasilaniu się krwawień, w tym o samoistnym powstawaniu krwiałków skórnych i stawowych u pacjentów z hemofilią typu A i B leczonych inhibitorami proteazy (patrz punkt 4.4).

Podczas stosowania inhibitorów proteazy, zwłaszcza w połączeniu z analogami nukleozydów, obserwowano zwiększenie aktywności CK, bóle mięśni, zapalenie mięśni oraz rzadko rabdomiolizę.

Zgłaszano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą wywołaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Ich częstość nie jest znana (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z zakażeniem HIV i ciężkim niedoborem odporności może na początku stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART) wystąpić reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zgłaszano również przypadki chorób autoimmunologicznych (tj. choroba Gravesa-Basedowa), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

d. Dzieci i młodzież

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

U czworga pacjentów uczestniczących w badaniu wystąpiło pięć działań niepożądanych, które uznano za związane z leczeniem zastosowanym w badaniu. Były to wymioty (3 pacjentów), ból brzucha (1 pacjent) i biegunka (1 pacjent). W badaniu tym nie stwierdzono niespodziewanych działań niepożądanych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie dotyczące przedawkowania sakwinawiru jest ograniczone. Wprawdzie ostre lub przewlekłe przedawkowanie samego sakwinawiru nie powodowało większych powikłań, ale przedawkowanie sakwinawiru stosowanego w skojarzeniu z innymi inhibitorami proteazy powodowało takie przedmiotowe i podmiotowe objawy, jak ogólne osłabienie, zmęczenie, biegunka, nudności, wymioty, wypadanie włosów, suchość w jamie ustnej, hiponatremia, zmniejszenie masy ciała i niedociśnienie ortostatyczne. Nie ma swoistej odtrutki w przypadku przedawkowania sakwinawiru. Leczenie przedawkowania sakwinawiru powinno obejmować ogólne postępowanie podtrzymujące, w tym monitorowanie parametrów życiowych i EKG oraz obserwację stanu klinicznego pacjenta. Można rozważyć działania zapobiegające dalszemu wchłanianiu, jeśli są wskazane. Ponieważ sakwinawir w dużym stopniu wiąże się z białkami, jest mało prawdopodobne, aby dializa mogła w znaczącym stopniu usunąć substancję czynną.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe; kod ATC: J05AE01

Mechanizm działania

Proteaza HIV jest podstawowym enzymem wirusowym koniecznym do swoistego rozdzielania poliprotein gag i gag-pol wirusa. Sakwinawir wybiórczo hamuje proteazę HIV, zapobiegając w ten sposób wytwarzaniu dojrzałych, zakaźnych cząstek wirusa.

Wydłużenie odstępu QT i PR w elektrokardiogramie

Wpływ dawek terapeutycznych (1000 mg + 100 mg dwa razy na dobę) oraz supratherapeutycznych (1500 mg + 100 mg dwa razy na dobę) sakwinawiru z rytonawirem na odstęp QT oceniano w poczwórnym skrzyżowanym, kontrolowanym placebo i substancją czynną (moksyflokscyna 400 mg) badaniu z podwójnie ślepą próbą, z udziałem zdrowych ochotników obu płci, w wieku od 18 do 55 lat (N=59). W trzecim dniu dawkowania wykonano trwające 20 godzin badanie EKG. Dzień 3. wybrano jako punkt czasowy, gdyż ogólnoustrojowe działanie farmakokinetyczne we wcześniejszym, 14-dniowym badaniu farmakokinetycznym z zastosowaniem wielokrotnej dawki, było w tym dniu największe. Średnie wartości C_{max} w dniu 3. były około 3- i 4-krotnie większe po podaniu, odpowiednio, dawek terapeutycznych i supratherapeutycznych, w porównaniu ze średnią wartością C_{max} obserwowaną w stanie stacjonarnym po podaniu dawki terapeutycznej pacjentom z zakażeniem HIV. W dniu 3. górna granica jednostronnego, 95% przedziału ufności dla maksymalnej różnicy średnich w skorygowanym względem wartości początkowej QTcS (właściwy dla badania, skorygowany o częstość akcji serca odstęp QT), przed podaniem dawki, między grupami otrzymującymi lek aktywny i placebo wynosiła >10 ms dla dwóch grup otrzymujących sakwinawir wzmocniony rytonawirem (patrz wyniki w tabeli 3). Okazało się, że dawka supratherapeutyczna sakwinawiru z rytonawirem ma większy wpływ na odstęp QT niż dawka terapeutyczna, ale nie jest pewne, czy zaobserwowano maksymalne działanie dla obu dawek. W grupie pacjentów otrzymujących dawkę terapeutyczną i supratherapeutyczną u, odpowiednio, 11% i 18% pacjentów odstęp QTcS był pomiędzy 450 a 480 ms. Nie stwierdzono wydłużenia odstępu QT >500 ms ani żadnych zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes* (patrz także punkt 4.4).

