

## **7.2 Część VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Saquinavir Sandoz, przeznaczone do publicznej wiadomości**

### **7.2.1 Część VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby**

Pod koniec 2011 roku 34 milionów ludzi na świecie było zakażonych HIV. Szacuje się, że w skali całego świata zakażenie to występuje u 0,8% dorosłych w wieku od 15 do 49 lat, ale obciążenie chorobą różni się znacząco w poszczególnych krajach i regionach.

Afryka Subsaharyjska (tzw. Czarna Afryka) pozostaje regionem o największej częstości zakażeń – występuje ono u blisko 1 na 20 dorosłych (4,9%), co stanowi 69% przypadków na świecie. Wprawdzie rozpowszechnienie zakażenia HIV w tym regionie Afryki jest prawie 25 razy większe niż w Azji, ale w krajach południowej, południowo-wschodniej oraz wschodniej Azji żyje łącznie prawie 5 milionów osób z HIV. Następnymi po Afryce Subsaharyjskiej regionami w największym stopniu obciążonymi zakażeniem HIV są Karaiby, Europa Wschodnia oraz Azja centralna, gdzie w 2011 roku osoby żyjące z HIV stanowiły 1% dorosłej populacji.

### **7.2.2 Część VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia**

#### **7.2.2.1 Aktualne (złote) standardy leczenia**

Rekomendowanym leczeniem zakażenia HIV jest terapia przeciwretrowirusowa (ang. antiretroviral therapy, ART), obejmująca połączenie trzech lub więcej leków anty-HIV przyjmowanych codziennie. ART zapobiega namnażaniu się (replikacji) wirusa niedoboru odporności (HIV) i niszczeniu zwalczających zakażenie limfocytów CD4.

#### **7.2.2.2 Miejsce produktu leczniczego w praktyce medycznej (tzn. leczenie 1. rzutu, zapobieganie nawrotom choroby itd.)**

Sakwinawir jest tzw. inhibitorem proteazy - lekiem skierowanym przeciwko wirusowi niedoboru odporności. Hamuje działanie enzymu proteazy HIV i zapobiega powielaniu się wirusa, zmniejszając ilość HIV we krwi.

#### **7.2.2.3 Dane z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu o znaczeniu dla jego skuteczności**

Saquinavir Sandoz jest lekiem generycznym (odtwórczym). Profil jego skuteczności został określony na podstawie danych dotyczących leku referencyjnego („oryginalnego”). Nie ma dostępnych danych z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, które miałyby znaczenie dla jego skuteczności.

### **7.2.3 Część VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia**

Istnieje tylko ograniczona liczba danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, dzieci w wieku poniżej 16 lat, dorosłych w wieku powyżej 60 lat, zdolności pacjentów do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, subpopulacji pacjentów z genetycznie uwarunkowanym polimorficznym zespołem wydłużonego odstępu QT i pacjentów z zaburzeniami czynności serca oraz występującymi przed leczeniem zmianami w EKG.

### **7.2.4 Część VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania**

**Tabela 7-5 Istotne zidentyfikowane ryzyko**

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Wydłużenie odstępu QT, zaburzenia rytmu serca typu	U zdrowych ochotników otrzymujących sakwinawir w	Należy rozważyć wykonanie elektrokardiogramu przed