Tabela 3. Maksymalna średnia ddQTcS[†] (ms) w dniu 3. dla dawki terapeutycznej i supratherapeutycznej sakwinawiru z rytonawirem oraz aktywnej kontroli moksyflokscyną u zdrowych ochotników

Leczenie	Punkt czasowy po podaniu dawki	Średnia wartość ddQTcS	Błąd standardowy	Górny zakres 95% CI dla ddQTcS
Sakwinawir + rytonawir 1000 mg + 100 mg dwa razy na dobę	12 godzin	18,86	1,91	22,01
Sakwinawir + rytonawir 1500 mg + 100 mg dwa razy na dobę	20 godzin	30,22	1,91	33,36
Moksyflokscyna [^]	4 godziny	12,18	1,93	15,36

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

[^] 400 mg podawano tylko w dniu 3.

Uwaga. QTcS w tym badaniu był QT/RR^{0,319} dla mężczyzn i QT/RR^{0,337} dla kobiet, podobnie jak po korekcji wg Fridericia (QTcF=QT/RR^{0,333}).

W badaniu tym odstęp PR >200 ms obserwowano także u 40% i 47% pacjentów otrzymujących

w dniu 3. sakwinawir z rytonawirem w dawce, odpowiednio, 1000 mg + 100 mg dwa razy na dobę i 1500 mg + 100 mg dwa razy na dobę. Odstęp PR >200 ms obserwowano u 3% pacjentów z grupy kontrolnej otrzymującej moksyflokscynę i u 5% z grupy placebo. Maksymalne średnie zmiany odstępu PR względem wartości początkowej przed podaniem dawki wynosiły 25 ms i 34 ms w dwóch grupach otrzymujących sakwinawir wzmocniony rytonawirem w dawce, odpowiednio 1000 mg + 100 mg dwa razy na dobę i 1500 mg + 100 mg dwa razy na dobę (patrz także punkt 4.4).

Omdlenia i stany przedomdleniowe występowały częściej niż się spodziewano i obserwowano je częściej w grupie otrzymującej sakwinawir (11 z 13). Znaczenie kliniczne wyników tego badania z udziałem zdrowych ochotników dla stosowania produktu Saquinavir Sandoz z rytonawirem u pacjentów z zakażeniem HIV nie jest jasne, ale należy unikać stosowania sakwinawiru z rytonawirem w dawkach większych niż 1000 mg + 100 mg dwa razy na dobę.

W 2-tygodniowym, otwartym badaniu obserwacyjnym z udziałem 23 wcześniej nieleczonych pacjentów z zakażeniem HIV-1, oceniano wpływ na odstęp QTc, farmakokinetykę (PK) i wiramię leczenia prowadzonego początkowo sakwinawirem z rytonawirem w dawkach 500 mg + 100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z 2 NRTI przez pierwsze 7 dni leczenia, a następnie sakwinawirem z rytonawirem w dawkach 1000 mg + 100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z 2 NRTI przez kolejne 7 dni. Badanie EKG i oznaczenia parametrów PK wykonano w 3., 4., 7., 10. i 14. dniu zmodyfikowanego leczenia sakwinawirem z rytonawirem. Główną zmienną tego badania była maksymalna zmiana QTcF ($\Delta QTcF_{dense}$) względem skupionych wartości początkowych. Na podstawie porównania krzyżowego z badaniem innej populacji, zmodyfikowany schemat dawkowania sakwinawiru z rytonawirem zmniejszył średnie maksymalne $\Delta QTcF_{dense}$ w pierwszym tygodniu leczenia wobec takiej samej wartości u zdrowych ochotników, którzy otrzymywali standardowy schemat dawkowania sakwinawiru z rytonawirem w 3. dniu badania TQT (tabela 4). Tylko u 2 z 21 pacjentów (9%) w ciągu wszystkich dni badania wystąpiła maksymalna zmiana QTcF wobec skupionych wartości początkowych ≥ 30 ms po zastosowaniu zmodyfikowanego schematu dawkowania sakwinawiru z rytonawirem w populacji wcześniej nieleczonych pacjentów z zakażeniem HIV-1; a maksymalna średnia zmiana QTcF względem skupionych wartości początkowych wynosiła <10 ms we wszystkich dniach badania. Wyniki te wskazują, że na podstawie porównania krzyżowego z badaniem innej populacji (tabela 4) zmodyfikowany schemat dawkowania sakwinawiru z rytonawirem zmniejsza zmienność QTc. Odsetek pacjentów z udokumentowanym wydłużeniem odstępu PR >200 ms w tym badaniu wynosił od 3/22 (14%) (dzień 3.) do 8/21 (38%) (dzień 14.).

Po zastosowaniu zmodyfikowanego schematu dawkowania sakwinawiru z rytonawirem ogólny wpływ sakwinawiru na organizm był maksymalny w dniu 3. i zmniejszył się do najmniejszych wartości w dniu 7. w wyniku indukcyjnego działania rytonawiru, podczas gdy w dniu 14. parametry farmakokinetyczne sakwinawiru (stwierdzone po pełnych dawkach sakwinawiru i rytonawiru w drugim tygodniu) zbliżyły się do historycznych średnich wartości dla sakwinawiru w stanie stacjonarnym u pacjentów z zakażeniem HIV-1 (tabela 9). Średnie wartości C_{max} sakwinawiru w zmodyfikowanym schemacie dawkowania sakwinawiru z rytonawirem były o około 53–83% mniejsze w dniach badania u pacjentów z zakażeniem HIV-1 niż średnie wartości C_{max} osiągnęte u zdrowych ochotników w 3. dniu badania TQT. Stałe zmniejszenia miana RNA HIV obserwowano u wszystkich nieleczonych wcześniej pacjentów otrzymujących sakwinawir z rytonawirem w zmodyfikowanym schemacie dawkowania w ciągu 2-tygodniowego okresu leczenia, co świadczy o supresji HIV w czasie badania. W zmodyfikowanym schemacie nie oceniano długotrwałej skuteczności.

Tabela 4. Podsumowanie parametrów elektrokardiogramu po zastosowaniu zmodyfikowanego schematu dawkowania sakwinawiru z rytonawirem u wcześniej nieleczonych pacjentów z zakażeniem HIV-1 rozpoczynających leczenie sakwinawirem z rytonawirem

Parametr	Dzień 3. 500 mg + 100 mg (n=22)	Dzień 4. 500 mg + 100 mg (n=21)	Dzień 7. 500 mg + 100 mg (n=21)	Dzień 10. 1000 mg + 100 mg (n=21)	Dzień 14. 1000 mg + 100 mg (n=21)	Badanie TQT Dzień 3* (n=57)
Średnia maksymalna	3,26 ±	0,52 ±	7,13 ±	11,97 ±	7,48 ±	32,2 ±

zmiana Δ QTcF _{dense} ms (SD)	7,01	9,25	7,36	11,55	8,46	13,4
Pacjenci z maksymalną zmianą Δ QTcF _{dense} \geq 30 ms (%)	0	0	0	2/21 (9%)	0	29/57 (51%)

*dane historyczne z badania TQT (ThoroughQT) przeprowadzonego u zdrowych ochotników.

Aktywność przeciwwirusowa in vitro

Sakwinawir działa przeciwwirusowo na wiele szczepów laboratoryjnych i szczepów HIV-1 wyizolowanych z materiału klinicznego, z typowymi wartościami EC₅₀ i EC₉₀ w zakresie odpowiednio 1-10 nM i 5-50 nM, bez widocznej różnicy między podtypami B i nie-B. Odpowiadające im skorygowane wartości EC₅₀ w surowicy (50% surowica ludzka) mieściły się w zakresie od 25 do 250 nM. W szczepach HIV-2 wyizolowanych z materiału klinicznego wartości EC₅₀ znajdowały się w zakresie od 0,3 do 2,4 nM.

Oporność

Aktywność przeciwwirusowa w zależności od początkowego genotypu i fenotypu

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

Wykazano, że początkowy fenotyp określający wrażliwość na sakwinawir (zmiana wrażliwości w stosunku do wartości referencyjnej w badaniu PhenoSense) jest czynnikiem prognozującym wynik wirusologiczny. Zmniejszenie odpowiedzi wirusologicznej obserwowano po raz pierwszy, gdy zmiana była ponad 2,3-krotna, podczas gdy nie obserwowano poprawy wirusologicznej, gdy zmiana była większa niż 12-krotna.

Marcelin i wsp. (2007) zidentyfikowali dziewięć kodonów proteazy (L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M), związanych z osłabieniem odpowiedzi wirusologicznej na sakwinawir + rytonawir (1000 mg + 100 mg dwa razy na dobę) u 138 pacjentów nieleczonych uprzednio sakwinawirem. Występowanie 3 lub więcej mutacji wiązało się ze zmniejszoną odpowiedzią na sakwinawir + rytonawir. Zależność między liczbą tych mutacji związanych z opornością na sakwinawir a odpowiedzią wirusologiczną potwierdzono w niezależnym badaniu klinicznym (RESIST 1 i 2) obejmującym populację pacjentów, którzy leczeni byli większą liczbą leków, w tym 54% otrzymywało wcześniej sakwinawir (p=0,0133, patrz tabela 5). U trzech pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie, stwierdzono przed leczeniem występowanie mutacji G48V zidentyfikowanej uprzednio *in vitro* jako mutacja punktowa sakwinawiru.