<p><i>torsade de pointes</i>, komorowe zaburzenia rytmu serca, nagły zgon, omdlenie</p>	<p>połączeniu z rytonawirem (tzw. sakwinawir wzmocniony rytonawirem) obserwowano zależne od dawki wydłużenie odstępów QT i PR.</p>	<p>rozpoczęciem i po rozpoczęciu leczenia, np. u pacjentów przyjmujących leki, które zwiększają ekspozycję na sakwinawir. 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 sakwinawiru z rytonawirem należy przerwać.</p>
	<p>Omdlenia/stany przedomdleniowe występowały częściej niż oczekiwano i obserwowano je częściej podczas stosowania sakwinawiru. Znaczenie kliniczne wyników tego badania z udziałem zdrowych ochotników dla stosowania sakwinawiru z rytonawirem u pacjentów z zakażeniem HIV nie jest jasne, ale należy unikać stosowania sakwinawiru z rytonawirem w dawkach większych niż 1000/100 mg dwa razy na dobę.</p>	<p>Lekarz prowadzący musi zapewnić pacjentowi dokładną informację o zaburzeniach przewodzenia i repolaryzacji serca.</p>
	<p>Jednoczesne stosowanie sakwinawiru w połączeniu z rytonawirem i innych produktów leczniczych, które wydłużają odstęp QT i (lub) PR jest przeciwwskazane.</p>	<p>Pacjentów rozpoczynających leczenie sakwinawirem z rytonawirem należy ostrzec o ryzyku zaburzeń rytmu serca związanych z wydłużeniem odstępów QT i PR oraz zalecić zgłaszanie lekarzowi jakichkolwiek objawów przedmiotowych lub podmiotowych wskazujących na zaburzenia rytmu serca (tj. kołatanie w klatce piersiowej, omdlenie, objawy przedomdleniowe).</p>
	<p>Ponieważ wydłużenie odstępów QT i PR zwiększa się wraz ze zwiększeniem stężenia sakwinawiru, nie należy przekraczać zalecanej dawki sakwinawiru z rytonawirem. Nie badano działania sakwinawiru w dawce 2000 mg raz na dobę z 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 z rytonawirem.</p>	<p>Lekarz powinien zapytać o występujące w rodzinie przypadki nagłego zgonu w młodym wieku, gdyż mogą one wskazywać na wrodzone wydłużenie odstępu QT. Pacjentów należy poinformować o znaczeniu nieprzekraczania zalecanej dawki. Każdemu pacjentowi (lub jego opiekunowi) należy przypomnieć o konieczności przeczytania ulotki informacyjnej dołączonej do opakowania leku.</p>
	<p>Kobiety i pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na związany ze stosowaniem leku wpływ na długość odstępu QT i (lub) PR.</p>	
	<p>W badaniu dystrybucji w mięśni</p>	

	<p>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.</p>	
Wydłużenie odstępu PR	Patrz wyżej „Wydłużenie odstępu QT”	Patrz wyżej „Wydłużenie odstępu QT”
Zwiększenie redystrybucji tłuszczu lub lipodystrofii	<p>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. Złożone leczenie przeciwretrowirusowe wiązało się u pacjentów z zakażeniem HIV 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”).</p>	<p>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.</p>
Zwiększona liczba nowych przypadków cukrzycy lub hiperglikemii u pacjentów leczonych inhibitorami proteazy	U pacjentów otrzymujących inhibitory proteazy notowano nowe przypadki cukrzycy, hiperglikemii lub zaostrzenie się objawów istniejącej cukrzycy. U niektórych	Należy zwrócić uwagę na oznaczanie na czczo stężenia lipidów w surowicy i glukozy we krwi.

	<p>pacjentów nasilenie hiperglikemii było ciężkie i w niektórych wypadkach przebiegała z kwasica ketonową. U wielu pacjentów występowały także inne choroby, wpływające na obraz kliniczny, a niektóre z nich wymagały podawania leków, które mogą powodować rozwój cukrzycy lub hiperglikemii.</p>	
<p>Ryzyko zespołu reaktywacji immunologicznej u pacjentów z ciężkim niedoborem odporności w czasie rozpoczęcia złożonej terapii przeciwwirusowej</p>	<p>U zakażonych HIV pacjentów z ciężkim niedoborem odporności może wystąpić podczas rozpoczynania skojarzonego leczenia przeciwwirusowego reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, która powoduje 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 <i>Pneumocystis carinii</i>.</p>	<p>Wszystkie objawy stanu zapalnego należy ocenić i w razie konieczności leczyć.</p>
<p>Toksyczne działanie na nerki</p>	<p>Znanymi działaniami niepożądanymi są zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi i zaburzenia czynności nerek.</p>	<p>Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Klirens nerkowy stanowi mało istotną drogę eliminacji leku; metabolizm i wydalanie sakwinawiru zachodzi głównie w wątrobie. Dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dostosowanie początkowej dawki nie jest konieczne. Ponieważ jednak nie badano pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, należy zachować ostrożność podczas przepisывania pacjentom z tej grupy sakwinawiru z rytonawirem.</p>
<p>Ryzyko hematologiczne</p>	<p>Znane są następujące działania niepożądane: zmniejszona liczba płytek krwi, niedokrwistość, zmniejszone stężenie hemoglobiny, zmniejszona liczba limfocytów,</p>	<p>Należy ściśle kontrolować parametry hematologiczne.</p>

	zmniejszona liczba krwinek białych, neutropenia.	
Toksyczne działanie na wątrobę i drogi żółciowe	Stosowanie sakwinawiru jest przeciwwskazane u pacjentów z niewyrównanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C otrzymujących skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe, zwiększone jest ryzyko ciężkich i potencjalnie śmiertelnych działań niepożądanych ze strony wątroby. Istnieją doniesienia 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. Znane są następujące wątrobowe działania niepożądane: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia LDL, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności amylazy, zapalenie wątroby, żółtaczką	U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym aktywnym zapaleniem wątroby, częściej występują zaburzenia czynności wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego i należy je monitorować zgodnie z obowiązującymi w praktyce standardami. Jeśli są dowody pogorszenia u tych pacjentów czynności wątroby, należy rozważyć przerwanie lub zakończenie leczenia.
Ryzyko reakcji nadwrażliwości/alergiczych	Nadwrażliwość jest znanym częstym działaniem niepożądanym.	Wszystkie objawy reakcji zapalnej należy ocenić i w razie konieczności leczyć.

**Tabela 7-6 Istotne potencjalne zagrożenia**

Ryzyko	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Leki, które wydłużają odstępek QT i (lub) PR / przeciwwskazane połączenie z sakwinawirem/rytonawirem ze względu na możliwość zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca (atazanawir, lopinawir/rytonawir, beprydyl, lidokaina [podawana ogólnie], chinidyna, hydrochinidyna,	<u>Atazanawir</u> Podczas jednoczesnego stosowania z atazanawirem obserwowano zwiększone stężenie sakwinawiru i rytonawiru. Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących połączenia sakwinawiru z rytonawirem w dawce 1000/100 mg dwa razy na dobę z atazanawirem.  <u>Lopinawir/rytonawir</u> Podczas jednoczesnego stosowania stężenie sakwinawiru pozostaje niezmienione, a zmniejsza się stężenie rytonawiru (skuteczność jako leku wzmacniającego pozostaje bez zmian).  <u>Beprydyl, lidokaina (podawana ogólnie), chinidyna, hydrochinidyna, amiodaron, flekainid, propafenon</u>

---

amiodaron, flekainid, propafenon, dofetylid, ibutyliid, sotalol, trójpierścieniowe leki przeciwdeprysyjne [np. amitryptylina, imipramina], mizolastyna, klarytromycyna 500 mg podawana dwa razy na dobę, erytromycyna, halofantryna, pentamidyna, sparfloksacyna, salmeterol, metadon 60-120 mg podawany raz na dobę, pimozyd, dapson, dyzopiramid, chinina, fentanyl, alfentanyl, cyzapryd, difenamil, winkamina podawana dożylnie, trazodon, terfenadyna, astemizol)

Podczas jednoczesnego stosowania z sakwinawirem/rytonawirem może zwiększyć się stężenie beprydyli, lidokainy (podawanej ogólnie), chinidyny, hydrochinidyny, amiodaronu, flekainidu lub propafenonu.

#### Dofetylid

Chociaż nie przeprowadzono szczegółowych badań, jednoczesne stosowanie sakwinawiru/rytonawiru i z produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie przez CYP3A4, może powodować zwiększenie stężenia tych produktów leczniczych w osoczu.

Ibutyliid, sotalol, mizolastyna, halofantryna, pentamidyna, sparfloksacyna  
Możliwość zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca.

Trójpierścieniowe leki przeciwdeprysyjne (np. amitryptylina, imipramina)  
Sakwinawir z rytonawirem może zwiększyć stężenie trójpierścieniowych leków przeciwdeprysyjnych.