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

Początkowa liczba mutacji związanych z opornością na sakwinawir (SQV)*	Marcelin i wsp. (2007) Populacja nieleczona SQV		RESIST 1 & 2 Populacja nieleczona lub leczona SQV	
	N=138	Zmiana wirerii (RNA HIV-1) w stosunku do wartości początkowej w tygodniach 12.-20.	N=114	Zmiana poziomu wirerii (RNA HIV-1) w stosunku do wartości początkowej w tygodniu 4.
0	35	-2,24	2	-2,04
1	29	-1,88	3	-1,69
2	24	-1,43	14	-1,57
3	30	-0,52	28	-1,41
4	9	-0,18	40	-0,75
5	6	-0,11	17	-0,44
6	5	-0,30	9	0,08

7	0	-	1	0,24
---	---	---	---	------

* Wzorcowe mutacje związane z opornością na sakwinawir: L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M

Wyniki badań klinicznych z udziałem pacjentów uprzednio nieleczonych i leczonych

W badaniu MaxCmin1 oceniano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność sakwinawiru w kapsułkach miękkich podawanych z rytonawirem w dawce 1000 mg + 100 mg dwa razy na dobę i z dwoma nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NNRTI) w porównaniu z leczeniem indynawirem (IDV) z rytonawirem w dawce 800 mg + 100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z dwoma NRTI lub NNRTI u ponad 300 pacjentów (zarówno u leczonych, jak i nieleczonych inhibitorem proteazy). Połączenie sakwinawiru z rytonawirem było bardziej skuteczne wirusologicznie niż indynawir z rytonawirem, gdy zmiana leczenia traktowana była jako niepowodzenie wirusologiczne.

W badaniu MaxCmin2 oceniano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność sakwinawiru w kapsułkach miękkich z rytonawirem w dawce 1000 mg + 100 mg dwa razy na dobę i z dwoma nukleozydowymi lub nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI lub NNRTI) w porównaniu z leczeniem lopinawirem (LPV) z rytonawirem w dawce 400 mg + 100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z dwoma NRTI + NNRTI u 324 pacjentów (zarówno u leczonych, jak i nieleczonych inhibitorem proteazy). Żaden pacjent otrzymujący lopinawir z rytonawirem nie był wcześniej leczony lopinawirem, podczas gdy w ramieniu otrzymującym sakwinawir z rytonawirem 16 pacjentów było wcześniej leczonych sakwinawirem.

Tabela 6. Dane demograficzne pacjentów w badaniach MaxCmin1 i MaxCmin2[†]

	MaxCmin1		MaxCmin2	
	SQV/r N=148	IDV/r N=158	SQV/r N=161	LPV/r N=163
Płeć męska	82%	74%	81%	76%
Rasa (biała/czarna/azjatycka) %	86/9/1	82/12/4	75/19/1	74/19/2
Wiek, mediana, lata	39	40	40	40
Kategoria CDC C (%)	32%	28%	32%	31%
Nieleczeni wcześniej przeciwwirusowo (%)	28%	22%	31%	34%
Nieleczeni wcześniej inhibitorami proteazy (%)	41%	38%	48%	48%
Mediana RNA HIV-1, log ₁₀ kopii/ml (IQR) na początku badania	4,0 (1,7-5,1)	3,9 (1,7-5,2)	4,4 (3,1-5,1)	4,6 (3,5-5,3)
Mediana liczby limfocytów CD4* komórek/mm ³ (IQR) na początku badania	272 (135-420)	280 (139-453)	241 (86-400)	239 (95-420)

[†] dane z raportu badania klinicznego

Tabela 7. Wyniki badań MaxCmin1 i MaxCmin2 w 48. tygodniu[†]

Wynik	MaxCmin1		MaxCmin2	
	SQV/r	IDV/r	SQV/r	LPV/r
Rozpoczęte przypisane leczenie n (%)	148 (94%)	158 (99%)	161 (94%)	163 (98%)
Przerwane przypisane leczenie n (%)	40 (27%)	64 (41%)	48 (30%)	23 (14%)
	P=0.01		P=0.001	
Niepowodzenie wirusologiczne ITT/e*#	36/148 (24%)	41/158 (26%)	53/161 (33%)	29/163 (18%)
	p=0,76		p=0,002	

Odsetek pacjentów z wiramią <50 kopii/ml w tygodniu 48., ITT/e#	97/144 (67%) p >0,05‡	106/154 (69%)	90/158 (57%) p=0,12	106/162 (65%)
Odsetek pacjentów z wiramią <50 kopii/ml w tygodniu 48., dalsze leczenie	82/104 (79%)	73/93 (78%)	84/113 (74%)	97/138 (70%)
	p >0,05‡		p=0,48	
Mediana zwiększenia liczby limfocytów CD4 w tygodniu 48. (komórek/mm ³)	85	73	110	106

* W obu badaniach: u pacjentów rozpoczynających badanie z wiramią <200 kopii/ml niepowodzenie wirusologiczne definiowano jako ≥ 200 kopii/ml.

MaxCmin1: dla pacjentów rozpoczynających badanie z wiramią ≥ 200 kopii/ml niepowodzenie wirusologiczne definiowano jako każdy wzrost o $\geq 0,5$ log i (lub) wiramia $\geq 50\,000$ kopii/ml w tygodniu 4., ≥ 5000 kopii/ml w tygodniu 12. lub ≥ 200 kopii/ml w tygodniu 24. lub później.