#### Klarytromycyna

Nie zbadano interakcji z połączeniem sakwinawiru i rytonawiru. Jednak podawanie klarytromycyny w dawce 500 mg dwa razy na dobę z sakwinawirem bez dodatku rytonawiru (tzw. niewzmocnionym sakwinawirem) w dawce 1200 mg trzy razy na dobę powodowało zwiększenie stężenia i sakwinawiru, i klarytromycyny.

#### Erytromycyna

Nie zbadano interakcji z połączeniem sakwinawiru i rytonawiru. Podawanie erytromycyny w dawce 250 mg raz na dobę z sakwinawirem bez dodatku rytonawiru w dawce 1200 mg trzy razy na dobę powodowało zwiększenie stężenia sakwinawiru.

#### 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.

#### Metadon

Jednoczesne stosowanie metadonu i sakwinawiru z rytonawirem powodowało zmniejszenie stężenia metadonu.

#### Pimozyd

Jednoczesne stosowanie z sakwinawirem z rytonawirem może spowodować zwiększenie stężenia pimozydu.

#### Dapson, dyzopiramid, chinina, fentanyl, alfentanyl, cyzapryd, difenamil, winkamina podawana dożylnie

Wprawdzie nie przeprowadzono szczególnych badań, ale jednoczesne stosowanie produktu Saquinavir Sandoz z rytonawirem i produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP3A4 może spowodować zwiększenie stężenia tych produktów leczniczych w osoczu.

#### Trazodon

---

---

Możliwe jest zwiększenie stężenia trazodonu w osoczu. Po jednoczesnym podaniu trazodonu i rytonawiru odnotowano takie działania niepożądane, jak nudności, zawroty głowy, niedociśnienie i omdlenie. Możliwe są zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca.

Terfenadyna, astemizol

Możliwe zwiększenie stężenia terfenadyny, co wiąże się z wydłużeniem odstępu QTc. Możliwa jest podobna interakcja z astemizolem.

---

Przeciwwskazane połączenie z sakwinawirem/rytonawirem z innych przyczyn (alfuzosyna, ryfampicyna, midazolam, triazolam, alkaloidy sporyszu, symwastatyna, lowastatyna, kapsułki z czosnkiem, ziele dziurawca)

Alfuzosyna

Jednoczesne stosowanie sakwinawiru z rytonawirem może spowodować zwiększenie stężenia alfuzosyny, które może prowadzić do niedociśnienia tętniczego.

Ryfampicyna i sakwinawir/rytonawir

W badaniu klinicznym u zdrowych ochotników po 1 do 5 dni jednoczesnego stosowania ryfampicyny i sakwinawiru/rytonawiru wystąpiły objawy ciężkiego działania toksycznego na komórki wątrobowe ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz do wartości >20 razy większych niż górna granica normy.

Midazolam i sakwinawir/rytonawir

Nie ma dostępnych danych dotyczących jednoczesnego stosowania sakwinawiru w połączeniu z rytonawirem z midazolamem podawanym dożylnie. Badania innych modulatorów CYP3A i dożylnego midazolamu sugerują możliwość 3-4-krotnego zwiększenia stężenia midazolamu w osoczu.

Triazolam

Podczas jednoczesnego stosowania z sakwinawirem/rytonawirem, stężenie triazolamu może być zwiększone, z ryzykiem wydłużenia lub nasilenia działania sedatywnego i zahamowania czynności ośrodka oddechowego.

Alkaloidy sporyszu (np. ergotamina, dihydroergotamina, ergonowina i metyloergonowina)

Sakwinawir z rytonawirem może zwiększyć ekspozycję na alkaloidy sporyszu i w konsekwencji zwiększyć ryzyko ostrej ich toksyczności.

Symwastatyna, lowastatyna

Jednoczesne stosowanie z sakwinawirem powoduje znaczące zwiększenie stężenia symwastatyny i lowastatyny. Ich stężenia w osoczu istotnie zależą od metabolizmu z udziałem CYP3A4. Zwiększone stężenie symwastatyny i lowastatyny wiązało się z wystąpieniem rabdomiolizy.

Czosnek w kapsułkach

Nie zbadano interakcji z połączeniem sakwinawiru z rytonawirem. Jednak jednoczesne stosowanie czosnku w kapsułkach (przybliżona dawka odpowiadająca dwóm 4-gramowym ząbkom czosnku na dobę) i sakwinawiru bez dodatku rytonawiru w dawce 1200 mg trzy razy na dobę powodowało zmniejszenie stężenia sakwinawiru, co może wywołać ryzyko utraty odpowiedzi wirusologicznej oraz możliwości wystąpienia oporności na jeden lub więcej leków stosowanych w leczeniu przeciwvirusowym.

Ziele dziurawca

---

---

Nie zbadano interakcji z połączeniem sakwinawiru z rytonawirem. Ziele dziurawca z sakwinawirem bez dodatku rytonawiru: stężenie sakwinawiru w osoczu może być zmniejszone, gdyż ziele dziurawca jest induktorem enzymów uczestniczących w metabolizmie leków i (lub) transportu białek. Po odstawieniu ziela dziurawca stężenie sakwinawiru może zwiększyć się i konieczne może być dostosowanie jego dawki. Działanie indukujące ziela dziurawca może utrzymywać się przez co najmniej 2 tygodnie po odstawieniu.

---

Istotne możliwe interakcje, które wymagają ostrzeżenia (rytonawir, ryfabutyna, inhibitory reduktazy HMGCoA [symwastatyna, lowastatyna, prawastatyna, fluwastatyna, atorwastatyna], doustne środki antykoncepcyjne, typranawir, digoksyna, ketokonazol, omeprazol, glikokortykoidy)

#### Rytonawir

Zalecana dawka sakwinawiru z rytonawirem wynosi 1000 mg plus 100 mg 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.

#### Ryfabutyna

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 (1000/100 mg dwa razy na dobę). Zaleca się kontrolowanie neutropenii i aktywności enzymów wątrobowych ze względu na spodziewane zwiększenie ekspozycji na ryfabutynę.

#### Interakcja z inhibitorami reduktazy

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.

#### Prawastatyna, fluwastatyna

Nie badano interakcji. Metabolizm prawastatyny i fluwastatyny nie zależy od CYP3A4. Nie można wykluczyć interakcji poprzez wpływ na białka transportowe.

#### Symwastatyna, lowastatyna

Jednoczesne stosowanie z sakwinawirem powoduje znaczące zwiększenie stężenia symwastatyny i lowastatyny. Ich stężenia w osoczu istotnie zależą od metabolizmu z udziałem CYP3A4. Zwiększone stężenie symwastatyny i lowastatyny wiązało się z wystąpieniem rabdomiolizy.

#### Atorwastatyna

Metabolizm atorwastatyny w mniejszym stopniu zależy od CYP3A4. Podczas jednoczesnego stosowania z sakwinawirem/rytonawirem należy stosować atorwastatynę w najmniejszej możliwej dawce i kontrolować stan pacjenta, aby wykryć objawy przedmiotowe/podmiotowe miopatii (osłabienie mięśni, ból mięśni, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej w osoczu).

#### Doustne środki antykoncepcyjne

Ponieważ stężenie etynyloestradolu może być zmniejszone podczas

---



---

jednoczesnego stosowania z połączeniem sakwinawiru z rytonawirem, należy stosować alternatywne lub dodatkowe metody antykoncepcji, jeśli pacjentka stosuje doustne środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny.

#### Typranawir

Jednoczesne stosowanie sakwinawiru w połączeniu z rytonawirem i typranawiru z małą dawką rytonawiru (podwójnie wzmocniony schemat leczenia) powodowało znaczące zmniejszenie stężenia sakwinawiru w osoczu. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego podawania sakwinawiru z rytonawirem oraz typranawiru z małą dawką rytonawiru.

#### Digoksyna

Podczas jednoczesnego stosowania z sakwinawirem notuje się zwiększenie stężenia digoksyny. Jej stężenie może zmieniać się w czasie. U pacjentów leczonych digoksyną włączenie sakwinawiru z rytonawirem może spowodować znaczne zwiększenie stężenia digoksyny. Należy kontrolować stężenie digoksyny w surowicy i w razie konieczności rozważyć zmniejszenie jej dawki.