MaxCmin2: każdy wzrost o $\geq 0,5$ log podczas danej wizyty; zmniejszenie o $\leq 0,5$ log, jeśli wiramia wynosiła ≥ 200 kopii/ml w 4. tygodniu; zmniejszenie o $\leq 1,0$ log w stosunku do wartości początkowych, jeśli wiramia wynosiła ≥ 200 kopii/ml w 12. tygodniu oraz ≥ 200 kopii/ml w 24. tygodniu.

ITT/e = (Intent-to-treat)/exposed (analiza zgodnie z zaplanowanym leczeniem/pacjenci otrzymujący lek)

† dane z raportu badania klinicznego

‡ dane z publikacji badania MaxCmin1

Dane kliniczne z badań u dzieci i młodzieży

Farmakokinetykę, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność sakwinawiru oceniano w wieloosrodkowym, otwartym badaniu przeprowadzonym u 18 dzieci w wieku od 4 miesięcy do mniej niż 6 lat, w których sakwinawir (w dawce 50 mg/kg mc. dwa razy na dobę aż do dawki dla dorosłych 1000 mg dwa razy na dobę) podawano w skojarzeniu z rytonawirem w roztworze doustnym (3 mg/kg mc. dwa razy na dobę u dzieci z masą ciała od 5 do <15 kg, 2,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę u dzieci z masą ciała od 15 do 40 kg i 100 mg dwa razy na dobę u dzieci z masą ciała >40 kg) plus ≥ 2 leki należące do schematu podstawowego leków przeciwretrowirusowych. Niemowlęta i małe dzieci podzielono na dwie grupy: grupa A „grupa młodsza” w wieku od 4 miesięcy do poniżej 2 lat (n=5) oraz grupa B „grupa starsza” w wieku od 2 lat do poniżej 6 lat (n=13).

W „grupie starszej” liczba pacjentów z wiramią <400 kopii/ml w 48. tygodniu wynosiła 11 z 13. Liczba pacjentów z wiramią <50 kopii/ml wynosiła w tym samym czasie 9 z 13. Liczba limfocytów CD4 (wyrażona jako średni odsetek CD4) zwiększyła się średnio o 2,97% w ciągu tych samych 48 tygodni. Zakres badań był za wąski dla wyciągnięcia wniosków dotyczących korzyści klinicznych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Sakwinawir jest zasadniczo całkowicie metabolizowany przez izoenzym CYP3A4. Rytonawir hamuje metabolizm sakwinawiru, zwiększając w ten sposób stężenie sakwinawiru w osoczu („efekt wzmocnienia”).

Wchłanianie

U dorosłych z zakażeniem HIV podawanie sakwinawiru w tabletkach powlekanych w skojarzeniu z rytonawirem w dawkach 1000 mg + 100 mg dwa razy na dobę powodowało taki sam ogólny wpływ sakwinawiru na organizm w ciągu 24 godzin jak uzyskiwany podczas stosowania sakwinawiru w kapsułkach miękkich w monoterapii w dawce 1200 mg trzy razy na dobę, lub większy (patrz tabela 8). Farmakokinetyka sakwinawiru jest stabilna podczas długotrwałego leczenia.

Tabela 8. Średnie wartości (% CV) AUC, C_{max} i C_{min} sakwinawiru u pacjentów otrzymujących wielokrotne dawki sakwinawiru w tabletkach powlekanych i sakwinawiru w kapsułkach miękkich oraz sakwinawiru w tabletkach powlekanych z rytonawirem i sakwinawiru w kapsułkach miękkich z rytonawirem

Leczenie	N	AUC τ [ng·h/ml]	AUC ₀₋₂₄ [ng·h/ml]†	C _{max} [ng/ml]	C _{min} [ng/ml]
Sakwinawir (kapsułki twarde) 600 mg trzy razy na dobę	10	866 (62)	2,598	197 (75)	75 (82)
Sakwinawir (kapsułki miękkie) 1200 mg trzy razy na dobę	31	7,249 (85)	21,747	2,181 (74)	216 (84)
sakwinawir (tabletki) 1000 mg dwa razy na dobę plus rytonawir 100 mg dwa razy na dobę * (na czczo)	22	10,320 (2,530-30,327)	20,640	1,509 (355-4,101)	313 (70-1,725) ††
sakwinawir (tabletki) 1000 mg dwa razy na dobę plus rytonawir 100 mg dwa razy na dobę * (posiłek z dużą zawartością tłuszczu)	22	34,926 (11,826-105,992)	69,852	5,208 (1,536-14,369)	1,179 (334-5,176) ††

τ odstęp między dawkami, np. 8 godzin podczas dawkowania trzy razy na dobę i 12 godzin podczas dawkowania dwa razy na dobę.

C_{min} stężenie w osoczu notowane na końcu przerwy między dawkami

* średnie geometryczne wyników (min - maks)

† dane uzyskane podczas dawkowania 3 lub 2 razy na dobę

†† wartości C_{trough}

U 8 zdrowych ochotników, którzy otrzymali sakwinawir w pojedynczej dawce 600 mg (3 × kapsułka twarda 200 mg) po obfitym śniadaniu, średnia bezwzględna biodostępność wyniosła 4% (zakres od 1% do 9% przy współczynniku zmienności 73%). Uważa się, że mała biodostępność spowodowana jest niepełnym wchłanianiem leku oraz znacznym efektem pierwszego przejścia przez wątrobę. Wykazano, że pH żołądka jest jedynie mało istotnym czynnikiem przyczyniającym się do znacznego zwiększenia biodostępności stwierdzanego po podaniu leku z pokarmem. Nie ustalono u ludzi bezwzględnej biodostępności sakwinawiru podawanego jednocześnie z rytonawirem.

Wykazano biorównoważność sakwinawiru w kapsułkach twardych i w tabletkach powlekanych, stosowanego po posiłku i w skojarzeniu z rytonawirem.

Skuteczność leczenia u pacjentów dotychczas nieleczonych wiąże się z wartością C_{min} wynoszącą około 50 ng/ml i wartością AUC₀₋₂₄ około 20 000 ng·h/ml. Skuteczność leczenia u pacjentów uprzednio leczonych wiąże się z wartością C_{min} wynoszącą w przybliżeniu 100 ng/ml i wartością AUC₀₋₂₄ około 20 000 ng·h/ml.

U nieleczonych wcześniej pacjentów z zakażeniem HIV-1, rozpoczynających leczenie sakwinawirem z rytonawirem w zmodyfikowanym schemacie dawkowania 500 mg sakwinawiru dwa razy na dobę razem ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę przez pierwsze 7 dni leczenia i zwiększonym do 1000 mg sakwinawiru dwa razy na dobę razem ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę przez kolejne 7 dni, ogólny wpływ sakwinawiru na organizm w trakcie trwania badania na ogół osiągał lub przekraczała zakres historycznych wartości w stanie stacjonarnym po zastosowaniu standardowego schematu dawkowania sakwinawiru i rytonawiru: 1000 mg + 100 mg dwa razy na dobę (patrz tabele 9 i 8).

Tabela 9. Średnie (CV%) wartości parametrów farmakokinetycznych po zastosowaniu zmodyfikowanego schematu dawkowania sakwinawiru z rytonawirem u wcześniej nieleczonych pacjentów z zakażeniem HIV-1 i rozpoczynających leczenie sakwinawirem z rytonawirem

Parametr	Dzień 3. 500 mg + 100 mg (n=22)	Dzień 4. 500 mg + 100 mg (n=21)	Dzień 7. 500 mg + 100 mg (n=21)	Dzień 10. 1000 mg + 100 mg (n=21)	Dzień 14. 1000 mg + 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)

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

Wpływ pokarmu

W skrzyżowanym badaniu u 22 pacjentów z zakażeniem HIV leczonych sakwinawirem z rytonawirem w dawkach 1000 mg + 100 mg dwa razy na dobę i otrzymujących trzy kolejne dawki leku na czczo lub po spożyciu bogato tłuszczowego i wysokokalorycznego posiłku (46 g tłuszczu, 1091 kcal), wartość AUC₀₋₁₂, C_{max} i C_{through} sakwinawiru na czczo były o około 70% mniejsze niż wartości mierzone po spożyciu posiłku z dużą zawartością tłuszczu. Poza jedną osobą, u wszystkich pacjentów uzyskano wartość C_{through} sakwinawiru powyżej progu terapeutycznego (100 ng/ml) na czczo. Nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic w profilu farmakokinetycznym rytonawiru po podaniu na czczo i po spożyciu posiłku, ale wartość C_{through} rytonawiru była mniejsza po podaniu na czczo niż po podaniu wraz z posiłkiem (średnia geometryczna 245 vs. 348 ng/ml). Saquinawir Sandoz z rytonawirem należy podawać podczas lub po posiłku.

Dystrybucja u dorosłych

Sakwinawir podlega znacznej dystrybucji do tkanek. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym po dożylnym podaniu sakwinawiru w dawce 12 mg wynosiła 700 l (CV 39%). Wykazano, że sakwinawir w stężeniu do 30 µg/ml wiąże się w około 97% z białkami osocza. U dwóch pacjentów otrzymujących sakwinawir w dawce 600 mg trzy razy na dobę stężenia leku w próbkach płynu mózgowo-rdzeniowego było nieistotne w porównaniu ze stężeniami w odpowiadających im próbkach osocza.