#### Ketokonazol

Modyfikacja dawki nie jest konieczna podczas stosowania sakwinawiru z rytonawirem jednocześnie z ketokonazolem w dawce  $\leq 200$  mg/dobę. Nie zaleca się stosowania dużych dawek ketokonazolu ( $>200$  mg/dobę).

#### Omeprazol

Jednoczesne stosowanie omeprazolu w dawce 40 mg raz na dobę i sakwinawiru/rytonawiru w dawce 1000/100 mg dwa razy na dobę powodowało zwiększenie stężenia sakwinawiru.

#### Glikokortykoidy

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

---

Interakcja z pokarmem	U 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 bogatotłuszczowego i wysokokalorycznego posiłku (46 g tłuszczu, 1091 Kcal), nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic w profilu farmakokinetycznym rytonawiru po podaniu na czczo i po spożyciu posiłku, ale wartość $C_{\text{through}}$ (najmniejsze stężenie leku przed podaniem kolejnej dawki) rytonawiru była mniejsza po podaniu na czczo niż po podaniu wraz z posiłkiem (średnia geometryczna 245 vs. 348 ng/ml). Saquinavir Sandoz w skojarzeniu z rytonawirem należy podawać podczas lub po posiłku.
Nasilenie martwicy kości, uznane za spowodowane wieloma czynnikami	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), chociaż uważa się jej etiologię za wieloczynnikową (włącznie ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, znacznym zahamowaniem czynności układu

---

	<p>odpornościowego, zwiększonym wskaźnikiem masy ciała). Pacjentom należy zalecić zgłaszanie lekarzowi bólu (również uporczywego) w stawach, sztywności stawów lub trudności w poruszaniu się.</p> <p>Zgłaszano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą wywołaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu. Ich częstość nie jest znana.</p> <p>U pacjentów z zakażeniem HIV i ciężkim niedoborem odporności możliwe jest wystąpienie na początku złożonej terapii przeciwretrowirusowej reakcji zapalnej 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.</p>
<p>Bezpośrednie lub pośrednie szkodliwe działanie na zarodek lub płód albo wady wrodzone bądź narażenie na sakwinawir niemowląt karmionych piersią</p>	<p><u>Ciąża</u></p> <p>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. Istnieją doniesienia o rzadkich przypadkach wrodzonych wad rozwojowych i innych zaburzeń (niebędących wrodzonymi wadami rozwojowymi) u dzieci matek, które w czasie ciąży otrzymywały sakwinawir razem z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. 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 nad ryzykiem dla płodu.</p> <p>Nie obserwowano zmian płodności, rozwoju około- i pourodzeniowego ani działań embriotoksycznych i (lub) teratogennych u szczurów lub królików przy stężeniach w osoczu mniejszych od uzyskiwanych u ludzi przyjmujących zalecane dawki sakwinawiru (tabletki powlekane 500 mg) z rytonawirem. Badania dystrybucji leku u tych gatunków wykazały, że sakwinawir przenika przez barierę łożyskową w niewielkim stopniu (mniej niż 5% stężenia w osoczu matki).</p> <p><u>Karmienie piersią</u></p> <p>Brak dostępnych wyników badań laboratoryjnych 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.</p>
<p>Zwiększone ryzyko ciężkich i potencjalnie zagrażających życiu działań niepożądanych ze strony wątroby u pacjentów z zapaleniem wątroby typu B lub C albo niewyrównaną chorobą wątroby</p>	<p>Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności połączenia sakwinawiru z rytonawirem u pacjentów z istotnymi chorobami wątroby, dlatego połączenie takie należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów. Stosowanie sakwinawiru z rytonawirem jest przeciwwskazane u pacjentów z niewyrównaną chorobą wątroby. U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, otrzymujących skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe, ryzyko ciężkich i potencjalnie śmiertelnych działań niepożądanych ze strony wątroby jest zwiększone. Jeśli pacjent otrzymuje jednocześnie przeciwwirusowe leczenie z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami</p>

	dotyczącymi tych produktów leczniczych.
Zwiększone krwawienie i powstawanie wylewów do skóry i stawów u pacjentów z hemofilią typu A i B leczonych inhibitorami proteazy	Istnieją doniesienia 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 wznawiano, jeśli zostało przerwane. Postulowano istnienie związku przyczynowo-skutkowego, ale jego mechanizm nie został wyjaśniony. Dlatego pacjentów z hemofilią należy poinformować o możliwości zwiększonego krwawienia.
Nasilenie zaburzeń psychicznych	Oslabione libido i zaburzenia snu są znanymi działaniami niepożądanymi sakwinawiru.
Ryzyko zakażeń oportunistycznych, w tym kandydozy przetyku, pneumocytozy, zapalenia siatkówki wywołanego przez wirusa cytomegalii, zakażenia wywołanego przez prątki <i>Mycobacterium avium</i>	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. U zakażonych HIV pacjentów z ciężkim niedoborem odporności może wystąpić podczas rozpoczynania skojarzonego leczenia przeciwiwretrowirusowego reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne.

**Tabela 7-7 Istotne brakujące informacje**

Ryzyko	Dostępne dane
Ograniczone dane kliniczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek	Nie badano działania sakwinawiru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność przepisując sakwinawir z rytonawirem pacjentom tej populacji.
Ograniczone dane kliniczne u dzieci w wieku poniżej 16 lat	Doświadczenie dotyczące stosowania sakwinawiru u dzieci w wieku poniżej 16 lat jest ograniczone.
Ograniczone dane kliniczne u dorosłych w wieku powyżej 60 lat	Doświadczenie dotyczące stosowania sakwinawiru u dorosłych w wieku powyżej 60 lat jest ograniczone.
Ograniczone dane kliniczne dotyczące zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	Sakwinawir może mieć niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas leczenia sakwinawirem zgłaszano występowanie zawrotów głowy, uczucia zmęczenia i zaburzeń widzenia. Nie badano wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.
Subpopulacja z genetycznie uwarunkowanym polimorficznym zespołem wydłużonego odstępu QT	Stosowanie sakwinawiru z rytonawirem u pacjentów z wrodzonym wydłużeniem odstępu QT jest przeciwwskazane.
Pacjenci z zaburzeniami serca i zmianami w EKG przed leczeniem	Stosowanie sakwinawiru z rytonawirem jest przeciwwskazane u pacjentów z wrodzonym lub udokumentowanym wydłużeniem odstępu QT i klinicznie istotną niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory.

**7.2.5 Część VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń**

Nie ma.

**7.2.6 Część VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu**

Nie ma.

**7.2.7 Część VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzanych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym**

Wersja	Data	Zagadnienia bezpieczeństwa	Komentarz
1.0	23.09.2013		<p><b>Zidentyfikowane ryzyko:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wydłużenie odstępu QT, zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i>, arytmie komorowe, nagły zgon, omdlenie</li> <li>- Wydłużenie odstępu PR</li> </ul> <p><b>Potencjalne zagrożenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leki, które wydłużają odstępy QT i (lub) PR / przeciwwskazane połączenie z sakwinawirem/ rytonawirem ze względu na możliwość zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca (atazanawir, lopinawir/rytonawir, beprydyl, lidokaina [podawana ogólnie], chinidyna, hydrochinidyna, amiodaron, flekainid, propafenon, dofetylid, ibutyliid, sotalol, trójpierścieniowe leki przeciwdepryjne [np. amitryptylina, imipramina], mizolastyna, klarytromycyna 500 mg btd, erytromycyna, halofantryna, pentamidyna, sparfloksacyna, salmeterol, metadon 60-120 mg qtd, pimozyd, dapson, dyzopiramid, chinina, fentanyl, alfentanyl, cyzapryd, difenamil, winkamina podawana dożylnie, trazodon, terfenadyna, astemizol)</li> <li>- Przeciwwskazane połączenie z sakwinawirem/</li> </ul>

		<p>rytonawirem z innych przyczyn (alfuzosyna, ryfampicyna, midazolam, triazolam, alkaloidy sporyszu, symwastatyna, lowastatyna, kapsułki z czosnkiem, ziele dziurawca)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Istotne możliwe interakcje, które wymagają ostrzeżenia (rytonawir, ryfabutyna, inhibitory reduktazy HMGCoA [symwastatyna, lowastatyna, prawastatyna, fluwastatyna, atorwastatyna], doustne środki antykoncepcyjne, typranawir, digoksyna, ketokonazol, omeprazol, glikokortykoidy)</li> <li>- Interakcja z pokarmem</li> <li>- Zwiększenie redystrybucji tłuszczu lub lipodystrofii</li> <li>- Nasilenie martwicy kości, uznane za spowodowane wieloma czynnikami</li> <li>- Bezpośrednie lub pośrednie szkodliwe działanie na zarodek lub płód albo wady wrodzone bądź narażenie na sakwinawir niemowląt karmionych piersią</li> <li>- Zwiększone ryzyko ciężkich i potencjalnie zagrażających życiu działań niepożądanych ze strony wątroby u pacjentów z zapaleniem wątroby typu B lub C albo niewyrównaną chorobą wątroby</li> <li>- Zwiększone krwawienie i powstawanie wylewów do skóry i stawów u pacjentów z hemofilią typu A i B leczonych inhibitorami proteazy</li> <li>- Zwiększenie częstości nowych przypadków cukrzycy i hiperglikemii u pacjentów leczonych inhibitorami proteazy</li> <li>- Ryzyko zespołu reaktywacji</li> </ul>
--	--	--

		<p>immunologicznej u pacjentów z ciężkim niedoborem odporności w czasie wdrażania złożonej terapii przeciwretrowirusowej</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Toksyczne działanie na nerki</li> <li>- Ryzyko hematologiczne</li> <li>- Toksyczne działanie na wątrobę i drogi żółciowe</li> <li>- Nasilenie zaburzeń psychicznych</li> <li>- Ryzyko reakcji nadwrażliwości/alergicznych</li> <li>- Nowotwory złośliwe związane z HIV; mięsaki Kaposi'ego, chłoniaki nieziarnicze (non-Hodgkin)</li> <li>- Rozwój zespołu wyniszczenia</li> <li>- Ryzyko zakażeń oportunistycznych, w tym kandydozy przełyku, pneumocytozy, zapalenia siatkówki wywołanego przez wirusa cytomegalii, zakażenia wywołanego przez prątki <i>Mycobacterium avium</i></li> </ul> <p><b>Brakujące informacje:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ograniczone dane kliniczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek</li> <li>- Ograniczone dane kliniczne u dzieci w wieku poniżej 16 lat</li> <li>- Ograniczone dane kliniczne u dorosłych w wieku powyżej 60 lat</li> <li>- Ograniczone dane kliniczne dotyczące zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn</li> <li>- Subpopulacja z genetycznie uwarunkowanym polimorficznym zespołem wydłużonego odstępu QT</li> <li>- Pacjenci z zaburzeniami serca i zmianami w EKG</li> </ul>
--	--	--

			przed leczeniem
1.1	12.05.2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zwiększenie redystrybucji tłuszczu lub lipodystrofii</li> <li>- Zwiększenie częstości nowych przypadków cukrzycy i hiperglikemii u pacjentów leczonych inhibitorami proteazy</li> <li>- Ryzyko zespołu reaktywacji immunologicznej u pacjentów z ciężkim niedoborem odporności w czasie wdrażania złożonej terapii przeciwretrowirusowej</li> <li>- Toksyczne działanie na nerki</li> <li>- Ryzyko hematologiczne</li> <li>- Toksyczne działanie na wątrobę i drogi żółciowe</li> <li>- Ryzyko reakcji nadwrażliwości/alergicznyc</li> </ul>	<p><b>Wymienione zagrożenia zostały przeniesione z punktu „Istotne potencjalne zagrożenia” do punktu „Istotne zidentyfikowane ryzyko”</b></p> <p><i>Zmiany według RMS Day 70 Preliminary Assessment report, date 08/01/2014</i></p>
1.1	12.05.2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nowotwory złośliwe związane z HIV; mięsaki Kaposi’ego, chłoniaki nieziarnicze (non-Hodgkin)</li> <li>- Rozwój zespołu wyniszczenia</li> </ul>	<p><b>Wymienione zagrożenia zostały usunięte.</b></p> <p><i>Zmiany według RMS Day 70 Preliminary Assessment report, date 08/01/2014</i></p>