Metabolizm i wydalanie u dorosłych

Badania *in vitro* z użyciem mikrosomów wątroby ludzkiej wykazały, że w metabolizmie sakwinawiru uczestniczy swoisty izoenzym CYP3A4 cytochromu P450, odpowiedzialny za ponad 90% metabolizmu wątrobowego sakwinawiru. Na podstawie badań *in vitro* wykazano, że sakwinawir jest szybko metabolizowany do jedno- i dwuhydroksylowanych nieczynnych związków. W badaniu bilansu masowego z zastosowaniem 600 mg doustnie podanego sakwinawiru znakowanego ¹⁴C (n=8), w ciągu 4 dni podawania wykryto 88% i 1% radioaktywności, odpowiednio, w kale i w moczu. U kolejnych czterech pacjentów, którym podano dożylnie 10,5 mg sakwinawiru znakowanego ¹⁴C, odzyskano w ciągu czterech dni od podania odpowiednio 81% i 3% substancji radioaktywnej z kału i moczu. Po podaniu doustnym 13% sakwinawiru w osoczu występowało w postaci niezmienionej, zaś reszta w postaci metabolitów. Po podaniu dożylnym 66% sakwinawiru w osoczu było w postaci niezmienionej, a pozostała część w postaci metabolitów, co wskazuje, że sakwinawir podlega w znacznym stopniu metabolizmowi pierwszego przejścia. Doświadczenia *in vitro* wykazały, że metabolizm wątrobowy sakwinawiru podlega wysyceniu w stężeniach powyżej 2 µg/ml. Ogólnoustrojowy klirens sakwinawiru był duży i wynosił 1,14 l/h/kg (CV 12%), nieznacznie powyżej wątrobowego przepływu osocza i wykazywał stałą wartość po podaniu dawek dożylnych 6 mg, 36 mg i 72 mg. Średni czas pozostawania sakwinawiru w organizmie wynosił 7 godzin (n=8).

Szczególne grupy pacjentów

Różnice podczas leczenia sakwinawirem z rytonawirem wynikające z płci

W badaniu biodostępności porównującym sakwinawir w dawce 500 mg w tabletkach powlekanych z sakwinawirem w dawce 200 mg w kapsułkach twardych, podawanych razem z rytonawirem, wykazano większy ogólny wpływ sakwinawiru na organizm u kobiet niż u mężczyzn (wartości AUC i C_{max} większe średnio o 56% i 26%). Nie dowiedziono, aby wiek i masa ciała mogły wpływać na wyniki tego badania. Ograniczone dane z kontrolowanych badań klinicznych z zastosowaniem zatwierdzonego schematu dawkowania nie wykazały większych różnic w skuteczności i profilu bezpieczeństwa między mężczyznami a kobietami.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę sakwinawiru z rytonawirem (1000 mg + 100 mg dwa razy na dobę przez 14 dni) w stanie stacjonarnym badano u 7 pacjentów z zakażeniem HIV z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7-9 punktów w skali Childa-Pugha, klasa B). Badanie obejmowało grupę kontrolną - 7 pacjentów z zakażeniem HIV i prawidłową czynnością wątroby, odpowiadających pod względem wieku, płci, masy ciała i palenia tytoniu pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby. Średnie wartości AUC₀₋₁₂ i C_{max} sakwinawiru u pacjentów z zakażeniem HIV z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (w nawiasie: % współczynnik zmienności), wynosiły odpowiednio 24,3 µg·h/ml (102%) i 3,6 µg/ml (83%). Odpowiadające im wartości w grupie kontrolnej wynosiły 28,5 µg·h/ml (71%) i 4,3 µg/ml (68%). Stosunek średnich geometrycznych (stosunek parametrów farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby do wartości u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby; w nawiasie: 90% przedział ufności) wynosił 0,7 (0,3 do 1,6) zarówno dla AUC₀₋₁₂, jak i C_{max} , co świadczy o zmniejszeniu się o około 30% narażenia farmakokinetycznego u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Wyniki odnoszą się do całkowitych stężeń (pula związana i niezwiązana z białkiem). Nie oceniano stężeń w stanie stacjonarnym puli niezwiązanej z białkiem. Na podstawie ograniczonych danych wydaje się, że modyfikacja dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczna. Ze względu na zwiększoną zmienność narażenia w tej populacji pacjentów zaleca się ściśle monitorowanie bezpieczeństwa (w tym objawów zaburzeń rytmu serca) i odpowiedzi wirusologicznej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Informacje dotyczące farmakokinetyki w stanie stacjonarnym pochodzą z badania NV20911 przeprowadzonego z udziałem dzieci z zakażeniem HIV. W badaniu tym 5 pacjentów miało mniej niż 2 lata, a 13 było w wieku od 2 do <6 lat. Dzieci otrzymywały sakwinawir w dawce 50 mg/kg mc. dwa razy na dobę (bez przekroczenia dawki 1000 mg dwa razy na dobę) wzmocniony rytonawirem w dawce 3 mg/kg mc. dla pacjentów o masie ciała w zakresie od 5 do <15 kg lub 2,5 mg/kg mc. dla pacjentów o masie ciała od 15 do 40 kg (bez przekroczenia dawki 100 mg dwa razy na dobę). Szesnaścioro spośród 18 dzieci nie było w stanie połknąć kapsułek twardych z sakwinawirem i otrzymywało lek po otwarciu kapsułek i zmieszaniu ich zawartości z różnymi podłożami. Parametry narażenia farmakokinetycznego w „grupie starszej” wymieniono w tabeli 10. Wyników uzyskanych w „grupie młodszej” nie przedstawiono, gdyż liczba danych jest ograniczona z powodu małej liczebności grupy.

Tabela 10. Parametry farmakokinetyczne sakwinawiru w stanie stacjonarnym u dzieci z zakażeniem HIV

Badanie	Grupa wiekowa [lata]	N	Średnia ± OS (%CV) parametrów farmakokinetycznych sakwinawiru*		
			AUC _{0-12 h} [ng·h/ml]	C _{trough} [ng/ml]	C _{max} [ng/ml]
NV20911	2 do <6 lat	13	38000 ± 18100 (48%)	1860 ± 1060 (57%)	5570 ± 2780 (50%)

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

Ogólny wpływ na organizm sakwinawiru w stanie stacjonarnym, obserwowany w badaniach z udziałem dzieci, był znacząco większy niż historyczne dane w badaniach z udziałem dorosłych, gdzie obserwowano zależne od dawki i stopnia narażenia wydłużenie odstępów QTc i PR (patrz punkt 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu jednorazowym i wielokrotnym

Sakwinawir był dobrze tolerowany w badaniach toksyczności po doustnym podaniu jednorazowym i wielokrotnym u myszy, szczurów, psów i marmozet.

Genotoksyczność

Badania mutagenności i genotoksyczności, odpowiednio z aktywacją metaboliczną lub bez, wykazały, że sakwinawir nie ma działania mutagennego w warunkach *in vitro* zarówno w komórkach bakteryjnych (test Ames), jak i w komórkach ssaków (test mutacji genu V79/HPRT w komórkach płuc chomika chińskiego). Sakwinawir nie wywołuje *in vivo* uszkodzenia chromosomów w teście mikrojądrowym u myszy ani *in vitro* w ludzkich limfocytach krwi obwodowej oraz nie wywołuje *in vitro* pierwotnych uszkodzeń DNA w teście nieplanowej syntezy DNA.

Rakotwórczość

Nie wykazano aktywności rakotwórczej u szczurów i myszy otrzymujących mezylan sakwinawiru przez 96 do 104 tygodni. Stężenia w osoczu (wartości AUC) u szczurów (maksymalna dawka 1000 mg/kg mc./dobę) i u myszy (maksymalna dawka 2500 mg/kg mc./dobę) były mniejsze od stężeń spodziewanych u ludzi po stosowaniu sakwinawiru wzmocnionego rytonawirem w zalecanej dawce klinicznej.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Nie obserwowano zmian płodności, rozwoju około- i pourodzeniowego ani działań embriotoksycznych i (lub) teratogennych u szczurów lub królików, gdy stężenia w osoczu były mniejsze od uzyskiwanych u ludzi przyjmujących zalecane dawki sakwinawiru (tabletki powlekane 500 mg) wzmocnionego rytonawirem. Badania dystrybucji leku u tych gatunków wykazały, że sakwinawir przenika przez barierę łożyska w niewielkim stopniu (mniej niż 5% stężenia w osoczu matki).

Bezpieczeństwo farmakologiczne

W klonowanej ludzkiej tkance mięśnia sercowego przeżywalność kanału potasowego (hERG) *in vitro* było hamowane o 75%, gdy stężenie sakwinawiru wynosiło 30 μM . Sakwinawir hamował zarówno prąd hERG, jak i prąd kanału Ca^{++} typu L z wartościami IC_{50} wynoszącymi odpowiednio 4,7 i 6,3 μM . W badaniu dystrybucji w mięśniu sercowym u szczurów jednoczesne podanie sakwinawiru i rytonawiru powodowało około 2-krotnie większą kumulację sakwinawiru w sercu niż w osoczu. Kliniczne znaczenie tych wyników badań nieklinicznych nie jest znane, ale w trakcie terapii skojarzonej sakwinawirem i rytonawirem obserwowano u ludzi zaburzenia przewodnictwa sercowego i repolaryzacji (patrz punkty 4.4 i 5.1).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa
Powidon
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian

Otoczka

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E 171)
Triacetyna
Talk
Żelaza tlenek żółty i czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po pierwszym otwarciu: 30 dni (opakowanie zawierające 30 tabletek), 120 dni (opakowanie zawierające 60, 90 lub 120 tabletek).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki plastikowe (HDPE) z białą plastikową zakrętką z PP zabezpieczającą przed dostępem dzieci, zawierające 30, 60, 90 lub 120 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO