

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

INVIRASE 200 mg hård kapsel

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller 200 mg saquinavir som saquinavirmesilat.

Hjälpämne med känd effekt: Laktos (vattenfri): 63,3 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel.

Ljusbrun och grön, ogenomskinlig hård kapsel märkt med ”ROCHE” och koden ”0245” på var sin halva av kapselhöljet.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Invirase är indicerat för behandling av HIV-1 infekterade vuxna patienter. Invirase ska enbart ges i kombination med ritonavir och andra antiretrovirala läkemedel (se avsnitt 4.2).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Behandling med Invirase bör inledas av läkare med erfarenhet av behandling av HIV-infektion.

#### *I kombination med ritonavir*

Rekommenderad dosering av Invirase är 1000 mg (5 x 200 mg kapslar) två gånger dagligen med ritonavir 100 mg två gånger dagligen i kombination med andra antiretrovirala medel. Hos obehandlade patienter som börjar behandling med Invirase/ritonavir är den rekommenderade startdosen av Invirase 500 mg (1 x 500 mg filmdragerad tablett) två gånger dagligen med ritonavir 100 mg två gånger dagligen i kombination med andra antiretrovirala läkemedel under de första 7 dagarna av behandlingen (se produktresumén för INVIRASE 500 mg filmdragerade tabletter). Efter 7 dagar är den rekommenderade dosen av Invirase 1000 mg två gånger dagligen med ritonavir 100 mg två gånger dagligen i kombination med andra antiretrovirala läkemedel. Patienter som byter direkt från behandling med en annan proteashämmare som tas med ritonavir eller från en behandlingsregim baserad på en icke-nukleosid RT-hämmare, utan en wash-out period, bör emellertid börja och fortsätta behandlingen med Invirase med den rekommenderade standarddosen på 1000 mg två gånger dagligen med ritonavir 100 mg två gånger dagligen.

#### ***Nedsatt njurfunktion:***

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion. Försiktighet bör iaktas för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

#### ***Nedsatt leverfunktion:***

Ingen dosjustering är nödvändig för HIV-infekterade patienter med mild leverfunktionsnedsättning. Ingen dosjustering verkar motiverad för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion, baserat på begränsade data. Noggrann uppföljning av säkerhet (inklusive tecken på hjärtarytmi) och virologiskt svar rekommenderas på grund av ökad variabilitet i exponering hos denna population.

Invirase/ritonavir är kontraindicerat hos patienter med dekompenenserad leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4).

#### ***Pediatrik population:***

Säkerhet och aktivitet av saquinavir boosterat med ritonavir hos HIV-infekterade patienter yngre än 2 år har inte fastställts. Inga dosrekommendationer för pediatrika patienter  $\geq 2$  års ålder kan fastställas som är både effektiva och under gränsvärden för risk för förlängda QT- och PR-intervall.

#### ***Vuxna över 60 år:***

Erfarenheten av Invirase hos vuxna över 60 år är begränsad.

#### **Administreringssätt**

Invirase kapslar ska sväljas hela och tas samtidigt som ritonavir tillsammans med mat eller efter måltid (se avsnitt 5.2).

### **4.3 Kontraindikationer**

Invirase är kontraindicerat hos patienter med:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- dekompenenserad leversjukdom (se avsnitt 4.4)
- **medfödd eller dokumenterad förvärvad QT-förlängning**
- **elektrolytstörningar, särskilt obehandlad hypokalemi**
- **kliniskt signifikant bradykardi**
- **kliniskt signifikant hjärtsvikt med reducerad vänsterkammarejektionsfraktion**
- **tidigare symtomatiska arytmier**
- samtidig behandling med något av följande läkemedel, vilka kan interagera och resultera i potentiellt livshotande biverkningar (se avsnitt 4.4, 4.5 och 4.8):
  - **läkemedel som förlänger QT- och/eller PR-intervallet (se avsnitt 4.4 och 4.5)**
  - midazolam administrerat peroralt (avseende försiktighet vid parenteralt administrerat midazolam, se avsnitt 4.5), triazolam (risk för förlängd eller ökad sedering, andningsdepression)
  - simvastatin, lovastatin (ökad risk för myopati inklusive rabdomyolys)
  - ergotaminderivat (t ex ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin och metylergonovin (risk för akut ergotförgiftning)
  - rifampicin (risk för allvarlig hepatocellulär toxicitet) (se avsnitt 4.4, 4.5 och 4.8)
  - quetiapin (risk för koma, se avsnitt 4.5).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

***Övervägande vid behandlingsstart med Invirase:*** Invirase ska inte ges som enda proteashämmare.

Invirase ska ges i kombination med ritonavir (se avsnitt 4.2).

Invirase rekommenderas inte att användas i kombination med kobicistat eftersom ingen doseringsrekommendation fastställts för denna kombination.

Patienterna bör informeras om att saquinavir ej är ett botemedel mot HIV infektion och att de kan förvärva sjukdomar associerade med framskriden HIV infektion, inklusive opportunistiska infektioner. En effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har visat sig minska risken för sexuellt överförd smitta betydligt, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

Patienterna bör också informeras om att de kan få biverkningar förknippade med samtidig behandling med andra läkemedel.

### ***Störningar i hjärtats retledningssystem och repolarisering:***

Dosberoende förlängningar av QT- och PR-intervall har observerats hos friska försökspersoner som fått ritonavir-boostat Invirase (se avsnitt 5.1). **Samtidig användning av ritonavir-boostat Invirase och andra läkemedel som förlänger QT- och/eller PR-intervallet är därför kontraindicerade (se avsnitt 4.3).**

Eftersom omfattningen av QT- och PR-förlängning ökar med ökande koncentrationer av saquinavir, bör den rekommenderade dosen av ritonavir-boostat Invirase inte överskridas. Ritonavir-boostat Invirase med en dos på 2000 mg en gång dagligen med ritonavir 100 mg en gång dagligen har inte studerats med avseende på risken för QT-förlängning och rekommenderas inte. Andra läkemedel som är kända att öka plasmakoncentrationerna av ritonavir-boostat Invirase bör användas med försiktighet.

Kvinnor och äldre patienter kan vara mer mottagliga för läkemedelsassocierade effekter på QT- och/eller PR-intervallet.

#### **• Klinisk behandling**

Man bör överväga att utföra elektrokardiogram innan behandlingen startar samt som uppföljning efter att behandlingen påbörjats, t ex hos patienter som samtidigt tar läkemedel som är kända att öka exponeringen av saquinavir (se avsnitt 4.5). Om tecken eller symtom som tyder på hjärtarytmi uppkommer bör kontinuerlig övervakning av EKG göras. Ritonavir-boostat Invirase bör avbrytas om arytmi förekommer eller om förlängning av QT- eller PR-intervallet inträffar.

#### **Patienter som startar behandling med ritonavir-boostat Invirase:**

- Ett EKG bör göras på alla patienter innan behandlingen startar: patienter med ett QT-intervall >450 msek bör inte använda ritonavir-boostat Invirase. För patienter med ett QT-intervall < 450 msek rekommenderas ett EKG under behandling.
- För tidigare obehandlade patienter som börjar behandling med Invirase/ritonavir 500/100 mg två gånger dagligen under de första 7 dagarna följt av Invirase 1000 mg två gånger dagligen med ritonavir 100 mg två gånger dagligen efter 7 dagar och med ett QT-intervall < 450 msek innan behandling startar, föreslås ett EKG efter cirka 10 dagars behandling.
- Patienter som visar en senare ökning av QT-intervallet till >480 msek eller förlängning på >20 msek jämfört med värdet innan behandlingen inleddes bör avsluta ritonavir-boostat Invirase.

#### **Patienter stabila på ritonavir-boostat Invirase och som behöver samtidig behandling med läkemedel som har potential att öka exponeringen för saquinavir eller patienter som behandlas med läkemedel som har potential att öka exponeringen för saquinavir och som behöver samtidig behandling med ritonavir-boostat Invirase och där ingen alternativ behandling finns tillgänglig och fördelarna överväger riskerna:**

- Ett EKG bör göras innan den samtidiga behandlingen startar: patienter med ett QT-intervall >450 msek bör inte starta den samtidiga behandlingen (se avsnitt 4.5).
- Hos patienter med ett QT-intervall <450 msek innan behandlingen startar bör ett EKG göras under pågående behandling. För patienter som visar en senare ökning av QT-intervall till >480 msek eller en ökning med >20 msek efter att den samtidiga behandlingen påbörjats, bör läkaren göra den bästa kliniska bedömningen att antingen avsluta ritonavir-boostat Invirase eller den samtidiga behandlingen eller både och.

#### **• Viktig patientinformation**

*Förskrivare måste säkerställa att patienterna är fullständigt införstådda med följande information angående störningar i hjärtats retledningssystem och repolarisering:*

- Patienter som startar behandling med ritonavir-boostat Invirase bör varnas för arytmirisken som förknippas med QT- och PR-förlängning och uppmanas att rapportera tecken eller symtom på misstänkt hjärtarytmi (t ex hjärtklappning, synkope, presynkope) till sin läkare.
- Läkare bör fråga om det finns någon känd hereditet av plötslig död vid ung ålder eftersom det kan tyda på kongenital QT-förlängning.

- Patienter bör informeras om vikten av att inte överskrida den rekommenderade dosen.
- Varje patient (eller patients vårdgivare) bör påminnas om att läsa patientinformationen som finns i förpackningen med Invirase.

**Leversjukdom:** Säkerhet och effekt för saquinavir/ritonavir har inte visats för patienter med signifikant underliggande leversjukdom, och därför ska saquinavir/ritonavir användas med försiktighet hos denna patientpopulation. Invirase/ritonavir är kontraindicerat för patienter med dekompenenserad leversjukdom (se avsnitt 4.3). Patienter med kronisk hepatit B eller C som får antiretroviral kombinationsbehandling löper en ökad risk för allvarliga och potentiellt livshotande leverbiverkningar. Vid samtidig antiviral behandling av hepatit B eller C, se även motsvarande produktinformation för dessa läkemedel.

Patienter med leverdysfunktion, inklusive kronisk aktiv hepatit, har en ökad frekvens av störningar i leverfunktionen vid antiretroviral kombinationsbehandling och dessa patienter bör övervakas enligt gällande praxis. Vid tecken på försämrad leversjukdom hos dessa patienter måste uppehåll eller utsättande av behandlingen övervägas.

Ingen dosjustering verkar motiverad för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion, baserat på begränsade data. Noggrann uppföljning av säkerhet (inklusive tecken på hjärtarytmi) och virologiskt svar rekommenderas på grund av ökad variabilitet i exponering hos denna population (se avsnitt 4.2 och 5.2). Det har förekommit rapporter om försämring av kronisk leverdysfunktion, inklusive portalhypertension, hos patienter med underliggande hepatit B eller C, cirros och andra underliggande leverabnormaliteter.

**Nedsatt njurfunktion:** Utsöndring via njurarna sker endast i ringa omfattning. Saquinavir elimineras huvudsakligen genom metabolism och utsöndring via levern. Därför behövs ej någon dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion. Patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion har ej studerats. Därför bör försiktighet iaktas vid behandling med saquinavir/ritonavir av denna population.

**Patienter med kronisk diarré eller malabsorption:** Information saknas om boosterat saquinavir och bara begränsad information finns avseende säkerhet och effekt av icke-boosterat saquinavir på patienter med kronisk diarré eller malabsorption. Det är okänt om dessa patienter får subterapeutiska saquinavirkoncentrationer.

**Pediatrik population:** Säkerhet och aktivitet av saquinavir boosterat med ritonavir hos HIV-infekterade patienter yngre än 2 år har inte fastställts. Inga dosrekommendationer för pediatrika patienter  $\geq 2$  års ålder kan fastställas som är både effektiva och under gränsvärden för risk för förlängd QT- och PR-intervall. Därför rekommenderas inte användning hos denna population.

**Vuxna över 60 år:** Erfarenheten av Invirase för vuxna över 60 år är begränsad. Äldre patienter kan vara mer känsliga för läkemedelsassocierade effekter på QT- och/eller PR-intervall.

**Laktosintolerans:** Invirase 200 mg kapslar innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption ska inte ta detta läkemedel.

**Patienter med hemofili:** Fall av spontan eller ökad blödningsbenägenhet, inklusive spontana hematom och hemartrosor har rapporterats hos patienter med hemofili typ A och B som behandlats med proteashämmare. Hos vissa av dessa patienter gavs ytterligare faktor VIII. I mer än hälften av de rapporterade fallen fortsattes behandlingen med proteashämmare eller återinsattes om behandlingen avbrutits. Ett orsakssamband mellan behandling av proteashämmare och de ovan beskrivna symtomen har inte säkert visats. Blödarsjuka patienter skall dock göras uppmärksamma på möjligheten av en ökad blödningsbenägenhet.

**Vikt och metabola parametrar:** Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss

behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för HIV-behandling. Lipidrubningar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

**Osteonekros:** Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunosuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden HIV-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Patienter ska rådas att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

**Immunreaktiveringsyndrom:** Hos HIV-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symptom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis carinii* pneumoni. Varje symptom på inflammation skall utredas och behandling påbörjas vid behov.

Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom) har också rapporterats vid immunreakivering; dock har tid till tillslag varierat och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart.

**CYP3A4-interaktioner:** Saquinavir kan interagera och ändra farmakokinetiken för andra läkemedel som är substrat till CYP3A4 och/eller P-gp och ska användas med försiktighet. Omvänt kan andra läkemedel som inducerar CYP3A4 även reducera plasmakoncentrationerna av saquinavir. Saquinavirs plasmanivåer kan behöva följas upp. Se i tabell 1, avsnitt 4.5 vilka läkemedel som är kända för och/eller riskerar att interagera med saquinavir samt specifika rekommendationer.

**Interaktion med ritonavir:** Den rekommenderade dosen av Invirase och ritonavir är 1000 mg Invirase plus 100 mg ritonavir två gånger dagligen. Högre doser av ritonavir har visat sig vara associerade med en ökad incidens av biverkningar. Samtidig administrering av saquinavir och ritonavir har givit allvarliga biverkningar, huvudsakligen diabetisk ketoacidosis och leverstörningar särskilt hos patienter med tidigare leversjukdom.

**Interaktion med tipranavir:** Samtidig användning av booster saquinavir och tipranavir givet tillsammans med låg dos ritonavir i en dubbelbostrad behandling resulterade i en signifikant minskning av plasmakoncentrationerna för saquinavir (se avsnitt 4.5). Därför rekommenderas inte samtidig användning av booster saquinavir och tipranavir givet tillsammans med låg dos ritonavir.

**Interaktion med HMG-CoA reductashämmare:** Försiktighet ska iaktas om Invirase/ritonavir används tillsammans med atorvastatin som inte är lika beroende av CYP3A4 för sin metabolism. I detta fall bör en reducerad dos av atorvastatin övervägas. Om behandling med en HMG-CoA reductashämmare är indicerad, rekommenderas pravastatin eller fluvastatin med noggrann uppföljning (se avsnitt 4.5).

**Perorala antikonceptionsmedel:** Eftersom koncentrationen av etinylöstradiol kan minska vid samtidig administrering med Invirase/ritonavir ska alternativa eller kompletterande antikonceptionsmedel användas då östrogenbaserade perorala antikonceptionsmedel ges samtidigt (se avsnitt 4.5).

**Glukokortikoider:** Samtidig användning av booster saquinavir och flutikason eller andra glukokortikoider som metaboliseras via CYP3A4 rekommenderas inte såvida inte nyttan av behandlingen uppväger riskerna för systemeffekter av kortikosteroider, inklusive Cushing's syndrom och binjurebarksuppression (se avsnitt 4.5).

**Interaktion med efavirenz:** Kombinationen av saquinavir och ritonavir med efavirenz har visats vara förknippad med en ökad risk för levertoxicitet. Leverfunktionen bör kontrolleras då saquinavir och ritonavir ges samtidigt med efavirenz. Ingen kliniskt relevant förändring varken av saquinavirkoncentrationen eller av efavirenzkoncentrationen sågs i studier på friska försökspersoner eller på HIV-infekterade patienter (se avsnitt 4.5).

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

De flesta läkemedelsinteraktionsstudier med saquinavir har utförts med icke-boostat Invirase eller icke-boostat saquinavir mjuka kapslar. Ett begränsat antal studier har avslutats med ritonavir-boostat Invirase eller ritonavir-boostat saquinavir mjuka kapslar.

Observationer från interaktionsstudier som utförts med icke-boostat saquinavir behöver inte vara representativa för effekterna som ses vid behandling med saquinavir/ritonavir. Dessutom behöver resultaten från saquinavir mjuka kapslar inte förutsäga graden av interaktion för Invirase /ritonavir.

Saquinavir metaboliseras delvis via cytokrom P450 med det specifika isoenzymet CYP3A4 som svarar för 90 % av levermetabolismen. Likaså har *in vitro* studier visat att saquinavir är ett substrat och en hämmare av P-glykoprotein (P-gp). Därför kan läkemedel som antingen utnyttjar denna metabolismväg eller modifierar aktiviteten av CYP3A4 och/eller P-gp (se ”*Övriga potentiella interaktioner*”), ändra farmakokinetiken för saquinavir. På samma sätt kan saquinavir ändra farmakokinetiken för andra läkemedel som är substrat till CYP3A4 eller P-gp.

Ritonavir kan påverka farmakokinetiken för andra läkemedel eftersom det är en potent hämmare av CYP3A4 och P-gp. Då saquinavir ges tillsammans med ritonavir ska därför ritonavirs möjliga effekter på andra läkemedel övervägas (se produktresumén för Norvir).

Baserat på fynden av dosberoende förlängningar av QT- och PR-intervall hos friska försökspersoner som fått Invirase/ritonavir (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1), kan additiva effekter på QT- och PR-intervallförlängning förekomma. Därför är samtidig behandling med ritonavir-boostat Invirase och andra läkemedel som förlänger QT- och/eller PR-intervallet kontraindicerat. Kombinationen av Invirase/ritonavir och läkemedel som är kända att öka exponeringen av saquinavir rekommenderas inte och bör undvikas när andra behandlingsalternativ finns tillgängliga. Om samtidig behandling bedöms nödvändig på grund av att den potentiella nyttan för patienten överväger risken, är särskild försiktighet befogat (se avsnitt 4.4; för information om de enskilda läkemedlen, se tabell 1).

Tabell 1: Interaktioner och dosrekommendationer med andra läkemedel

| Läkemedel enligt terapiområde (dos av Invirase som använts i studie)                          | Interaktion   | Rekommendationer angående samtidig administrering                                  |
|---|---|--|
| <b><i>Antiretrovirala medel</i></b><br><b><i>Nukleosidanaloger (NRTI)</i></b>                 |   |  |
| - Zalcitabin och/eller zidovudin  | - Inga farmakokinetiska interaktionsstudier har slutförts.<br><br>- Användning av obostrat saquinavir med zalcitabin och/eller zidovudin har studerats hos vuxna. Absorption, distribution och eliminering av dessa läkemedel är oförändrat när de används tillsammans.<br><br>- Interaktion med zalcitabin är osannolik på grund av olika vägar för metabolism och utsöndring. För zidovudin (200 mg var 8:e tim) rapporterades en 25%-ig minskning av AUC när det kombinerades med ritonavir (300 mg var 6:e tim). Farmakokinetiken för ritonavir förblev oförändrad. | - Ingen dosjustering krävs.  |
| Didanosin 400 mg singeldos (saquinavir/ritonavir 1600/100 mg dagligen)                        | Saquinavir AUC ↓ 30 %<br>Saquinavir C <sub>max</sub> ↓ 25 %<br>Saquinavir C <sub>min</sub> ↔  | Ingen dosjustering krävs.  |
| Tenofovir disoproxilfumarat 300 mg dagligen (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg två gånger/dag) | Saquinavir AUC ↓ 1 %<br>Saquinavir C <sub>max</sub> ↓ 7 %<br>Saquinavir C <sub>min</sub> ↔  | Ingen dosjustering krävs.  |
| <b><i>Icke-nukleosid RT-hämmare (NNRTI)</i></b>   |   |  |
| - Delavirdin (saquinavir/ritonavir)   | - Interaktion med Invirase/ritonavir är inte studerad.  | - Hepatocellulära förändringar ska undersökas ofta om denna kombination förskrivs. |
| - Delavirdin (obostrat saquinavir)  | - Saquinavir AUC ↑ 348 %. Det finns begränsade säkerhetsdata och inga effektdata tillgängliga vid användning av denna kombination. I en liten, preliminär studie inträffade hepatocellulära enzymstegringar hos 13 % av personerna under de första veckorna av kombinationen delavirdin och saquinavir (6 % grad 3 eller 4).  |  |



| Läkemedel enligt terapiområde (dos av Invirase som använts i studie)  | Interaktion   | Rekommendationer angående samtidig administrering   |
|---|---|---|
| Efavirenz 600 mg dagligen (saquinavir/ritonavir 1600/200 mg dagligen, <i>eller</i> saquinavir/ritonavir 1000/100 mg två gånger/dag, <i>eller</i> saquinavir/ritonavir 1200/100 mg dagligen) | Saquinavir ↔<br>Efavirenz ↔   | Ingen dosjustering krävs. Leverfunktionen bör övervakas (se avsnitt 4.4).   |
| - Nevirapin (saquinavir/ritonavir)  | - Interaktion med Invirase/ritonavir är inte studerad.  | - Ingen dosjustering krävs.   |
| - Nevirapin (oboostat saquinavir)   | - Saquinavir AUC ↓ 24%<br>Nevirapin AUC ↔   |   |
| <b>HIV proteashämmare (PI)</b>  |   |   |
| Atazanavir 300 mg dagligen (saquinavir/ritonavir 1600/100 mg dagligen)  | Saquinavir AUC ↑ 60 %<br>Saquinavir C <sub>max</sub> ↑ 42 %<br>Ritonavir AUC ↑ 41 %<br>Ritonavir C <sub>max</sub> ↑ 34 %<br>Atazanavir ↔<br>Inga kliniska data finns tillgängliga för kombinationen av saquinavir/ritonavir 1000/100 mg två gånger dagligen och atazanavir. | Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risken för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4). |
| Fosamprenavir 700 mg två gånger/dag (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg två gånger/dag)   | Saquinavir AUC ↓ 15 %<br>Saquinavir C <sub>max</sub> ↓ 9 %<br>Saquinavir C <sub>min</sub> ↓ 24 % (låg kvar över gränsvärdet för effektiv behandling.)   | Ingen dosjustering krävs för Invirase/ritonavir.  |
| - Indinavir (saquinavir/ritonavir)  | - Låg dos ritonavir ökar koncentrationen av indinavir.  | Ökade koncentrationer av indinavir kan leda till njurstenssjukdom.  |
| - Indinavir 800 mg tre gånger/dag (saquinavir 600-1200 mg singeldos)  | - Saquinavir AUC ↑ 4,6–7,2-faldigt<br>Indinavir ↔<br>Inga säkerhets- och effektdata finns tillgängliga för denna kombination. Lämpliga doser av kombinationen har inte fastställts.   |   |
| Lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger/dag (saquinavir 1000 mg två gånger/dag i kombination med 2 eller 3 NRTI)  | Saquinavir ↔<br>Ritonavir ↓ (effektivitet som bostrande medel modifieras inte).<br>Lopinavir ↔ (baserat på historiska jämförelser med oboostat lopinavir).  | Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risken för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4). |
| - Nelfinavir 1250 mg två gånger/dag (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg två gånger/dag)   | - Saquinavir AUC ↑ 13 % (90 % konfidensintervall (KI): 27↓ - 74↑)<br>Saquinavir C <sub>max</sub> ↑ 9 % (90 % KI: 27↓ - 61↑)<br>Nelfinavir AUC ↓ 6 % (90 % KI: 28↓ - 22↑)<br>Nelfinavir C <sub>max</sub> ↓ 5 % (90 % KI: 23↓ - 16↑)  | - Kombinationen rekommenderas inte.   |

| <b>Läkemedel enligt terapiområde (dos av Invirase som använts i studie)</b>             | <b>Interaktion</b>  | <b>Rekommendationer angående samtidig administrering</b>  |
|---|---|---|
| Ritonavir 100 mg två gånger/dag<br>(saquinavir 1000 mg två gånger/dag)                  | Saquinavir ↑<br>Ritonavir ↔<br>Hos HIV-infekterade patienter gav Invirase eller saquinavir mjuka kapslar i kombination med ritonavir vid doserna 1000/100 mg två gånger dagligen en systemexponering av saquinavir under en 24-timmarsperiod som motsvarande eller överskred den som erhöles med saquinavir mjuka kapslar 1200 mg tre gånger dagligen (se avsnitt 5.2). | Detta är den godkända kombinationsbehandlingen. Ingen dosjustering rekommenderas.   |
| Tipranavir/ritonavir<br>(saquinavir/ritonavir)  | Saquinavir $C_{min}$ ↓ 78 %<br>Dubbelbostrad kombinationsbehandling med proteashämmare hos HIV-positiva vuxna med erfarenhet av multipla behandlingar.  | Samtidig användning av tipranavir givet tillsammans med låg dos ritonavir, med saquinavir/ritonavir, rekommenderas inte. Om kombinationen anses nödvändig rekommenderas starkt en uppföljning av saquinavirs plasmanivåer (se avsnitt 4.4). |
| <b><i>HIV fusionshämmare</i></b>  |   |   |
| Enfuvirtid<br>(saquinavir/ritonavir 1000/100 mg två gånger/dag)                         | Saquinavir ↔<br>Enfuvirtid ↔<br>Ingen kliniskt relevant interaktion sågs.   | Ingen dosjustering krävs.   |
| <b><i>HIV CCR5- antagonist</i></b>  |   |   |
| Maravirok 100 mg två gånger/dag<br>(saquinavir/ritonavir 1000/100 mg två gånger/dag)    | Maravirok $AUC_{12}$ ↑ 8,77<br>Maravirok $C_{max}$ : ↑ 3,78<br>Koncentrationerna för saquinavir/ritonavir har ej uppmätts, ingen effekt förväntas.  | Ingen dosjustering av saquinavir/ritonavir krävs. Dosen av maravirok bör sänkas till 150 mg två gånger/dag med monitorering.  |
| <b><i>Kobicistat-innehållande läkemedel</i></b>   |   |   |
| Kobicistat  | Interaktion med Invirase/ritonavir är inte studerat. Kobicistat rekommenderas inte att användas i kombination med behandlingar som innehåller ritonavir på grund av liknande effekter av kobicistat och ritonavir på CYP3A4.  | Det rekommenderas inte att använda Invirase/ritonavir tillsammans med produkter som innehåller kobicistat (se avsnitt 4.4).   |
| <b><i>Andra läkemedel</i></b>   |   |   |
| <b><i>Alfa-1 adrenoreceptorantagonister</i></b>   |   |   |
| Alfuzosin   | Samtidig användning av alfuzosin och saquinavir/ritonavir förväntas öka plasmanivåerna av alfuzosin.  | Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av potentiell ökning av alfuzosinkoncentrationer som kan resultera i hypotension.   |
| <b><i>Antiarytmika</i></b>  |   |   |
| Bepriidil<br>Lidokain (systemiskt)<br>Kinidin<br>Hydrokinidin<br>(saquinavir/ritonavir) | Koncentrationer av bepriidil, systemiskt lidokain, kinidin eller hydrokinidin kan öka då de ges tillsammans med Invirase/ritonavir.   | Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risk för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).   |

| <b>Läkemedel enligt terapiområde (dos av Invirase som använts i studie)</b>                      | <b>Interaktion</b>   | <b>Rekommendationer angående samtidig administrering</b>  |
|--|--|---|
| Amiodaron<br>Flekainid<br>Propafenon<br>(saquinavir/ritonavir)                                   | Koncentrationerna av amiodaron, flekainid och propafenon kan öka då de ges tillsammans med Invirase/ritonavir.   | Kontraindicerat i kombination med saquinavir/ritonavir på grund av potentiellt livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3).  |
| Dofetilid<br>(saquinavir/ritonavir)  | Även om specifika studier inte har genomförts, kan samtidig administrering av Invirase/ritonavir och läkemedel som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A4 resultera i förhöjda plasmakoncentrationer av dessa läkemedel. | Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risk för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).                                       |
| Ibutilid<br>Sotalol<br>(saquinavir/ritonavir)  |  | Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risken för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).                                     |
| <b><i>Antikoagulantia</i></b>  |  |   |
| Warfarin<br>(saquinavir/ritonavir)   | Koncentrationerna av warfarin kan påverkas vid samtidig administrering av Invirase/ritonavir.  | Det rekommenderas att INR (internationellt normaliserat ratio) följs.   |
| <b><i>Antikonvulsiva medel</i></b>   |  |   |
| - Karbamazepin<br>Fenobarbital<br>Fenytoin<br>(saquinavir/ritonavir)                             | - Interaktion med Invirase/ritonavir har inte studerats. Dessa läkemedel kommer att inducera CYP3A4 och kan därför minska saquinavirkoncentrationen.   | Används med försiktighet.<br><br>Uppföljning av saquinavirs plasmanivåer rekommenderas (se avsnitt 4.4).  |
| <b><i>Antidepressiva medel</i></b>   |  |   |
| Tricykliska antidepressiva (t ex amitriptylin, imipramin, klomipramin)<br>(saquinavir/ritonavir) | Invirase/ritonavir kan öka koncentrationerna av tricykliska antidepressiva.  | Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risk för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).                                       |
| Maprotilin   | Maprotilins metabolism tycks involvera cytokrom P450-isoenzymerna CYP2D6 och CYP1A2, förenat med en förlängning av QTc-intervallen.  | Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risk för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).                                       |
| - Nefazodon<br>(saquinavir/ritonavir)  | - Interaktion med saquinavir/ritonavir har inte utvärderats.<br>- Nefazodon hämmar CYP3A4. Saquinavirkoncentrationerna kan öka.  | Kombinationen rekommenderas inte. Används med försiktighet på grund av risk för hjärtarytmi. Uppföljning av saquinavirs toxicitet rekommenderas (se avsnitt 4.4). |
| Trazodon<br>(saquinavir/ritonavir)   | Plasmakoncentrationer av trazodon kan öka.<br>Biverkningar som illamående, yrsel, hypotension och synkope har observerats efter samtidig administrering av trazodon och ritonavir.                                       | Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risk för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).                                       |

| Läkemedel enligt terapiområde (dos av Invirase som använts i studie)                        | Interaktion   | Rekommendationer angående samtidig administrering  |
|---|---|--|
| <b>Giktmedel</b>  |   |  |
| Kolkicin  | Samtidig användning av kolkicin och saquinavir/ritonavir förväntas öka plasmanivåerna av kolkicin till följd av P-gp-hämning och/eller CYP3A4-hämning orsakad av proteashämmaren. | På grund av potentiell ökning av kolkicinrelaterad toxicitet (neuromuskulära händelser inklusive rabdomyolys), så är samtidig användning med saquinavir/ritonavir inte rekommenderad, särskilt vid nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt 4.4). |
| <b>Antihistaminer</b>   |   |  |
| Terfenadin<br>Astemizol<br>(saquinavir/ritonavir)   | Terfenadin AUC ↑, förenat med en förlängning av QTc-intervallen. En liknande interaktion med astemizol är trolig.   | Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risk för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).  |
| Mizolastin<br>(saquinavir/ritonavir)  |   | Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risken för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).  |
| <b>Antibakteriella medel</b>  |   |  |
| - Klaritromycin<br>(saquinavir/ritonavir)   | - Interaktion med Invirase/ritonavir är inte studerad.<br>Klaritromycin är ett CYP3A4-substrat och är förenat med QT-förlängning.   | - Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risken för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).  |
| - Klaritromycin<br>500 mg två gånger/dag<br>(obostrat saquinavir<br>1200 mg tre gånger/dag) | - Saquinavir AUC ↑ 177 %<br>Saquinavir C <sub>max</sub> ↑ 187 %<br>Klaritromycin AUC ↑ 40 %<br>Klaritromycin C <sub>max</sub> ↑ 40 %  | - Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risken för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).  |
| - Erytromycin<br>(saquinavir/ritonavir)   | - Interaktion med Invirase/ritonavir är inte studerad.<br>Erytromycin är ett CYP3A4-substrat och är förenat med QT-förlängning  | - Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risken för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).  |
| - Erytromycin<br>250 mg fyra gånger/dag<br>(obostrat saquinavir<br>1200 mg tre gånger/dag)  | - Saquinavir AUC ↑ 99 %<br>Saquinavir C <sub>max</sub> ↑ 106 %  | - Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risken för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).  |
| Fusidinsyra<br>(saquinavir/ritonavir)   | - Inte studerat. Samtidig administrering av fusidinsyra och Invirase/ritonavir kan orsaka förhöjda plasmakoncentrationer av både fusidinsyra och saquinavir/ritonavir.            |  |
| - Streptograminanti-<br>biotika<br>(saquinavir/ritonavir)                                   | - Interaktion med Invirase/ritonavir är inte studerad.<br>- Streptograminantibiotika såsom kinopristin/dalfopristin hämmar CYP3A4. Saquinavir-koncentrationerna kan öka.          | Används med försiktighet på grund av risk för hjärtarytmi. Uppföljning av saquinavirs toxicitet rekommenderas (se avsnitt 4.4).  |

| Läkemedel enligt terapiområde (dos av Invirase som använts i studie)             | Interaktion   | Rekommendationer angående samtidig administrering   |
|--|---|---|
| - Halofantrin<br>Pentamidin<br>Sparfloxacin<br>(saquinavir/ritonavir)            |   | - Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risken för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).                         |
| <b>Svampmedel</b>  |   |   |
| Ketokonazol 200 mg dagligen<br>(saquinavir/ritonavir 1000/100 mg två gånger/dag) | Saquinavir AUC ↔<br>Saquinavir C <sub>max</sub> ↔<br>Ritonavir AUC ↔<br>Ritonavir C <sub>max</sub> ↔<br>Ketokonazol AUC ↑ 168 %<br>(90 % KI 146 % - 193 %)<br>Ketokonazol C <sub>max</sub> ↑ 45 %<br>(90 % KI 32 % - 59 %)  | Ingen dosjustering krävs när saquinavir/ritonavir kombineras med ≤ 200 mg/dag ketokonazol. Höga doser av ketokonazol (> 200 mg/dag) rekommenderas inte. |
| - Itrakonazol<br>(saquinavir/ritonavir)  | - Interaktion med Invirase/ritonavir är inte studerad.<br><br>- Itrakonazol är en måttligt potent hämmare av CYP3A4. En interaktion är möjlig.  | Används med försiktighet på grund av risk för hjärtarytmi. Uppföljning av saquinavirs toxicitet rekommenderas (se avsnitt 4.4).                         |
| Flukonazol/mikonazol<br>(saquinavir/ritonavir)                                   | Interaktion med Invirase/ritonavir är inte studerad. Båda läkemedlen är CYP3A4-hämmare och kan förhöja plasmakoncentrationen av saquinavir.   | Används med försiktighet på grund av risk för hjärtarytmi. Uppföljning av saquinavirs toxicitet rekommenderas (se avsnitt 4.4).                         |
| <b>Medel mot mykobakterier</b>   |   |   |
| Rifampicin 600 mg dagligen<br>(saquinavir/ritonavir 1000/100 mg två gånger/dag)  | I en klinisk studie utvecklade 11 av 17 (65 %) friska försökspersoner allvarlig hepatocellulär toxicitet med transaminasstegringar upp till >20 gånger det övre normalvärdet efter 1 till 5 dagars samtidig administrering. | Rifampicin är kontraindicerad i kombination med Invirase/ritonavir (se avsnitt 4.3).  |

| <b>Läkemedel enligt terapiområde (dos av Invirase som använts i studie)</b>  | <b>Interaktion</b>  | <b>Rekommendationer angående samtidig administrering</b>  |
|--|---|---|
| <p>Rifabutin 150 mg en gång var tredje dag (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg två gånger/dag) hos friska frivilliga</p> | <p>Saquinavir AUC<sub>0-12</sub> ↓ 13 % (90 % KI: 31↓ - 9↑)<br/>           Saquinavir C<sub>max</sub> ↓ 15 % (90 % KI: 32↓ - 7↑)<br/>           Ritonavir AUC<sub>0-12</sub> ↔ (90 % KI: 10↓ - 9↑)<br/>           Ritonavir C<sub>max</sub> ↔ (90 % KI: 8↓ - 7↑)</p> <p>Rifabutin aktiv form*<br/>           AUC<sub>0-72</sub> ↑ 134 % (90 % KI 109 % - 162 %)<br/>           Rifabutin aktiv form*<br/>           C<sub>max</sub> ↑ 130 % (90 % KI 98 % -167 %)<br/>           Rifabutin AUC<sub>0-72</sub> ↑ 53 % (90 % KI 36 %-73 %)<br/>           Rifabutin C<sub>max</sub> ↑ 86 % (90 % KI 57 % -119 %)</p> <p>* Summan av rifabutin + 25-O-desacetyl-rifabutinmetabolit</p> | <p>För att förhindra möjlig utveckling av rifabutinresistens hos patienter med samtidig tuberkulos- och HIV-infektion, är den rekommenderade dosen rifabutin 150 mg varannan dag eller tre gånger i veckan, med oförändrad dos av saquinavir/ritonavir (1000/100 mg två gånger/dag).</p> <p>Uppföljning av neutropeni och leverenzymnivåer rekommenderas på grund av en förväntad ökning i exponering av rifabutin.</p>   |
| <b>Antipsykotiska medel</b>  |   |   |
| <p>Quetiapin</p>   | <p>På grund av saquinavir/ritonavirs hämning av CYP3A, förväntas koncentrationerna av quetiapin öka.</p>  | <p>Samtidig administrering av Invirase och quetiapin är kontraindicerat eftersom det kan öka quetiapinrelaterad toxicitet. Ökade plasmakoncentrationer av quetiapin kan leda till koma (se avsnitt 4.3).</p>  |
| <b>Bensodiazepiner</b>   |   |   |
| <p>Midazolam 7,5 mg singeldos (oralt) (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg två gånger/dag)</p>                            | <p>Midazolam AUC ↑ 12,4-faldigt<br/>           Midazolam C<sub>max</sub> ↑ 4,3-faldigt<br/>           Midazolam t<sub>1/2</sub> ↑ från 4,7 tim till 14,9 tim<br/>           Inga data finns tillgängliga avseende samtidig användning av ritonavirbostrat saquinavir och intravenöst midazolam. Studier av andra CYP3A-modulerare och i.v. midazolam tyder på en möjlig 3-4-faldig ökning av midazolams plasmakoncentrationer.</p>  | <p>Samtidig behandling av Invirase/ritonavir och midazolam givet peroralt är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av Invirase och parenteralt midazolam. Om Invirase ges samtidigt som parenteralt midazolam ska det göras på en intensivvårdsavdelning eller annan likvärdig avdelning, för att säkerställa noggrann klinisk övervakning och lämpligt medicinskt omhändertagande vid fall av respiratorisk depression och/eller förlängd sedering. Dosjustering ska övervägas, särskilt om mer än en singeldos av midazolam ska administreras.</p> |

| <b>Läkemedel enligt terapiområde (dos av Invirase som använts i studie)</b>   | <b>Interaktion</b>  | <b>Rekommendationer angående samtidig administrering</b>  |
|---|---|---|
| Alprazolam<br>Klorazepat<br>Diazepam<br>Flurazepam<br>(saquinavir/ritonavir)  | Koncentrationerna av dessa läkemedel kan öka vid samtidig administrering av Invirase/ritonavir.   | Noggrann uppföljning av patienterna med avseende på sedativa effekter är motiverat. En sänkning av bensodiazepindosen kan krävas.   |
| Triazolam<br>(saquinavir/ritonavir)   | Koncentrationerna av triazolam kan öka vid samtidig behandling med Invirase/ritonavir.  | Kontraindicerat i kombination med saquinavir/ritonavir på grund av risken för förlängd eller ökad sedering och andningsdepression (se avsnitt 4.3).   |
| <b>Kalciumkanalblockerare</b>   |   |   |
| Felodipin, nifedipin, nikardipin, diltiazem, nimodipin, verapamil, amlodipin, nisoldipin, isradipin<br>(saquinavir/ritonavir) | Koncentrationerna av dessa läkemedel kan öka då de ges tillsammans med Invirase/ritonavir.  | Försiktighet är motiverat och klinisk uppföljning av patienterna rekommenderas.   |
| <b>Kortikosteroider</b>   |   |   |
| - Dexametason<br>(saquinavir/ritonavir)   | - Interaktion med Invirase/ritonavir är inte studerad.<br>- Dexametason inducerar CYP3A4 och kan minska saquinavirkoncentrationerna.  | Används med försiktighet. Uppföljning av saquinavirs plasmanivåer rekommenderas (se avsnitt 4.4).   |
| Flutikasonpropionat<br>50 mikrogram fyra gånger/dag, intranasalt<br>(ritonavir 100 mg två gånger/dag)                         | Flutikasonpropionat ↑<br>Eget kortisol ↓ 86 %<br>(90 % KI 82% - 89 %)<br>Större effekter kan förväntas när flutikasonpropionat inhaleras. Systemeffekter av kortikosteroider, inklusive Cushings syndrom och binjurebarksuppression har rapporterats hos patienter som fått ritonavir samtidigt med inhalerat eller intranasalt administrerat flutikasonpropionat; detta kan också inträffa med andra kortikosteroider som metaboliseras via cytokrom P450 3A, t ex budesonid.<br><br>Hur plasmanivån av ritonavir påverkas av en hög systemisk flutikasonexponering är ännu inte känt. | Samtidig administrering av bostrat saquinavir och flutikasonpropionat och andra kortikosteroider som metaboliseras via cytokrom P450 3A (t ex budesonid) rekommenderas inte, såvida inte nyttan av behandlingen överväger riskerna för systemeffekter av kortikosteroiderna (se avsnitt 4.4).<br>Dosreducering av glukokortikoiden skall övervägas med noggrann övervakning av lokal- och systemeffekter eller byte till en glukokortikoid, vilken inte är ett substans för CYP3A4 (t ex beklometason).<br>Om utsättning av glukokortikoider ska ske, kan det behöva ske successivt under en längre period. |

| <b>Läkemedel enligt terapiområde (dos av Invirase som använts i studie)</b> | <b>Interaktion</b>  | <b>Rekommendationer angående samtidig administrering</b>   |
|---|---|--|
| <b><i>Endotelinreceptorantagonister</i></b>                                 |   |  |
| Bosentan  | Inte studerad. Samtidig användning av bosentan och saquinavir/ritonavir kan öka plasmanivåerna av bosentan och minska plasmanivåerna av saquinavir/ritonavir.   | Dosjustering av bosentan kan krävas. När bosentan administreras samtidigt med saquinavir/ritonavir ska patientens tolerabilitet för bosentan övervakas. Monitorering av patientens HIV-behandling rekommenderas också.   |
| <b><i>Läkemedel som är substrat till P-glykoprotein</i></b>                 |   |  |
| <b><i>Digitalisglykosider</i></b>   |   |  |
| Digoxin 0,5 mg singeldos (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg två gånger/dag)  | Digoxin AUC <sub>0-72</sub> ↑ 49 %<br>Digoxin C <sub>max</sub> ↑ 27 %<br>Digoxinnivåerna kan skilja över tiden. Stora ökningar av digoxin kan förväntas när saquinavir/ritonavir introduceras till patienter som redan behandlas med digoxin. | Försiktighet bör iaktas då Invirase/ritonavir och digoxin ges samtidigt. Serumkoncentrationen av digoxin ska följas och en dosreduktion av digoxin ska övervägas om det anses nödvändigt.  |
| <b><i>Histamin H<sub>2</sub>-receptorantagonister</i></b>                   |   |  |
| - Ranitidin (saquinavir/ritonavir)<br>- Ranitidin (obostrat saquinavir)     | - Interaktion med Invirase/ritonavir är inte studerad.<br>- Saquinavir AUC ↑ 67 %   | - Ökning som inte bedöms ha klinisk relevans. Dosjustering av saquinavir rekommenderas inte.   |
| <b><i>HMG-CoA reductashämmare</i></b>                                       |   |  |
| Pravastatin<br>Fluvastatin (saquinavir/ritonavir)                           | Interaktion är inte studerad. Metabolism av pravastatin och fluvastatin är inte beroende av CYP3A4. Interaktion via påverkan på transportproteiner kan inte uteslutas.  | Interaktion okänd. Om ingen alternativ behandling finns tillgänglig rekommenderas noggrann uppföljning av patienten vid användning (se avsnitt 4.4).   |
| Simvastatin<br>Lovastatin (saquinavir/ritonavir)                            | Simvastatin ↑↑<br>Lovastatin ↑↑<br>Plasmakoncentrationerna är i hög grad beroende av CYP3A4-metabolism.   | Ökade koncentrationer av simvastatin och lovastatin har associerats med rabdomyolys. Dessa läkemedel är kontraindicerade för användning med Invirase/ritonavir (se avsnitt 4.3).   |
| Atorvastatin (saquinavir/ritonavir)   | Atorvastatin är inte lika beroende av CYP3A4 för metabolism.  | När det används tillsammans med Invirase/ritonavir bör lägsta möjliga dos av atorvastatin administreras och patienten ska noggrant följas upp med avseende på tecken/symtom på myopati (muskelsvaghet, muskelsmärta, ökande plasmakreatininkinas, se avsnitt 4.4). |
| <b><i>Immunsuppressiva medel</i></b>  |   |  |
| Takrolimus  | Takrolimus är ett substrat till CYP3A4 och P-glycoprotein. Samtidig användning av takrolimus och saquinavir/ritonavir förväntas öka plasmanivåerna av takrolimus. Takrolimus kan vara associerat med torsades de pointes.                     | Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risken för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).  |



| <b>Läkemedel enligt terapiområde (dos av Invirase som använts i studie)</b>  | <b>Interaktion</b>   | <b>Rekommendationer angående samtidig administrering</b>  |
|--|--|---|
| Ciklosporin<br>Rapamycin<br>(saquinavir/ritonavir)   | Koncentrationerna av dessa läkemedel ökar flerfaldigt vid samtidig administrering av Invirase/ritonavir.   | Noggranna läkemedelsuppföljningar är nödvändiga för dessa immunsuppressiva medel vid samtidig administrering av Invirase/ritonavir.   |
| <b>Långverkande beta-2-agonister</b>   |  |   |
| Salmeterol   | Samtidig användning av salmeterol och saquinavir/ritonavir förväntas öka plasmanivåerna av salmeterol.   | Kombinationen rekommenderas inte eftersom den kan medföra en ökad risk för kardiovaskulära biverkningar associerade med salmeterol, inklusive QT-förlängning, hjärtklappning och sinustakykardi (se avsnitt 4.4). |
| <b>Narkotiska analgetika</b>   |  |   |
| Metadon 60-120 mg dagligen<br>(saquinavir/ritonavir 1000/100 mg två gånger/dag)  | Metadon AUC ↓ 19 % (90 % KI 9 % till 29 %)<br>Ingen av de 12 patienterna upplevde utsättningssymtom.   | Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risken för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).   |
| <b>Neuroleptika</b>  |  |   |
| Pimozid<br>(saquinavir/ritonavir)  | Koncentrationerna av pimozid kan öka då det ges tillsammans med Invirase/ritonavir.<br>Pimozid är ett CYP3A4-substrat och är förenat med QT-förlängning. | Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risken för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).   |
| Klozapin<br>Haloperidol<br>Klorpromazin<br>Mesoridazin<br>Fenotiaziner<br>Sertindol<br>Sultoprid<br>Tioridazin<br>Ziprasidon<br>(saquinavir/ritonavir) |  | Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risken för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).   |
| <b>Perorala antikonceptionsmedel</b>   |  |   |
| Etinylöstradiol<br>(saquinavir/ritonavir)  | Koncentrationen av etinylöstradiol kan minska vid samtidig administrering med Invirase/ritonavir.  | Alternativa eller kompletterande antikonceptionsmedel ska användas då östrogenbaserade perorala antikonceptionsmedel ges samtidigt (se avsnitt 4.4).  |
| <b>Fosfodiesteras-typ-5-hämmare (PDE5)</b>   |  |   |
| - Sildenafil<br>(saquinavir/ritonavir)   | - Interaktion med Invirase/ritonavir är inte studerad.   |   |
| - Sildenafil 100 mg (singeldos)<br>(obostrat saquinavir 1200 mg tre gånger/dag)  | - Saquinavir ↔<br>Sildenafil C <sub>max</sub> ↑ 140 %<br>Sildenafil AUC ↑ 210 %<br>- Sildenafil är ett substrat till CYP3A4.                             | - Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risken för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).   |

| <b>Läkemedel enligt terapiområde (dos av Invirase som använts i studie)</b>   | <b>Interaktion</b>  | <b>Rekommendationer angående samtidig administrering</b>   |
|---|---|--|
| Vardenafil<br>(saquinavir/ritonavir)  | Koncentrationer av vardenafil kan öka vid samtidig administrering av Invirase/ritonavir.  | Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risken för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).  |
| Tadalafil<br>(saquinavir/ritonavir)   | Koncentrationer av tadalafil kan öka vid samtidig administrering av Invirase/ritonavir.   | Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risken för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).  |
| <b>Protonpumpshämmare</b>   |   |  |
| Omeprazol 40 mg dagligen<br>(saquinavir/ritonavir<br>1000/100 mg två gånger/dag)  | Saquinavir AUC ↑ 82 %<br>(90 % KI 44-131 %)<br>Saquinavir C <sub>max</sub> ↑ 75 %<br>(90 % KI 38-123 %)<br>Ritonavir ↔              | Kombinationen rekommenderas inte.  |
| Övriga protonpumpshämmare<br>(saquinavir/ritonavir<br>1000/100 mg två gånger/dag)   | Inga data finns tillgängliga avseende samtidig administrering av Invirase/ritonavir och övriga protonpumpshämmare.                  | Kombinationen rekommenderas inte.  |
| <b>Övriga</b>   |   |  |
| Ergotaminderivat (t ex ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin och metylergonovin)<br>(saquinavir/ritonavir)                           | Invirase/ritonavir kan öka exponeringen av ergotaminderivat och därigenom öka risken för akut ergotförgiftning.                     | Samtidig användning av Invirase/ritonavir och ergotaminderivat är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).  |
| - Grapefuktjuice<br>(saquinavir/ritonavir)  | - Interaktion med Invirase/ritonavir är inte studerad.  | - Ökningen bedöms inte ha någon klinisk relevans. Ingen dosjustering krävs.  |
| - Grapefuktjuice<br>(singeldos)<br>(oboostat saquinavir)  | - Saquinavir ↑ 50 % (normalt utspädd grapefuktjuice)<br>- Saquinavir ↑ 100 % (dubbla koncentrationen av grapefuktjuice)             |  |
| - Vitlökskapslar<br>(saquinavir/ritonavir)  | - Interaktion med Invirase/ritonavir är inte studerad.  | - Patienter som behandlas med saquinavir får inte ta vitlökskapslar på grund av risken för minskade plasmakoncentrationer och förlust av virologiskt svar samt möjlig resistens mot en eller fler komponenter av den antiretrovirala behandlingen. |
| - Vitlökskapslar<br>(dos som motsvarar två vitlöksklyftor på vardera 4 g dagligen)<br>(oboostat saquinavir<br>1200 mg tre gånger/dag) | - Saquinavir AUC ↓ 51 %<br>Saquinavir C <sub>dalvärde</sub> ↓ 49 % (8 timmar efter dosering)<br>Saquinavir C <sub>max</sub> ↓ 54 %. |  |
| - Johannesört<br>(saquinavir/ritonavir)   | - Interaktion med Invirase/ritonavir är inte studerad.  |  |

| Läkemedel enligt terapiområde (dos av Invirase som använts i studie) | Interaktion  | Rekommendationer angående samtidig administrering   |
|--|--|---|
| - Johannesört (oboostat saquinavir)                                  | - Plasmanivåer av oboostat saquinavir kan reduceras vid samtidig användning av naturläkemedlet johannesört ( <i>Hypericum perforatum</i> ). Detta beror på att johannesört inducerar läkemedelsmetaboliserande enzymer och/eller transportproteiner. | - Naturmedel innehållande johannesört skall inte användas tillsammans med Invirase. Om en patient redan tar johannesört, avsluta johannesört, kontrollera virusnivåer och om möjligt saquinavirnivåer. Nivåerna av saquinavir kan öka vid utsättande av johannesört, och dosen av saquinavir kan behöva justeras. Den inducerande effekten av johannesört kan bestå minst 2 veckor efter utsättandet av behandlingen. |
| <b><u>Andra möjliga interaktioner</u></b>                            |  |   |
| <b><u>Läkemedel som är substrat för CYP3A4</u></b>                   |  |   |
| T ex dapson, disopyramid, kinin, fentanyl och alfentanyl             | Även om specifika studier inte har gjorts kan samtidig behandling med Invirase/ritonavir och läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP3A4 systemet förväntas ge förhöjda plasmakoncentrationer av dessa läkemedel.                            | Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risk för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).   |
| <b><u>Mage-tarmläkemedel</u></b>                                     |  |   |
| Metoklopramid  | Det är okänt huruvida läkemedel som minskar tiden för passage genom magtarmkanalen kan medföra lägre plasmakoncentrationer av saquinavir.  |   |
| Cisaprid (saquinavir/ritonavir)                                      | Även om specifika studier inte har genomförts, kan samtidig administrering med Invirase/ritonavir och läkemedel som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A4 resultera i förhöjda plasmakoncentrationer av dessa läkemedel.                            | Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risk för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).   |
| Difemanil (saquinavir/ritonavir)                                     |  | Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risk för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).   |
| <b><u>Vasodilaterande (perifera)</u></b>                             |  |   |
| Vinkamin i.v.  |  | Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risken för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).   |

Förklaring: ↓ minskning, ↑ ökning, ↔ oförändrad, ↑↑ markant ökning

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

**Graviditet:** I experimentella djurstudier har man ej kunnat påvisa direkta eller indirekta skadliga effekter på utvecklingen av embryo eller foster, under dräktighetsperioden och på peri-postnatal utveckling. Klinisk erfarenhet hos gravida är begränsad. Kongenitala missbildningar, förlossningsskador och andra rubbningar (förutom kongenitalamissbildningar) har rapporterats i sällsynta fall när gravida kvinnor fått saquinavir i kombination med andra antiretrovirala medel. Däremot är för närvarande tillgängliga data otillräckliga och identifierar ingen specifik risk för det ofödda barnet. Saquinavir bör bara användas vid graviditet om de potentiella fördelarna överväger riskerna för fostret (se avsnitt 5.3).

**Amning:** Djur och humanstudier som kan belysa huruvida saquinavir passerar över i modersmjölk saknas. Risken för biverkningar från saquinavir på ammande barn kan ej bedömas, och därför instrueras mödrar att sluta amma under saquinavirbehandling. Det rekommenderas att HIV-infekterade mödrar ej ammar sina barn överhuvudtaget för att undvika HIV överföring.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Invirase kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel, trötthet och synnedbrett har rapporterats vid behandling med Invirase. Inga studier har utförts.

## 4.8 Biverkningar

### a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Begränsade data finns tillgängliga från två studier där säkerheten för saquinavir mjuka kapslar (1000 mg två gånger dagligen) givet i kombination med låg dos ritonavir (100 mg två gånger dagligen) studerades hos 311 patienter under minst 48 veckor.

Följande biverkningar med ett åtminstone möjligt samband till ritonavirbostrat saquinavir var vanligast rapporterade: illamående, diarré, trötthet, kräkningar, flatulens och buksmärta.

Följande rapporterade biverkningar hade högst allvarlighetsgrad (grad 3 och 4) var: anemi, diabetes mellitus, diarre, illamående, kräkning och trötthet.

För utförliga dosjusteringsrekommendationer och biverkningar för ritonavir och andra läkemedel som används vid kombinationsbehandling med saquinavir hänvisas förskrivarna till produktresuméerna för respektive läkemedel.

### b. Biverkningstabell

Biverkningar från två pivotala studier med saquinavir mjuka kapslar (1000 mg två gånger dagligen) givet i kombination med låg dos ritonavir (100 mg två gånger dagligen) under minst 48 veckor sammanfattas i tabell 2. Dessutom inkluderades allvarliga och icke allvarliga biverkningar från spontanrapporter efter marknadsintroduktionen för vilka ett möjligt samband med saquinavir inte kan uteslutas.

Biverkningarna presenteras enligt MedDRA-databasen om klassificering av organsystem. Frekvensgrupperingen enligt MedDRAkonventionen är: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2: Förekomst av biverkningar och påtagliga avvikelser i laboratorievärden i kliniska studier och erfarenhet efter marknadsintroduktionen hos vuxna patienter.

| <b>Organsystem<br/>Biverkningsfrekvens</b>                         | <b>Biverkningar</b>   |
|--|---|
| <i>Blodet och lymfsystemet</i>                                     |   |
| Mycket vanliga   | Sänkning av antal trombocyter   |
| Vanliga  | Anemi, sänkt hemoglobin, sänkning av antal lymfocyter, sänkning av antal vita blodkroppar   |
| Mindre vanliga   | Neutropeni  |
| <i>Ögon</i>  |   |
| Mindre vanliga   | Synnedstättning   |
| <i>Immunsystemet</i>   |   |
| Vanliga  | Överkänslighet  |
| <i>Metabolism och nutrition</i>                                    |   |
| Mycket vanliga   | Förhöjt blodkolesterol, förhöjda blodtriglycerider  |
| Vanliga  | Diabetes mellitus, anorexi, ökad aptit  |
| Mindre vanliga   | Minskad aptit   |
| <i>Psykiska störningar</i>   |   |
| Vanliga  | Minskad libido, sömnstörningar  |
| <i>Centrala och perifera nervsystemet</i>                          |   |
| Vanliga  | Parestesi, perifer neuropati, yrsel, dysgeusi, huvudvärk  |
| Mindre vanliga   | Somnolens, konvulsioner   |
| <i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>                     |   |
| Vanliga  | Dyspné  |
| <i>Magtarmkanalen</i>  |   |
| Mycket vanliga   | Diarré, illamående  |
| Vanliga  | Kräkningar, utspänd buk, buksmärta, övre buksmärta, förstoppning, muntorrhet, dyspepsi, eruktation, flatulens, torra läppar, lös avföring |
| Mindre vanliga   | Pancreatit  |
| <i>Lever och gallvägar</i>   |   |
| Mycket vanliga   | Förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt LDL-kolesterol,   |
| Vanliga  | Förhöjt blodkolesterol, förhöjt blodamylas  |
| Mindre vanliga   | Hepatit, gulsot   |
| <i>Njurar och urinvägar</i>  |   |
| Vanliga  | Förhöjt blodkreatinin   |
| Mindre vanliga   | Nedsatt njurfunktion  |
| <i>Hud och subkutan vävnad</i>                                     |   |
| Vanliga  | Alopeci, torr hud, eksem, lipoatrofi, klåda, utslag   |
| Mindre vanliga   | Stevens Johnson syndrom, bullös dermatit  |
| <i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>                       |   |
| Vanliga  | Muskelspasmer   |
| <i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i> |   |
| Vanliga  | Asteni, trötthet, ökad fettvävnad, sjukdomskänsla   |
| Mindre vanliga   | Slemhinneulceration   |

### c. Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Metabola parametrar*

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

Fall av ökad blödningsbenägenhet, inklusive spontana hematom och hemartrosor på huden, har rapporterats hos patienter med hemofili typ A och B som behandlats med proteashämmare (se avsnitt 4.4).

Ökat CK, myalgi, myosit och sällsynta fall av rbdomyolys har rapporterats med proteashämmare, särskilt i kombination med nukleosidanaloger.

Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden HIV-sjukdom eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

Hos HIV-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom) har också rapporterats, dock har tid till tillslag varierat, och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (se avsnitt 4.4).

### d. Pediatrisk population

Begränsade säkerhetsdata finns tillgängliga från en pediatrisk studie (NV20911, n=18) i vilken säkerheten av saquinavir hårda kapslar (50 mg/kg två gånger dagligen, ej över 1000 mg två gånger dagligen) använt i kombination med låg dos ritonavir oral lösning (3 mg/kg två gånger dagligen för kroppsvikt från 5 till <15 kg, 2,5 mg/kg två gånger dagligen för kroppsvikt från 15 till 40 kg och 100 mg två gånger dagligen för kroppsvikt >40 kg) har studerats på pediatriska patienter i åldern 4 månader till 6 år.

Fyra patienter i studien upplevde fem biverkningar som ansågs relaterade till studiebehandlingen. Biverkningarna var kräkning (3 patienter), buksmärta (1 patient) och diarré (1 patient). Inga oväntade biverkningar observerades i denna studie.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Det finns begränsad erfarenhet av överdosering med saquinavir. Medan akut eller kronisk överdosering av enbart saquinavir inte medförde några större komplikationer, har vid kombination av andra proteashämmare tecken och symtom på överdosering observerats såsom allmän svaghet, trötthet, diarré, illamående, kräkningar, håravfall, muntorrhet, hyponatremi, viktnedgång och ortostatisk hypotension. Det finns ingen specifik antidot mot överdosering av saquinavir. Behandling vid överdosering av saquinavir ska bestå av allmänt stödjande åtgärder som omfattar övervakning av vitala tecken och EKG samt observation av patientens kliniska status. Prevention av ytterligare absorption kan övervägas om det behövs. Eftersom saquinavir är höggradigt proteinbundet är det inte troligt att dialys är användbart i någon större utsträckning för avlägsnande av aktiv substans.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel, ATC kod J05A E01.

**Verkningsmekanism:** HIV-proteas är ett essentiellt virusenzym som krävs för den specifika klyvningen av virus-gag och gag-pol polyproteiner. Saquinavir hämmar HIV-proteaset selektivt och förhindrar därigenom bildandet av mogna infektiösa viruspartiklar.

**QT- och PR-förlängning på elektrokardiogram:** Effekterna av terapeutiska (1000 mg/100 mg två gånger dagligen) och supra-terapeutiska (1500/100 mg två gånger dagligen) doser av Invirase/ritonavir på QT-intervallet utvärderades i en 4-vägs crossover, dubbelblind, placebo- och aktivt kontrollerad (moxifloxacin 400 mg) studie med friska manliga och kvinnliga försökspersoner i åldern 18 – 55 år (n=59). På dag 3 med dosering gjordes EKG-mätningar under en period av 20 timmar. Tidpunkten vid dag 3 valdes eftersom den farmakokinetiska exponeringen var högst den dagen i en tidigare 14-dagars farmakokinetisk studie med upprepad dosering. På dag 3 var medelvärdet för  $C_{max}$  cirka 3 gånger högre med den terapeutiska dosen respektive 4 gånger högre med den supra-terapeutiska dosen, i förhållande till medelvärdet för  $C_{max}$  som observerats vid steady state med den terapeutiska dosen som administrerats till HIV-patienter. På dag 3 var det övre ensidiga 95 % konfidensintervallet av den maximala genomsnittliga skillnaden i predos baseline-korrigerad QTcS (studiespecifik hjärtfrekvenskorrigerat QT) mellan gruppen med aktivt läkemedel och placebogruppen >10 msek för de två behandlingsgrupperna med ritonavir-boostat Invirase (se resultaten i tabell 3). Medan den supra-terapeutiska dosen av Invirase/ritonavir tycktes ha en större effekt på QT-intervallet än den terapeutiska dosen av Invirase/ritonavir, är det inte säkert att maximala effekten för båda doserna har observerats. 11 % av försökspersonerna i den terapeutiska gruppen respektive 18 % av försökspersonerna i den supra-terapeutiska gruppen hade QTcS mellan 450 till 480 msek. Det förekom ingen QT-förlängning >500 msek och ingen torsade de pointes i studien (se även avsnitt 4.4).

Tabell 3: Högsta medelvärde av ddQTcSV<sup>†</sup> (msek) på dag 3 vid terapeutisk dos av Invirase/ritonavir, supra-terapeutisk dos av Invirase/ritonavir och aktiv kontroll moxifloxacin hos friska försökspersoner i Thorough QT (TQT)-studien

| Behandling   | Tidpunkt efter dosering | Medelvärde ddQTcS | Standardfel | Övre 95 %-KI för ddQTcS |
|--|-------------------------|-------------------|-------------|-------------------------|
| Invirase/ritonavir 1000/100 mg två gånger dagligen | 12 timmar               | 18,86             | 1,91        | 22,01                   |
| Invirase/ritonavir 1500/100 mg två gånger dagligen | 20 timmar               | 30,22             | 1,91        | 33,36                   |
| Moxifloxacin <sup>^</sup>                          | 4 timmar                | 12,18             | 1,93        | 15,36                   |

<sup>†</sup> Skillnad härrörande från predos baseline-korrigerad QTcS mellan grupperna med aktiv behandling och placebo

<sup>^</sup> 400 mg administrerades endast på dag 3

Observera: QTcS i den här studien var  $QT/RR^{0,319}$  för män och  $QT/RR^{0,337}$  för kvinnor, vilket är likvärdigt med Fridericias korrigering ( $QTcF=QT/RR^{0,333}$ ).

I den här studien observerades också PR-intervall på >200 msek hos 40 % av försökspersonerna som fick Invirase/ritonavir 1000/100 mg två gånger dagligen respektive 47 % av försökspersonerna som fick Invirase/ritonavir 1500/100 mg två gånger dagligen på dag 3. PR-intervaller på >200 msek sågs hos 3 % av försökspersonerna i den aktiva kontrollgruppen (moxifloxacin) och hos 5 % i placebogruppen. Maximala medelvärdet för förändringar i PR-intervall jämfört med ursprungsvärdet före behandling var 25 msek och 34 msek i de två behandlingsgrupperna med ritonavir-boostat Invirase, 1000/100 mg två gånger dagligen respektive 1500/100 mg två gånger dagligen (se även avsnitt 4.4).

Händelser med synkope/presynkope förekom i en högre omfattning än väntat och sågs oftare vid behandling med saquinavir (11 av 13). Den kliniska relevansen av fynden från denna studie hos friska försökspersoner till användningen av Invirase/ritonavir till HIV-infekterade patienter är oklar, men doser överskridande Invirase/ritonavir 1000/100 mg två gånger dagligen bör undvikas.

Effekten av att inleda behandling med en dosering av Invirase/ritonavir 500/100 mg två gånger dagligen i kombination med 2 NRTI under behandlingens första 7 dagar följt av av Invirase/ritonavir 1000/100 mg två gånger dagligen i kombination med 2 NRTI under de efterföljande 7 dagarna avseende QTc-intervall, farmakokinetik och virusmängd utvärderades i en öppen 2-veckors observationsstudie hos 23 HIV-1 infekterade, tidigare obehandlade patienter. EKG och farmakokinetiska mätningar samlades in på behandlingsdag 3, 4, 7, 10 och 14 av den modifierade Invirase/ritonavir-behandlingen. Den primära studievariabeln var maximal förändring i medelvärdet av tre tidpunkter dag 1 före behandlingen inleds (dense predos baseline) QTcF ( $\Delta\text{QTcF}_{\text{dense}}$ ). Den modifierade Invirase/ritonavir-behandlingen reducerade medelvärdet för maximal  $\Delta\text{QTcF}_{\text{dense}}$  under den första behandlingsveckan jämfört med samma värde hos friska försökspersoner som fick standarddosering av Invirase/ritonavir i TQT-studien på dag 3, (tabell 4) baserat på en korsvis jämförelse av studier hos en annan population. Enbart 2/21 (9%) patienter hade under alla studiedagar en maximal QTcF-förändring från dense predos baseline  $\geq 30$  ms efter administrering av den modifierade Invirase/ritonavir-doseringen i den tidigare obehandlade HIV-1 infekterade populationen; och den maximala genomsnittliga förändringen från dense predos baseline i QTcF var  $< 10$  ms under alla studiedagar. Dessa resultat tyder på att QTc-belastningen minskar med den modifierade Invirase/ritonavir-doseringen, baserat på en korsvis jämförelse av studier hos en annan population (tabell 4). Andelen patienter med en rapporterad förlängning av PR-intervall  $> 200$  ms i denna studie varierade från 3/22 (14%) (dag 3) till 8/21 (38 %) (dag 14).

Efter den modifierade Invirase/ritonavir-doseringen nådde saquinavirexponeringen under den första veckan sitt maximum på dag 3 och sjönk till den lägsta exponeringen på dag 7 med ritonavirinducerande effekter, medan farmakokinetiska parametrar för saquinavir på dag 14 (efter full dos Invirase/ritonavir under den andra veckan) närmade sig intervallet för historiska genomsnittliga saquinavir steady-state värden i HIV-1-infekterade patienter (tabell 9). Genomsnittlig  $C_{\text{max}}$  för Invirase med den modifierade Invirase/ritonavir-doseringen var cirka 53-83 % lägre över studiedagarna hos de HIV-1 infekterade patienterna jämfört med det genomsnittliga  $C_{\text{max}}$  som uppnåddes hos friska försökspersoner i TQT-studien på dag 3. Kontinuerlig minskning av HIV-RNA observerades hos alla tidigare obehandlade patienter som fick den modifierade Invirase/ritonavir-doseringen under den 2 veckor långa behandlingsperioden, vilket tyder på HIV-virushämning under tiden för studien. Ingen långtidseffekt utvärderades med den modifierade doseringen.



Tabell 4: Sammanfattning av EKG-parametrar efter administrering av den modifierade Invirase/ritonavir-doseringen hos tidigare obehandlade HIV-infekterade patienter som inledde behandling med Invirase/ritonavir

| Parameter  | Dag 3<br>500/100 mg<br>(n = 22) | Dag 4<br>500/100 mg<br>(n = 21) | Dag 7<br>500/100 mg<br>(n = 21) | Dag 10<br>1000/100<br>mg<br>(n = 22) | Dag 14<br>1000/100<br>mg<br>(n = 21) | TQT-<br>studien<br>Dag 3*<br>(n=57) |
|--|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Genomsnittlig maximal $\Delta$ QTcF <sub>dense</sub> ms (SD)     | 3,26 ± 7,01                     | 0,52 ± 9,25                     | 7,13 ± 7,36                     | 11,97 ± 11,55                        | 7,48 ± 8,46                          | 32,2 ± 13,4                         |
| Patienter med maximal $\Delta$ QTcF <sub>dense</sub> ≥ 30 ms (%) | 0                               | 0                               | 0                               | 2/21 (9 %)                           | 0                                    | 29/57 (51%)                         |

\*Historiska data från thorough QT-studien som utfördes hos friska försökspersoner

**Antiviral aktivitet in vitro:** Saquinavir uppvisar antiviral aktivitet mot en panel av laboratoriestammar och kliniska isolat av HIV-1 med typiska värden för EC<sub>50</sub> och EC<sub>90</sub> i intervallet 1-10 nM respektive 5-50 nM, utan någon tydlig skillnad mellan subtyp B och subtyp non-B. Motsvarande justerade EC<sub>50</sub>-värdet för serum (50 % humanserum) fanns i intervallet 25-250 nM. Kliniska HIV-2-isolat uppvisade EC<sub>50</sub>-värden i intervallet 0,3-2,4 nM.

### Resistens

*Antiviral aktivitet enligt ursprungsvärden för genotyp och fenotyp:*

Genotypiska och fenotypiska kliniska brytpunkter som predikterar den kliniska effekten av ritonavirbostrat saquinavir har etablerats efter retrospektiva analyser av de kliniska studierna RESIST 1 och 2 och analys av en stor sjukhusgrupp (Marcelin et al 2007).

Ursprungsvärdet för saquinavirs fenotyp (ändrad känslighet mot referensen, PhenoSense Assay) visades vara en prediktiv faktor för virologiskt resultat. Virologiskt svar minskade först när man såg en 2,3-faldig förändring, medan virologisk nytta inte sågs när det översteg en 12-faldig förändring.

Marcelin et al (2007) identifierade nio proteaskodoner (*L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M*) som var förknippade med minskat virologiskt svar med saquinavir/ritonavir (1000/100 mg två gånger dagligen) hos 138 patienter som inte behandlats med saquinavir. Närvaron av 3 eller fler mutationer förknippades med reducerat svar på saquinavir/ritonavir. Sambandet mellan antalet av dessa resistensmutationer associerade med saquinavir och virologiskt svar bekräftades i en oberoende klinisk studie (RESIST 1 och 2) som involverade en patientgrupp med erfarenhet av tyngre behandling, inkluderande 54 % som fått saquinavir tidigare (p=0,0133, se tabell 5). G48V-mutationen, som tidigare identifierats in vitro som ett tecken för saquinavirmutation, kunde uppvisas vid ursprungsvärdet i virus från tre patienter. Ingen av patienterna svarade på behandling.

Tabell 5: Virologiskt svar med saquinavir/ritonavir uppdelat enligt antal resistensmutationer associerade med saquinavir vid ursprungsvärdet

| Antal resistensmutationer associerade med saquinavir vid ursprungsvärdet* | Marcelin et al (2007)<br>Saquinavir obehandlad population |  | RESIST 1 & 2<br>Saquinavir obehandlad/tidigare behandlad population |  |
|---|---|--|---|--|
|   | N=138   | Förändring i ursprungsvärdet Plasma HIV-1 RNA vid <u>vecka 12-20</u> | N=114   | Förändring i ursprungsvärdet Plasma HIV-1 RNA vid <u>vecka 4</u> |
| 0   | 35  | -2,24  | 2   | -2,04  |
| 1   | 29  | -1,88  | 3   | -1,69  |
| 2   | 24  | -1,43  | 14  | -1,57  |
| 3   | 30  | -0,52  | 28  | -1,41  |
| 4   | 9   | -0,18  | 40  | -0,75  |
| 5   | 6   | -0,11  | 17  | -0,44  |
| 6   | 5   | -0,30  | 9   | 0,08   |
| 7   | 0   | -  | 1   | 0,24   |

\* Saquinavir Mutation Score Mutations: L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M

#### **Kliniska resultat från studier med obehandlade och tidigare behandlade patienter**

I MaxCmin 1-studien (> 300 patienter inkluderade, både obehandlade och tidigare behandlade med proteashämmare) jämfördes säkerhet och effekt för saquinavir mjuka kapslar/ritonavir 1000/100 mg två gånger dagligen plus 2 NRTI/icke-nukleosid RT-hämmare (NNRTI) med indinavir/ritonavir 800/100 mg två gånger dagligen plus 2 NRTI/NNRTI. Kombinationen av saquinavir och ritonavir uppvisade en överlägsen virologisk aktivitet jämfört med behandlingsgruppen med indinavir och ritonavir då byte från den tilldelade behandlingen räknades som virologisk behandlingssvikt.

I MaxCmin2-studien jämfördes säkerheten och effekten av saquinavir mjuka kapslar/ritonavir 1000/100 mg två gånger dagligen plus 2 NRTI/NNRTI med lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen plus 2 NRTI/NNRTI hos 324 (både obehandlade och tidigare behandlade med proteashämmare) patienter. Ingen av patienterna i behandlingsgruppen med lopinavir/ritonavir hade exponerats för lopinavir innan randomisering, medan 16 av patienterna i behandlingsgruppen med saquinavir/ritonavir tidigare hade exponerats för saquinavir.

Tabell 6: Demografiska data för försökspersonerna i MaxCmin1 and MaxCmin2<sup>†</sup>

|   | <b>MaxCmin1<br/>saquinavir/<br/>ritonavir<br/><br/>n=148</b> | <b>indinavir/<br/>ritonavir<br/><br/>n=158</b> | <b>MaxCmin2<br/>saquinavir/<br/>ritonavir<br/><br/>n=161</b> | <b>lopinavir/<br/>ritonavir<br/><br/>n=163</b> |
|---|--|--|--|--|
| Kön   |  |  |  |  |
| Män   | 82 %   | 74 %   | 81 %   | 76 %   |
| Ras (vita/svarta/asiater) %   | 86/9/1   | 82/12/4  | 75/19/1  | 74/19/2  |
| Ålder, median, år   | 39   | 40   | 40   | 40   |
| CDC kategori C (%)  | 32 %   | 28 %   | 32 %   | 31%  |
| Ej tidigare behandlade med antiretrovirala (%)  | 28 %   | 22 %   | 31 %   | 34 %   |
| Ej tidigare behandlade med PI (%)   | 41 %   | 38 %   | 48 %   | 48 %   |
| Median av ursprungsvärdet för HIV-1 RNA, log <sub>10</sub> kopior/ml (ICR)                      | 4,0<br>(1,7-5,1)   | 3,9<br>(1,7-5,2)                               | 4,4<br>(3,1-5,1)   | 4,6<br>(3,5-5,3)                               |
| Median av ursprungsvärdet för antal CD4 <sup>+</sup> celler, celler/mm <sup>3</sup> (intervall) | 272<br>(135-420)   | 280<br>(139-453)                               | 241<br>(86-400)  | 239<br>(95-420)                                |

<sup>†</sup> data från klinisk studierapport

Tabell 7: Utfall vid vecka 48 i studierna MaxCmin1 och MaxCmin2†

| Resultat   | MaxCmin1                 |                         | MaxCmin2                 |                         |
|--|--------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|
|  | saquinavir/<br>ritonavir | indinavir/<br>ritonavir | saquinavir/<br>ritonavir | lopinavir/<br>ritonavir |
| Påbörjade tilldelad behandling, n (%)                                    | 148<br>(94 %)            | 158<br>(99 %)           | 161<br>(94 %)            | 163<br>(98 %)           |
| Avbröt tilldelad behandling, n (%)                                       | 40<br>(27 %)             | 64<br>(41 %)            | 48<br>(30 %)             | 23<br>(14 %)            |
|  | P=0,01                   |                         | P=0,001                  |                         |
| Virologisk svikt (=VF) ITT/e*#   | 36/148 (24 %)            | 41/158 (26 %)           | 53/161 (33 %)            | 29/163 (18 %)           |
|  | P=0,76                   |                         | P=0,002                  |                         |
| Andel med VL (viral load=virusmängd) < 50 kopior/ml vid vecka 48, ITT/e# | 97/144<br>(67 %)         | 106/154<br>(69 %)       | 90/158<br>(57 %)         | 106/162<br>(65 %)       |
|  | P >0,05‡                 |                         | P=0,12                   |                         |
| Andel med VL < 50 kopior/ml vid vecka 48, under behandling               | 82/104<br>(79 %)         | 73/93<br>(78 %)         | 84/113<br>(74 %)         | 97/138<br>(70 %)        |
|  | P>0,05‡                  |                         | P=0,48                   |                         |
| Median ökning av antal CD4 celler vid vecka 48 (celler/mm <sup>3</sup> ) | 85                       | 73                      | 110                      | 106                     |

\* För båda studierna: För patienter som går in i studien med VL (= viral load = virusmängd) < 200 kopior/ml definieras VF (virological failure = virologisk svikt) som  $\geq 200$  kopior/ml. MaxCmin1: För de som går in med VL  $\geq 200$  kopior/ml definieras VF som någon ökning  $\geq 0,5$  log och/eller VL  $\geq 50000$  kopior/ml vid vecka 4,  $\geq 5000$  kopior/ml vid vecka 12, eller  $\geq 200$  kopior/ml vid vecka 24 eller senare. MaxCmin2: någon ökning  $\geq 0,5$  log vid ett specifikt besök;  $\leq 0,5$  log reduktion om VL  $\geq 200$  kopior/ml vid vecka 4;  $\leq 1,0$  log reduktion från ursprungsvärdet om VL  $\geq 200$  kopior/ml vid vecka 12; och ett VL  $\geq 200$  kopior/ml vid vecka 24.

# ITT/e = Intent-to-treat/exponerad

† Data från klinisk studierapport

‡ Data från MaxCmin1 publikation

### Kliniska resultat från pediatrika studier

Farmakokinetiken, säkerheten och aktiviteten av saquinavir har utvärderats i en öppen multicenterstudie på 18 barn i åldern 4 månader till yngre än 6 år i vilken saquinavir (50 mg/kg två gånger dagligen upp till dosen för vuxna på 1000 mg två gånger dagligen) administrerades i kombination med ritonavir oral lösning (3 mg/kg två gånger dagligen för kroppsvikt från 5 till <15 kg, 2,5 mg/kg två gånger dagligen för kroppsvikt från 15 till 40 kg och 100 mg två gånger dagligen för kroppsvikt >40 kg) plus  $\geq 2$  antiretrovirala läkemedel som bakgrundsbehandling. Spädbarnen och de yngre barnen indelades i 2 grupper: Grupp A ”yngre gruppen” 4 månader till yngre än 2 år (n=5) och Grupp B ”äldre gruppen” barn 2 år till yngre än 6 år (n=13).

I ”äldre gruppen”, var antalet patienter med en virusmängd <400 kopior/ml vid vecka 48 11 av 13. Antalet patienter med virusmängd <50 kopior/ml var 9 av 13 för samma period. Antal CD4 lymfocyter (uttryckt som medelvärde av CD4 i procent) ökade i genomsnitt med 2,97 % under samma 48-veckosperiod. Storleken på studien var för liten för att kunna dra slutsatser om den kliniska nyttan.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Saquinavir metaboliseras väsentligen fullständigt via CYP3A4. Ritonavir hämmar metaboliseringen av saquinavir och ökar (bostrar) därigenom plasmanivåerna av saquinavir.

**Absorption:** Hos vuxna HIV-infekterade patienter gav Invirase i kombination med ritonavir vid doserna 1000/100 mg två gånger dagligen systemiska exponeringar av saquinavir under en 24-timmarsperiod som motsvarade eller överskred den som erhöles med saquinavir mjuka kapslar 1200 mg tre gånger dagligen (se tabell 8). Farmakokinetiken för saquinavir är stabil under långtidsbehandling.

Tabell 8: Medelvärde (%CV) AUC,  $C_{max}$  och  $C_{min}$  för saquinavir hos patienter efter upprepad dosering av Invirase, saquinavir mjuka kapslar, Invirase/ritonavir och saquinavir mjuka kapslar/ritonavir

| Behandling  | n  | AUC $\tau$<br>(ng·tim/ml)      | AUC <sub>0-24</sub><br>(ng·tim/ml)<br>† | $C_{max}$<br>(ng/ml)    | $C_{min}$<br>(ng/ml)    |
|---|----|--------------------------------|---|-------------------------|-------------------------|
| Invirase (hård kapsel)<br>600 mg x 3  | 10 | 866 (62)                       | 2 598                                   | 197 (75)                | 75 (82)                 |
| saquinavir mjuka kapslar<br>1200 mg x 3   | 31 | 7 249 (85)                     | 21 747                                  | 2 181 (74)              | 216 (84)                |
| Invirase (tablett)<br>1000 mg x 2 plus<br>ritonavir 100 mg x 2*<br>(fastande)       | 22 | 10 320<br>(2 530-30 327)       | 20 640                                  | 1 509<br>(355-4 101)    | 313<br>(70-1 725) ††    |
| Invirase (tablett)<br>1000 mg x 2 plus<br>ritonavir 100 mg x 2*<br>(fettrik måltid) | 22 | 34 926<br>(11 826-<br>105 992) | 69 852                                  | 5 208<br>(1 536-14 369) | 1 179<br>(334-5 176) †† |

$\tau$  = doseringsintervall, alltså 8 timmar för dosering 3 gånger dagligen (x 3) och 12 timmar för dosering två gånger dagligen (x 2)

$C_{min}$  = den observerade plasmakoncentrationen vid slutet av doseringsintervallet

x 2 = två gånger dagligen

x 3 = tre gånger dagligen

\* resultaten är geometriska medelvärden (min - max)

† erhållet från doseringsschemat tre gånger dagligen eller två gånger dagligen

†† dalvärden ( $C_{trough}$ )

Absoluta biotillgängligheten var i genomsnitt 4 % (CV 73 %, spridning mellan 1 % och 9 %) hos 8 friska frivilliga försökspersoner som erhöles en singeldos 600 mg (3 x 200 mg hårda kapslar) Invirase efter en kraftig frukost. Orsaken till den låga biotillgängligheten bedöms vara en kombination av ofullständig absorption och uttalad första passage metabolism. Den stora ökningen av biotillgängligheten som uppkommer vid samtidig administrering med föda kan endast delvis förklaras av förändrat pH i magsäcken. Den absoluta biotillgängligheten av saquinavir administrerat tillsammans med ritonavir har inte fastställts hos människa.

I kombination med ritonavir visades bioekvivalens mellan Invirase hårda kapslar och filmdragerade tabletter med föda.

För att erhålla en effektiv behandling av tidigare obehandlade patienter bör  $C_{min}$  vara cirka 50 ng/ml och AUC<sub>0-24</sub> ungefär 20 000 ng·tim/ml. För en effektiv behandling hos patienter som har behandlats tidigare bör  $C_{min}$  vara cirka 100 ng/ml och AUC<sub>0-24</sub> ungefär 20 000 ng·tim/ml.

Hos tidigare obehandlade HIV-1 infekterade patienter som inledde behandling med Invirase/ritonavir med en modifierad Invirase/ritonavir-dosering av Invirase 500 mg två gånger dagligen med ritonavir 100 mg två gånger dagligen under de första 7 dagarnas behandling för att sedan öka Invirasedosen till 1000 mg två gånger dagligen med ritonavir 100 mg två gånger dagligen under de efterföljande

7 dagarna, närmade sig, eller överskred, generellt den systemiska exponeringen av saquinavir det historiska intervallet av steady-state-värden för standarddoseringen av Invirase/ritonavir 1000 mg/100 mg två gånger dagligen under studiens alla dagar (se tabell 8 och 9).

Tabell 9: Medelvärden (CV %) för farmakokinetiska parametrar efter administrering av den modifierade Invirase/ritonavir-doseringen hos tidigare obehandlade HIV-1 infekterade patienter som inledde behandling med Invirase/ritonavir

| Parameter                         | Dag 3<br>500/100 mg<br>(n = 22) | Dag 4<br>500/100 mg<br>(n = 21) | Dag 7<br>500/100 mg<br>(n = 21) | Dag 10<br>1000/100 mg<br>(n = 22) | Dag 14<br>1000/100 mg<br>(n = 21) |
|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| AUC <sub>0-12</sub><br>(ng*hr/ml) | 27100 (35,7)                    | 20300 (39,9)                    | 12600 (54,5)                    | 34200 (48,4)                      | 31100 (49,6)                      |
| C <sub>max</sub> (ng/ml)          | 4030 (29,1)                     | 2960 (40,2)                     | 1960 (53,3)                     | 5300 (36,0)                       | 4860 (46,8)                       |
| C <sub>12</sub> (ng/ml)           | 899 (64,9)                      | 782 (62,4)                      | 416 (98,5)                      | 1220 (91,6)                       | 1120 (80,9)                       |

*In vitro*-studier har visat att saquinavir är ett substrat för P-glukoprotein (P-gp).

**Effekt av föda:** I en cross-over studie med 22 HIV-infekterade patienter som behandlades med Invirase/ritonavir 1000 mg/100 mg två gånger dagligen och som fick tre efterföljande doser under fastande betingelser eller efter en måltid som innehöll en hög andel fett och kalorier (46 g fett, 1 091 Kcal) var AUC<sub>0-12</sub>, C<sub>max</sub> och C<sub>trough</sub> för saquinavir ungefär 70 % lägre vid fasta jämfört med vid en måltid med hög andel fett. Alla utom en patient fick dalvärden (C<sub>trough</sub>) för saquinavir över det terapeutiska tröskelvärdet (100 ng/ml) vid fasta. Det var ingen kliniskt signifikant skillnad i den farmakokinetiska profilen för ritonavir vid fastande respektive med föda, men ritonavirs dalvärden (geometriskt medelvärde 245 jämfört med 348 ng/ml) var lägre vid fastande jämfört med vid administrering med måltid. Invirase/ritonavir ska ges tillsammans med mat eller efter måltid.

**Distribution hos vuxna:** Saquinavir fördelar sig i stor omfattning till vävnader. Medelvärdet för distributionsvolymen vid steady-state efter intravenös administrering av en 12 mg dos saquinavir var 700 l (CV 39 %). Det har visats att saquinavir är till ca 97 % bundet till plasmaproteiner upp till 30 µg/ml. Koncentrationen av saquinavir i cerebrospinalvätskan från 2 patienter som behandlats med Invirase 600 mg tre gånger dagligen var negligerbar jämfört med motsvarande plasmakoncentrationer.

**Metabolism och eliminering hos vuxna:** *In vitro* studier med humana levermikrosomer har visat att metabolismen av saquinavir är P450-medierad via det specifika isoenzymet, CYP3A4, som ansvarar för mer än 90 % av den hepatiska metabolismen. *In vitro* studier har visat att saquinavir metaboliseras snabbt till en rad mono- och dihydroxylerade inaktiva ämnen. I en studie med radioaktivt märkt saquinavir (n = 8) återfanns 88 % resp 1 % av en oral 600 mg dos av <sup>14</sup>C-saquinavir i faeces resp urin inom 4 dygn efter dosintag. I en annan studie gavs 10,5 mg <sup>14</sup>C-saquinavir intravenöst (n = 4), 81 % resp 3 % av given radioaktivitet återfanns i faeces resp urin inom 4 dygn efter dosintag. 13 % av saquinavir förelåg i plasma i oförändrad form efter oral administrering och resten som metaboliter. Efter intravenös administrering återfanns 66 % av saquinavir i plasma i oförändrad form och resten som metaboliter, vilket indikerar att saquinavir genomgår en omfattande första passage metabolism. *In vitro* försök har visat att den hepatiska metabolismen av saquinavir mätas vid koncentrationer överstigande 2 µg/ml. Systemiskt clearance är högt, 1,14 l/h/kg (CV 12 %), bara något mer än hepatiskt plasmaflöde, och konstant efter intravenösa doser på 6, 36 och 72 mg. "Mean residence time" för saquinavir är 7 timmar (n = 8).

### Särskilda populationer

**Könseffekter vid behandling med Invirase/ritonavir:** En könsskillnad sågs för saquinavir i bioekvivalensstudien som jämförde Invirase 500 mg filmdragerade tabletter med Invirase 200 mg hårda kapslar, båda i kombination med ritonavir. Kvinnor uppvisade högre saquinavirexponering än män (AUC i medeltal 56 % högre, C<sub>max</sub> i medeltal 26 % högre). Varken ålder eller kroppsvikt kunde förklara könsskillnaden i denna studie. Begränsade data från kontrollerade kliniska prövningar med

godkänd dosering tyder inte på någon större skillnad för effekt- och säkerhetsprofilen mellan män och kvinnor.

**Patienter med leverfunktionsnedsättning:** Effekten av leverfunktionsnedsättning på steady state farmakokinetiken av saquinavir/ritonavir (1000 mg/100 mg två gånger dagligen i 14 dagar) har studerats hos 7 HIV-infekterade patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (Child Pugh Grade B score 7 till 9). Studien inkluderade en kontrollgrupp bestående av 7 HIV-infekterade patienter med normal leverfunktion matchade mot patienterna med leverfunktionsnedsättning avseende ålder, kön, vikt och användning av tobak. Medelvärdena (% variationskoefficient inom parentes) för saquinavir  $AUC_{0-12}$  och  $C_{max}$  var 24,3 (102 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{tim}/\text{ml}$  respektive 3,6 (83 %)  $\mu\text{g}/\text{ml}$  för HIV-infekterade patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning. Motsvarande värden hos kontrollgruppen var 28,5 (71 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{tim}/\text{ml}$  respektive 4,3 (68 %)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Den geometriska medelvärdesknoten (kvoten av farmakokinetiska parametrar hos patienter med nedsatt leverfunktion mot patienter med normal leverfunktion) (90 % konfidensintervall) var 0,7 (0,3 till 1,6) för både  $AUC_{0-12}$  och  $C_{max}$ , vilket tyder på en cirka 30 % reduktion av den farmakokinetiska exponeringen hos patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning. Resultaten är baserade på totala koncentrationer (proteinbundet och obundet). Koncentrationerna för obundet vid steady state bedömdes inte. Ingen dosjustering verkar motiverad för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion, baserat på begränsade data. Noggrann uppföljning av säkerhet (inklusive tecken på hjärtarytmi) och virologiskt svar rekommenderas på grund av ökad variabilitet i exponering hos denna population (se avsnitt 4.2 och 4.4).

**Pediatrika patienter:** Information om farmakokinetiken vid steady state finns tillgänglig från HIV-infekterade pediatrika patienter från studien NV20911. I denna studie var 5 patienter <2 år och 13 patienter mellan 2 till <6 år och fick 50 mg/kg saquinavir två gånger dagligen (ej över 1000 mg två gånger dagligen) boostrat med ritonavir 3 mg/kg för patienter med en kroppsvikt varierande från 5 till <15 kg eller 2,5 mg/kg för patienter med en kroppsvikt varierande från 15 till 40 kg (ej över 100 mg två gånger dagligen). Sexton av 18 barn kunde inte svälja Invirase hårda kapslar och fick medicinen genom att kapslarna öppnades och innehållet blandades med olika vehiklar. Parametrarna för den farmakokinetiska exponeringen för den ”äldre gruppen” är listade i tabell 10 nedan. Resultaten för den ”yngre gruppen” visas inte eftersom data är begränsade på grund av att gruppstorleken var så liten.

Tabell 10: Farmakokinetiska parametrar av saquinavir vid steady state hos HIV-infekterade pediatrika patienter

|               |                             |          | <b>Medelvärde <math>\pm</math> SD (% CV) Saquinavir<br/>Farmakokinetiska Parametrar*</b> |  |                                     |
|---------------|-----------------------------|----------|--|--|-------------------------------------|
| <b>Studie</b> | <b>Åldersgrupp<br/>(År)</b> | <b>n</b> | <b><math>AUC_{0-12h}</math><br/>(ng·tim/ml)</b>  | <b><math>C_{trough}</math><br/>(ng/ml)</b> | <b><math>C_{max}</math> (ng/ml)</b> |
| NV20911       | 2 till < 6 år               | 13       | 38000 $\pm$<br>18100<br>(48 %)   | 1860 $\pm$ 1060<br>(57 %)                  | 5570 $\pm$ 2780<br>(50 %)           |

\* Alla parametrar normaliserade till en dos på 50 mg/kg

Saquinavir-exponeringar vid steady state som observerades i pediatrika studier var betydligt högre än historiska data hos vuxna då dos- och exponeringsberoende QTc- och PR-förlängningar observerades (se avsnitt 4.4).

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

**Akut och kronisk toxicitet:** Saquinavir tolererades väl i akuta och kroniska toxicitetsstudier på mus, råtta, hund och silkesapa.

**Mutagenicitet:** Mutagenicitets- och genotoxicitetsstudier, med eller utan metabolisk aktivering när det varit tillämpligt, har visat att saquinavir saknar mutagen aktivitet *in vitro* i såväl bakterier (Ames test) som mammalieceller (kinesisk hamsterlunga V79/HPRT test). Saquinavir inducerar inte kromosomskada *in vivo* i mikrokärntest på mus eller *in vitro* i humana perifera lymfocyter i blod och inducerar inte primär DNA-skada *in vitro* i oprogrammerad DNA-syntestest.

**Karcinogenicitet:** Det finns inga bevis på karcinogenicitet efter administrering av saquinavirmesilat i 96-104 veckor till råttor och möss. Plasmaexponeringen (AUC-värden) hos råttor (maxdos 1000 mg/kg/dag) och hos möss (maxdos 2500 mg/kg/dag) var lägre än de förväntade plasmaexponeringarna som uppmätts hos människa vid rekommenderade kliniska doser av ritonavirbostrat Invirase.

**Reproduktionstoxicitet:** Fertilitet, peri- och postnatal utveckling påverkades inte och embryotoxiska/teratogena effekter observerades inte hos råttor eller hos kaniner vid plasmaexponeringar som var lägre än de nivåer som uppnåddes hos människa vid rekommenderade kliniska doser av ritonavirbostrat Invirase. Distributionsstudier på dessa arter visade att överföringen via placentan är låg (mindre än 5 % av moderns plasmakoncentration).

**Säkerhetsfarmakologi:** Flödet i klonade humana hjärtkaliumkanaler (hERG) hämmades *in vitro* med 75 % vid en koncentration av 30 µM saquinavir. Saquinavir hämmade hERG-flödet med en IC<sub>50</sub> på 4,7 µM och flödet i Ca<sup>++</sup>-kanaler av L-typ med en IC<sub>50</sub> på 6,3 µM. I en distributionsstudie på hjärtmuskel hos råtta observerades ungefär en tvåfaldig ackumulation av saquinavir i hjärtat jämfört med plasma efter samtidig administrering av saquinavir och ritonavir. Den kliniska relevansen av dessa prekliniska resultat är okänd men avvikelser i hjärtats överledning och repolarisering har observerats hos människa vid kombinationsterapi av saquinavir och ritonavir (se avsnitt 4.4 och 5.1).

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

*Fyllnadsmedel i kapseln:*

Laktos (vattenfri),  
Mikrokristallin cellulosa,  
Povidon,  
Natriumstärkelseglykollat,  
Talk,  
Magnesiumstearat.

*Kapselhöljet:*

Gelatin,  
Svart, röd och gul järnoxid (E172),  
Indigokarmin (E132),  
Titandioxid (E171).

*Tryckfärg:*

Titandioxid (E171),  
Shellak,  
Sojalecitin,  
Polydimetylsiloxan.



## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Bärnstensfärgade glasburkar med skruvlock i plast innehållande 270 kapslar Invirase.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/96/026/001

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 4 oktober 1996  
Datum för den senaste förnyelsen: 4 oktober 2006

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida  
<http://www.ema.europa.eu>

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

INVIRASE 500 mg filmdragerade tabletter.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 500 mg saquinavir som saquinavirmesilat.

Hjälpämne med känd effekt: Laktos (vattenfri): 38,5 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Ljusorange till gråaktig eller brunorange filmdragerad tablett med oval, cylindrisk, bikonvex form med markeringen "SQV 500" på den ena sidan och "ROCHE" på den andra sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Invirase är indicerat för behandling av HIV-1 infekterade vuxna patienter. Invirase ska enbart ges i kombination med ritonavir och andra antiretrovirala läkemedel (se avsnitt 4.2).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Behandling med Invirase bör inledas av läkare med erfarenhet av behandling av HIV-infektion.

#### *I kombination med ritonavir*

Rekommenderad dosering av Invirase är 1000 mg (2 x 500 mg filmdragerade tabletter) två gånger dagligen med ritonavir 100 mg två gånger dagligen i kombination med andra antiretrovirala medel. Hos obehandlade patienter som börjar behandling med Invirase/ritonavir är den rekommenderade startdosen av Invirase 500 mg (1 x 500 mg filmdragerad tablett) två gånger dagligen med ritonavir 100 mg två gånger dagligen i kombination med andra antiretrovirala läkemedel under de första 7 dagarna av behandlingen. Efter 7 dagar är den rekommenderade dosen av Invirase 1000 mg två gånger dagligen med ritonavir 100 mg två gånger dagligen i kombination med andra antiretrovirala läkemedel. Patienter som byter direkt från behandling med en annan proteashämmare som tas med ritonavir eller från en behandlingsregim baserad på en icke-nukleosid RT-hämmare, utan en wash-out period, bör emellertid börja och fortsätta behandlingen med Invirase med den rekommenderade standarddosen på 1000 mg två gånger dagligen med ritonavir 100 mg två gånger dagligen.

#### ***Nedsatt njurfunktion:***

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion. Försiktighet bör iaktas för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

### ***Nedsatt leverfunktion:***

Ingen dosjustering är nödvändig för HIV-infekterade patienter med mild leverfunktionsnedsättning. Ingen dosjustering verkar motiverad för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion, baserat på begränsade data. Noggrann uppföljning av säkerhet (inklusive tecken på hjärtarytmi) och virologiskt svar rekommenderas på grund av ökad variabilitet i exponering hos denna population. Invirase/ritonavir är kontraindicerat hos patienter med dekompenenserad leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4).

### ***Pediatrisk population:***

Säkerhet och aktivitet av saquinavir boosterat med ritonavir hos HIV-infekterade patienter yngre än 2 år har inte fastställts. Inga dosrekommendationer för pediatrika patienter  $\geq 2$  års ålder kan fastställas som är både effektiva och under gränsvärden för risk för förlängda QT- och PR-intervall.

### ***Vuxna över 60 år:***

Erfarenheten av Invirase hos vuxna över 60 år är begränsad.

### **Administreringssätt**

Invirase kapslar ska sväljas hela och tas samtidigt som ritonavir tillsammans med mat eller efter måltid (se avsnitt 5.2).

## **4.3 Kontraindikationer**

Invirase är kontraindicerat hos patienter med:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- dekompenenserad leversjukdom (se avsnitt 4.4)
- **medfödd eller dokumenterad förvärvad QT-förlängning**
- **elektrolytstörningar, särskilt obehandlad hypokalemi**
- **kliniskt signifikant bradykardi**
- **kliniskt signifikant hjärtsvikt med reducerad vänsterkammarejektionsfraktion**
- **tidigare symtomatiska arytmier**
- samtidig behandling med något av följande läkemedel, vilka kan interagera och resultera i potentiellt livshotande biverkningar (se avsnitt 4.4, 4.5 och 4.8):
  - **läkemedel som förlänger QT- och/eller PR-intervallet (se avsnitt 4.4 och 4.5)**
  - midazolam administrerat peroralt (avseende försiktighet vid parenteralt administrerat midazolam, se avsnitt 4.5), triazolam (risk för förlängd eller ökad sedering, andningsdepression)
  - simvastatin, lovastatin (ökad risk för myopati inklusive rabdomyolys)
  - ergotaminderivat (t ex ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin och metylergonovin (risk för akut ergotförgiftning)
  - rifampicin (risk för allvarlig hepatocellulär toxicitet) (se avsnitt 4.4, 4.5 och 4.8)
  - quetiapin (risk för koma, se avsnitt 4.5).

## **4.4 Varningar och försiktighet**

**Övervägande vid behandlingsstart med Invirase:** Invirase ska inte ges som enda proteashämmare. Invirase ska ges i kombination med ritonavir (se avsnitt 4.2). Invirase rekommenderas inte att användas i kombination med kobicistat eftersom ingen doseringsrekommendation fastställts för denna kombination.

Patienterna bör informeras om att saquinavir ej är ett botemedel mot HIV infektion och att de kan förvärva sjukdomar associerade med framskriden HIV infektion, inklusive opportunistiska infektioner. En effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har visat sig minska risken för sexuellt överförd smitta betydligt, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

Patienterna bör också informeras om att de kan få biverkningar förknippade med samtidig behandling med andra läkemedel.

### ***Störningar i hjärtats retledningssystem och repolarisering:***

Dosberoende förlängningar av QT- och PR-intervall har observerats hos friska försökspersoner som fått ritonavir-boostat Invirase (se avsnitt 5.1). **Samtidig användning av ritonavir-boostat Invirase och andra läkemedel som förlänger QT- och/eller PR-intervallet är därför kontraindicerade (se avsnitt 4.3).**

Eftersom omfattningen av QT- och PR-förlängning ökar med ökande koncentrationer av saquinavir, bör den rekommenderade dosen av ritonavir-boostat Invirase inte överskridas. Ritonavir-boostat Invirase med en dos på 2000 mg en gång dagligen med ritonavir 100 mg en gång dagligen har inte studerats med avseende på risken för QT-förlängning och rekommenderas inte. Andra läkemedel som är kända att öka plasmakoncentrationerna av ritonavir-boostat Invirase bör användas med försiktighet.

Kvinnor och äldre patienter kan vara mer mottagliga för läkemedelsassocierade effekter på QT- och/eller PR-intervallet.

### **• Klinisk behandling**

Man bör överväga att utföra elektrokardiogram innan behandlingen startar samt som uppföljning efter att behandlingen påbörjats, t ex hos patienter som samtidigt tar läkemedel som är kända att öka exponeringen av saquinavir (se avsnitt 4.5). Om tecken eller symtom som tyder på hjärtarytmi uppkommer bör kontinuerlig övervakning av EKG göras. Ritonavir-boostat Invirase bör avbrytas om arytmi förekommer eller om förlängning av QT- eller PR-intervallet inträffar.

### **Patienter som startar behandling med ritonavir-boostat Invirase:**

- Ett EKG bör göras på alla patienter innan behandlingen startar: patienter med ett QT-intervall >450 msek bör inte använda ritonavir-boostat Invirase. För patienter med ett QT-intervall < 450 msek rekommenderas ett EKG under behandling.
- För tidigare obehandlade patienter som börjar behandling med Invirase/ritonavir 500/100 mg två gånger dagligen under de första 7 dagarna följt av Invirase 1000 mg två gånger dagligen med ritonavir 100 mg två gånger dagligen efter 7 dagar och med ett QT-intervall < 450 msek innan behandling startar, föreslås ett EKG efter cirka 10 dagars behandling.
- Patienter som visar en senare ökning av QT-intervallet till >480 msek eller förlängning på >20 msek jämfört med värdet innan behandlingen inleddes bör avsluta ritonavir-boostat Invirase.

### **Patienter stabila på ritonavir-boostat Invirase och som behöver samtidig behandling med läkemedel som har potential att öka exponeringen för saquinavir eller patienter som behandlas med läkemedel som har potential att exponeringen för saquinavir och som behöver samtidig behandling med ritonavir-boostat Invirase och där ingen alternativ behandling finns tillgänglig och fördelarna överväger riskerna:**

- Ett EKG bör göras innan den samtidiga behandlingen startar: patienter med ett QT-intervall >450 msek bör inte starta den samtidiga behandlingen (se avsnitt 4.5).
- Hos patienter med ett QT-intervall <450 msek innan behandlingen startar bör ett EKG göras under pågående behandling. För patienter som visar en senare ökning av QT-intervall till >480 msek eller en ökning med >20 msek efter att den samtidiga behandlingen påbörjats, bör läkaren göra den bästa kliniska bedömningen att antingen avsluta ritonavir-boostat Invirase eller den samtidiga behandlingen eller både och.

### **• Viktig patientinformation**

*Förskrivare måste säkerställa att patienterna är fullständigt införstådda med följande information angående störningar i hjärtats retledningssystem och repolarisering:*

- Patienter som startar behandling med ritonavir-boostat Invirase bör varnas för arytmirisken som förknippas med QT- och PR-förlängning och uppmanas att rapportera tecken eller symtom på misstänkt hjärtarytmi (t ex hjärtklappning, synkope, presynkope) till sin läkare.

- Läkare bör fråga om det finns någon känd hereditet av plötslig död vid ung ålder eftersom det kan tyda på kongenital QT-förlängning.
- Patienter bör informeras om vikten av att inte överskrida den rekommenderade dosen.
- Varje patient (eller patients vårdgivare) bör påminnas om att läsa patientinformationen som finns i förpackningen med Invirase.

**Leversjukdom:** Säkerhet och effekt för saquinavir/ritonavir har inte visats för patienter med signifikant underliggande leversjukdom, och därför ska saquinavir/ritonavir användas med försiktighet hos denna patientpopulation. Invirase/ritonavir är kontraindicerat för patienter med dekompenenserad leversjukdom (se avsnitt 4.3). Patienter med kronisk hepatit B eller C som får antiretroviral kombinationsbehandling löper en ökad risk för allvarliga och potentiellt livshotande leverbiverkningar. Vid samtidig antiviral behandling av hepatit B eller C, se även motsvarande produktinformation för dessa läkemedel.

Patienter med leverdysfunktion, inklusive kronisk aktiv hepatit, har en ökad frekvens av störningar i leverfunktionen vid antiretroviral kombinationsbehandling och dessa patienter bör övervakas enligt gällande praxis. Vid tecken på försämrad leversjukdom hos dessa patienter måste uppehåll eller utsättande av behandlingen övervägas.

Ingen dosjustering verkar motiverad för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion, baserat på begränsade data. Noggrann uppföljning av säkerhet (inklusive tecken på hjärtarytmi) och virologiskt svar rekommenderas på grund av ökad variabilitet i exponering hos denna population (se avsnitt 4.2 och 5.2). Det har förekommit rapporter om försämring av kronisk leverdysfunktion, inklusive portalhypertension, hos patienter med underliggande hepatit B eller C, cirros och andra underliggande leverabnormaliteter.

**Nedsatt njurfunktion:** Utsöndring via njurarna sker endast i ringa omfattning. Saquinavir elimineras huvudsakligen genom metabolism och utsöndring via levern. Därför behövs ej någon dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion. Patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion har ej studerats. Därför bör försiktighet iaktas vid behandling med saquinavir/ritonavir av denna population.

**Patienter med kronisk diarré eller malabsorption:** Information saknas om boosterat saquinavir och bara begränsad information finns avseende säkerhet och effekt av icke-boosterat saquinavir på patienter med kronisk diarré eller malabsorption. Det är okänt om dessa patienter får subterapeutiska saquinavirkoncentrationer.

**Pediatrisk population:** Säkerhet och aktivitet av saquinavir boosterat med ritonavir hos HIV-infekterade patienter yngre än 2 år har inte fastställts. Inga dosrekommendationer för pediatrika patienter  $\geq 2$  års ålder kan fastställas som är både effektiva och under gränsvärden för risk för förlängda QT- och PR-intervall. Därför rekommenderas inte användning hos denna population.

**Vuxna över 60 år:** Erfarenheten av Invirase för vuxna över 60 år är begränsad. Äldre patienter kan vara mer känsliga för läkemedelsassocierade effekter på QT- och/eller PR-intervall

**Laktosintolerans:** Invirase 500 mg filmdragerade tabletter innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption ska inte ta detta läkemedel.

**Patienter med hemofili:** Fall av spontan eller ökad blödningsbenägenhet, inklusive spontana hematom och hemartrosor har rapporterats hos patienter med hemofili typ A och B som behandlats med proteashämmare. Hos vissa av dessa patienter gavs ytterligare faktor VIII. I mer än hälften av de rapporterade fallen fortsattes behandlingen med proteashämmare eller återinsattes om behandlingen avbrutits. Ett orsakssamband mellan behandling av proteashämmare och de ovan beskrivna symtomen har inte säkert visats. Blödarsjuka patienter skall dock göras uppmärksamma på möjligheten av en ökad blödningsbenägenhet.

**Vikt och metabola parametrar:** Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för HIV-behandling. Lipidrubbingar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

**Osteonekros:** Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden HIV-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Patienter ska rådas att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

**Immunreaktiveringssyndrom:** Hos HIV-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symptom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis carinii* pneumoni. Varje symptom på inflammation skall utredas och behandling påbörjas vid behov.

Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom) har också rapporterats vid immunreakivering; dock har tid till tillslag varierat och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart.

**CYP3A4-interaktioner:** Saquinavir kan interagera och ändra farmakokinetiken för andra läkemedel som är substrat till CYP3A4 och/eller P-gp och ska användas med försiktighet. Omvänt kan andra läkemedel som inducerar CYP3A4 även reducera plasmakoncentrationerna av saquinavir. Saquinavirs plasmanivåer kan behöva följas upp. Se i tabell 1, avsnitt 4.5 vilka läkemedel som är kända för och/eller riskerar att interagera med saquinavir samt specifika rekommendationer.

**Interaktion med ritonavir:** Den rekommenderade dosen av Invirase och ritonavir är 1000 mg Invirase plus 100 mg ritonavir två gånger dagligen. Högre doser av ritonavir har visat sig vara associerade med en ökad incidens av biverkningar. Samtidig administrering av saquinavir och ritonavir har givit allvarliga biverkningar, huvudsakligen diabetisk ketoacidosis och leverstörningar särskilt hos patienter med tidigare leversjukdom.

**Interaktion med tipranavir:** Samtidig användning av booster saquinavir och tipranavir givet tillsammans med låg dos ritonavir i en dubbelbostrad behandling resulterade i en signifikant minskning av plasmakoncentrationerna för saquinavir (se avsnitt 4.5). Därför rekommenderas inte samtidig användning av booster saquinavir och tipranavir givet tillsammans med låg dos ritonavir.

**Interaktion med HMG-CoA reductashämmare:** Försiktighet ska iakttas om Invirase/ritonavir används tillsammans med atorvastatin som inte är lika beroende av CYP3A4 för sin metabolism. I detta fall bör en reducerad dos av atorvastatin övervägas. Om behandling med en HMG-CoA reductashämmare är indicerad, rekommenderas pravastatin eller fluvastatin med noggrann uppföljning (se avsnitt 4.5).

**Perorala antikonceptionsmedel:** Eftersom koncentrationen av etinylöstradiol kan minska vid samtidig administrering med Invirase/ritonavir ska alternativa eller kompletterande antikonceptionsmedel användas då östrogenbaserade perorala antikonceptionsmedel ges samtidigt (se avsnitt 4.5).

**Glukokortikoider:** Samtidig användning av booster saquinavir och flutikason eller andra glukokortikoider som metaboliseras via CYP3A4 rekommenderas inte såvida inte nyttan av behandlingen uppväger riskerna för systemeffekter av kortikosteroider, inklusive Cushing's syndrom och binjurebarksuppression (se avsnitt 4.5).

**Interaktion med efavirenz:** Kombinationen av saquinavir och ritonavir med efavirenz har visats vara förknippad med en ökad risk för levertoxicitet. Leverfunktionen bör kontrolleras då saquinavir och

ritonavir ges samtidigt med efavirenz. Ingen kliniskt relevant förändring varken av saquinavirkoncentrationen eller av efavirenzkoncentrationen sågs i studier på friska försökspersoner eller på HIV-infekterade patienter (se avsnitt 4.5).

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

De flesta läkemedelsinteraktionsstudier med saquinavir har utförts med icke-boostat Invirase eller icke-boostat saquinavir mjuka kapslar. Ett begränsat antal studier har avslutats med ritonavir-boostat Invirase eller ritonavir-boostat saquinavir mjuka kapslar.

Observationer från interaktionsstudier som utförts med icke-boostat saquinavir behöver inte vara representativa för effekterna som ses vid behandling med saquinavir/ritonavir. Dessutom behöver resultaten från saquinavir mjuka kapslar inte förutsäga graden av interaktion för Invirase/ritonavir.

Saquinavir metaboliseras delvis via cytokrom P450 med det specifika isoenzymet CYP3A4 som svarar för 90 % av levermetabolismen. Likaså har *in vitro* studier visat att saquinavir är ett substrat och en hämmare av P-glykoprotein (P-gp). Därför kan läkemedel som antingen utnyttjar denna metabolismväg eller modifierar aktiviteten av CYP3A4 och/eller P-gp (se ”*Övriga potentiella interaktioner*”), ändra farmakokinetiken för saquinavir. På samma sätt kan saquinavir ändra farmakokinetiken för andra läkemedel som är substrat till CYP3A4 eller P-gp.

Ritonavir kan påverka farmakokinetiken för andra läkemedel eftersom det är en potent hämmare av CYP3A4 och P-gp. Då saquinavir ges tillsammans med ritonavir ska därför ritonavirs möjliga effekter på andra läkemedel övervägas (se produktresumén för Norvir).

Baserat på fynden av dosberoende förlängningar av QT- och PR-intervall hos friska försökspersoner som fått Invirase/ritonavir (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1), kan additiva effekter på QT- och PR-intervallförlängning förekomma. Därför är samtidig behandling med ritonavir-boostat Invirase och andra läkemedel som förlänger QT- och/eller PR-intervallet kontraindicerat. Kombinationen av Invirase/ritonavir och läkemedel som är kända att öka exponeringen av saquinavir rekommenderas inte och bör undvikas när andra behandlingsalternativ finns tillgängliga. Om samtidig behandling bedöms nödvändig på grund av att den potentiella nyttan för patienten överväger risken, är särskild försiktighet befogat (se avsnitt 4.4; för information om de enskilda läkemedlen, se tabell 1).

Tabell 1: Interaktioner och dosrekommendationer med andra läkemedel

| Läkemedel enligt terapiområde (dos av Invirase som använts i studie)                          | Interaktion   | Rekommendationer angående samtidig administrering                                  |
|---|---|--|
| <b><i>Antiretrovirala medel</i></b>   |   |  |
| <b><i>Nukleosidanaloger (NRTI)</i></b>  |   |  |
| - Zalcitabin och/eller zidovudin  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inga farmakokinetiska interaktionsstudier har slutförts.</li> <li>- Användning av obostrat saquinavir med zalcitabin och/eller zidovudin har studerats hos vuxna. Absorption, distribution och eliminering av dessa läkemedel är oförändrat när de används tillsammans.</li> <li>- Interaktion med zalcitabin är osannolik på grund av olika vägar för metabolism och utsöndring. För zidovudin (200 mg var 8:e tim) rapporterades en 25%-ig minskning av AUC när det kombinerades med ritonavir (300 mg var 6:e tim). Farmakokinetiken för ritonavir förblev oförändrad.</li> </ul> | - Ingen dosjustering krävs.  |
| Didanosin 400 mg singeldos (saquinavir/ritonavir 1600/100 mg dagligen)                        | Saquinavir AUC ↓ 30 %<br>Saquinavir C <sub>max</sub> ↓ 25 %<br>Saquinavir C <sub>min</sub> ↔  | Ingen dosjustering krävs.  |
| Tenofovir disoproxilfumarat 300 mg dagligen (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg två gånger/dag) | Saquinavir AUC ↓ 1 %<br>Saquinavir C <sub>max</sub> ↓ 7 %<br>Saquinavir C <sub>min</sub> ↔  | Ingen dosjustering krävs.  |
| <b><i>Icke-nukleosid RT-hämmare (NNRTI)</i></b>   |   |  |
| - Delavirdin (saquinavir/ritonavir)   | - Interaktion med Invirase/ritonavir är inte studerad.  | - Hepatocellulära förändringar ska undersökas ofta om denna kombination förskrivs. |
| - Delavirdin (obostrat saquinavir)  | - Saquinavir AUC ↑ 348 %. Det finns begränsade säkerhetsdata och inga effektdata tillgängliga vid användning av denna kombination. I en liten, preliminär studie inträffade hepatocellulära enzymstegringar hos 13 % av personerna under de första veckorna av kombinationen delavirdin och saquinavir (6 % grad 3 eller 4).  |  |



| Läkemedel enligt terapiområde (dos av Invirase som använts i studie)  | Interaktion   | Rekommendationer angående samtidig administrering   |
|---|---|---|
| Efavirenz 600 mg dagligen (saquinavir/ritonavir 1600/200 mg dagligen, <i>eller</i> saquinavir/ritonavir 1000/100 mg två gånger/dag, <i>eller</i> saquinavir/ritonavir 1200/100 mg dagligen) | Saquinavir ↔<br>Efavirenz ↔   | Ingen dosjustering krävs. Leverfunktionen bör övervakas (se avsnitt 4.4).   |
| - Nevirapin (saquinavir/ritonavir)  | - Interaktion med Invirase/ritonavir är inte studerad.  | - Ingen dosjustering krävs.   |
| - Nevirapin (oboostat saquinavir)   | - Saquinavir AUC ↓ 24%<br>Nevirapin AUC ↔   |   |
| <b>HIV proteashämmare (PI)</b>  |   |   |
| Atazanavir 300 mg dagligen (saquinavir/ritonavir 1600/100 mg dagligen)  | Saquinavir AUC ↑ 60 %<br>Saquinavir C <sub>max</sub> ↑ 42 %<br>Ritonavir AUC ↑ 41 %<br>Ritonavir C <sub>max</sub> ↑ 34 %<br>Atazanavir ↔<br>Inga kliniska data finns tillgängliga för kombinationen av saquinavir/ritonavir 1000/100 mg två gånger dagligen och atazanavir. | Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risken för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4). |
| Fosamprenavir 700 mg två gånger/dag (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg två gånger/dag)   | Saquinavir AUC ↓ 15 %<br>Saquinavir C <sub>max</sub> ↓ 9 %<br>Saquinavir C <sub>min</sub> ↓ 24 % (låg kvar över gränsvärdet för effektiv behandling.)   | Ingen dosjustering krävs för Invirase/ritonavir.  |
| - Indinavir (saquinavir/ritonavir)  | - Låg dos ritonavir ökar koncentrationen av indinavir.  | Ökade koncentrationer av indinavir kan leda till njurstenssjukdom.  |
| - Indinavir 800 mg tre gånger/dag (saquinavir 600-1200 mg singeldos)  | - Saquinavir AUC ↑ 4,6–7,2-faldigt<br>Indinavir ↔<br>Inga säkerhet- och effektdata finns tillgängliga för denna kombination. Lämpliga doser av kombinationen har inte fastställts.  |   |
| Lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger/dag (saquinavir 1000 mg två gånger/dag i kombination med 2 eller 3 NRTI)  | Saquinavir ↔<br>Ritonavir ↓ (effektivitet som bostrande medel modifieras inte).<br>Lopinavir ↔ (baserat på historiska jämförelser med oboostat lopinavir).  | Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risken för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4). |
| - Nelfinavir 1250 mg två gånger/dag (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg två gånger/dag)   | - Saquinavir AUC ↑ 13 % (90 % konfidensintervall (KI): 27↓ - 74↑)<br>Saquinavir C <sub>max</sub> ↑ 9 % (90 % KI: 27↓ - 61↑)<br>Nelfinavir AUC ↓ 6 % (90 % KI: 28↓ - 22↑)<br>Nelfinavir C <sub>max</sub> ↓ 5 % (90 % KI: 23↓ - 16↑)  | - Kombinationen rekommenderas inte.   |

| <b>Läkemedel enligt terapiområde (dos av Invirase som använts i studie)</b>             | <b>Interaktion</b>  | <b>Rekommendationer angående samtidig administrering</b>  |
|---|---|---|
| Ritonavir 100 mg två gånger/dag<br>(saquinavir 1000 mg två gånger/dag)                  | Saquinavir ↑<br>Ritonavir ↔<br>Hos HIV-infekterade patienter gav Invirase eller saquinavir mjuka kapslar i kombination med ritonavir vid doserna 1000/100 mg två gånger dagligen en systemexponering av saquinavir under en 24-timmarsperiod som motsvarande eller överskred den som erhöles med saquinavir mjuka kapslar 1200 mg tre gånger dagligen (se avsnitt 5.2). | Detta är den godkända kombinationsbehandlingen. Ingen dosjustering rekommenderas.   |
| Tipranavir/ritonavir<br>(saquinavir/ritonavir)  | Saquinavir $C_{\min}$ ↓ 78 %<br>Dubbelbostrad kombinationsbehandling med proteashämmare hos HIV-positiva vuxna med erfarenhet av multipla behandlingar.   | Samtidig användning av tipranavir givet tillsammans med låg dos ritonavir, med saquinavir/ritonavir, rekommenderas inte. Om kombinationen anses nödvändig rekommenderas starkt en uppföljning av saquinavirs plasmanivåer (se avsnitt 4.4). |
| <b><i>HIV fusionshämmare</i></b>  |   |   |
| Enfuvirtid<br>(saquinavir/ritonavir 1000/100 mg två gånger/dag)                         | Saquinavir ↔<br>Enfuvirtid ↔<br>Ingen kliniskt relevant interaktion sågs.   | Ingen dosjustering krävs.   |
| <b><i>HIV CCR5- antagonist</i></b>  |   |   |
| Maravirok 100 mg två gånger/dag<br>(saquinavir/ritonavir 1000/100 mg två gånger/dag)    | Maravirok $AUC_{12}$ ↑ 8,77<br>Maravirok $C_{\max}$ : ↑ 3,78<br>Koncentrationerna för saquinavir/ritonavir har ej uppmätts, ingen effekt förväntas.   | Ingen dosjustering av saquinavir/ritonavir krävs. Dosen av maravirok bör sänkas till 150 mg två gånger/dag med monitorering.  |
| <b><i>Kobicistat-innehållande läkemedel</i></b>   |   |   |
| Kobicistat  | Interaktion med Invirase/ritonavir är inte studerat. Kobicistat rekommenderas inte att användas i kombination med behandlingar som innehåller ritonavir på grund av liknande effekter av kobicistat och ritonavir på CYP3A4.  | Det rekommenderas inte att använda Invirase/ritonavir tillsammans med produkter som innehåller kobicistat (se avsnitt 4.4).   |
| <b><i>Andra läkemedel</i></b>   |   |   |
| <b><i>Alfa-1 adrenoreceptorantagonister</i></b>   |   |   |
| Alfuzosin   | Samtidig användning av alfuzosin och saquinavir/ritonavir förväntas öka plasmanivåerna av alfuzosin.  | Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av potentiell ökning av alfuzosinkoncentrationer som kan resultera i hypotension.   |
| <b><i>Antiarytmika</i></b>  |   |   |
| Bepriidil<br>Lidokain (systemiskt)<br>Kinidin<br>Hydrokinidin<br>(saquinavir/ritonavir) | Koncentrationer av bepriidil, systemiskt lidokain, kinidin eller hydrokinidin kan öka då de ges tillsammans med Invirase/ritonavir.   | Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risk för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).   |

| <b>Läkemedel enligt terapiområde (dos av Invirase som använts i studie)</b>                      | <b>Interaktion</b>   | <b>Rekommendationer angående samtidig administrering</b>  |
|--|--|---|
| Amiodaron<br>Flekainid<br>Propafenon<br>(saquinavir/ritonavir)                                   | Koncentrationerna av amiodaron, flekainid och propafenon kan öka då de ges tillsammans med Invirase/ritonavir.   | Kontraindicerat i kombination med saquinavir/ritonavir på grund av potentiellt livshotande härtarytmi (se avsnitt 4.3).   |
| Dofetilid<br>(saquinavir/ritonavir)  | Även om specifika studier inte har genomförts, kan samtidig administrering av Invirase/ritonavir och läkemedel som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A4 resultera i förhöjda plasmakoncentrationer av dessa läkemedel. | Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risk för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).                                       |
| Ibutilid<br>Sotalol<br>(saquinavir/ritonavir)  |  | Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risken för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).                                     |
| <b><i>Antikoagulantia</i></b>  |  |   |
| Warfarin<br>(saquinavir/ritonavir)   | Koncentrationerna av warfarin kan påverkas vid samtidig administrering av Invirase/ritonavir.  | Det rekommenderas att INR (internationellt normaliserat ratio) följs.   |
| <b><i>Antikonvulsiva medel</i></b>   |  |   |
| - Karbamazepin<br>Fenobarbital<br>Fenytoin<br>(saquinavir/ritonavir)                             | - Interaktion med Invirase/ritonavir har inte studerats. Dessa läkemedel kommer att inducera CYP3A4 och kan därför minska saquinavirkoncentrationen.   | Används med försiktighet.<br><br>Uppföljning av saquinavirs plasmanivåer rekommenderas (se avsnitt 4.4).  |
| <b><i>Antidepressiva medel</i></b>   |  |   |
| Tricykliska antidepressiva (t ex amitriptylin, imipramin, klomipramin)<br>(saquinavir/ritonavir) | Invirase/ritonavir kan öka koncentrationerna av tricykliska antidepressiva.  | Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risk för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).                                       |
| Maprotilin   | Maprotilins metabolism tycks involvera cytokrom P450-isoenzymerna CYP2D6 och CYP1A2, förenat med en förlängning av QTc-intervallen.  | Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risk för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).                                       |
| - Nefazodon<br>(saquinavir/ritonavir)  | - Interaktion med saquinavir/ritonavir har inte utvärderats.<br>- Nefazodon hämmar CYP3A4. Saquinavirkoncentrationerna kan öka   | Kombinationen rekommenderas inte. Används med försiktighet på grund av risk för hjärtarytmi. Uppföljning av saquinavirs toxicitet rekommenderas (se avsnitt 4.4). |
| Trazodon<br>(saquinavir/ritonavir)   | Plasmakoncentrationer av trazodon kan öka.<br>Biverkningar som illamående, yrsel, hypotension och synkope har observerats efter samtidig administrering av trazodon och ritonavir.                                       | Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risk för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).                                       |

| Läkemedel enligt terapiområde (dos av Invirase som använts i studie)                        | Interaktion   | Rekommendationer angående samtidig administrering  |
|---|---|--|
| <b>Giktmedel</b>  |   |  |
| Kolkicin  | Samtidig användning av kolkicin och saquinavir/ritonavir förväntas öka plasmanivåerna av kolkicin till följd av P-gp-hämning och/eller CYP3A4-hämning orsakad av proteashämmaren. | På grund av potentiell ökning av kolkicinrelaterad toxicitet (neuromuskulära händelser inklusive rabdomyolys), så är samtidig användning med saquinavir/ritonavir inte rekommenderad, särskilt vid nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt 4.4). |
| <b>Antihistaminer</b>   |   |  |
| Terfenadin<br>Astemizol<br>(saquinavir/ritonavir)   | Terfenadin AUC ↑, förenat med en förlängning av QTc-intervallen. En liknande interaktion med astemizol är trolig.   | Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risken för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).  |
| Mizolastin<br>(saquinavir/ritonavir)  |   | Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risken för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).  |
| <b>Antibakteriella medel</b>  |   |  |
| - Klaritromycin<br>(saquinavir/ritonavir)   | - Interaktion med Invirase/ritonavir är inte studerad.<br>Klaritromycin är ett CYP3A4-substrat och är förenat med QT-förlängning.   | Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risken för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).  |
| - Klaritromycin<br>500 mg två gånger/dag<br>(oboostat saquinavir<br>1200 mg tre gånger/dag) | - Saquinavir AUC ↑ 177 %<br>Saquinavir C <sub>max</sub> ↑ 187 %<br>Klaritromycin AUC ↑ 40 %<br>Klaritromycin C <sub>max</sub> ↑ 40 %  | - Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risken för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).  |
| - Erytromycin<br>(saquinavir/ritonavir)   | - Interaktion med Invirase/ritonavir är inte studerad.<br>Erytromycin är ett CYP3A4-substrat och är förenat med QT-förlängning.är   | - Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risken för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).  |
| - Erytromycin<br>250 mg fyra gånger/dag<br>(oboostat saquinavir<br>1200 mg tre gånger/dag)  | - Saquinavir AUC ↑ 99 %<br>Saquinavir C <sub>max</sub> ↑ 106 %  | - Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risken för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).  |
| Fusidinsyra<br>(saquinavir/ritonavir)   | - Inte studerat. Samtidig administrering av fusidinsyra och Invirase/ritonavir kan orsaka förhöjda plasmakoncentrationer av både fusidinsyra och saquinavir/ritonavir.            |  |
| - Streptograminanti-<br>biotika<br>(saquinavir/ritonavir)                                   | - Interaktion med Invirase/ritonavir är inte studerad.<br>- Streptograminantibiotika såsom kinopristin/dalfopristin hämmar CYP3A4. Saquinavirkoncentrationerna kan öka.           | Används med försiktighet på grund av risk för hjärtarytmi. Uppföljning av saquinavirs toxicitet rekommenderas (se avsnitt 4.4).  |

| Läkemedel enligt terapiområde (dos av Invirase som använts i studie)   | Interaktion   | Rekommendationer angående samtidig administrering  |
|--|---|--|
| - Halofantrin<br>Pentamidin<br>Sparfloxacin<br>(saquinavir/ritonavir)  |   | - Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risken för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).  |
| <b>Svampmedel</b>  |   |  |
| Ketokonazol 200 mg dagligen<br>(saquinavir/ritonavir 1000/100 mg två gånger/dag)                                   | Saquinavir AUC ↔<br>Saquinavir C <sub>max</sub> ↔<br>Ritonavir AUC ↔<br>Ritonavir C <sub>max</sub> ↔<br>Ketokonazol AUC ↑ 168 %<br>(90 % KI 146 % - 193 %)<br>Ketokonazol C <sub>max</sub> ↑ 45 %<br>(90 % KI 32 % - 59 %)  | Ingen dosjustering krävs när saquinavir/ritonavir kombineras med ≤ 200 mg/dag ketokonazol. Höga doser av ketokonazol (> 200 mg/dag) rekommenderas inte.  |
| - Itrakonazol<br>(saquinavir/ritonavir)  | - Interaktion med Invirase/ritonavir är inte studerad.<br><br>- Itrakonazol är en måttligt potent hämmare av CYP3A4. En interaktion är möjlig.  | Används med försiktighet på grund av risk för hjärtarytmi. Uppföljning av saquinavirs toxicitet rekommenderas (se avsnitt 4.4).  |
| Flukonazol/mikonazol<br>(saquinavir/ritonavir)   | Interaktion med Invirase/ritonavir är inte studerad. Båda läkemedlen är CYP3A4-hämmare och kan förhöja plasmakoncentrationen av saquinavir.   | Används med försiktighet på grund av risk för hjärtarytmi. Uppföljning av saquinavirs toxicitet rekommenderas (se avsnitt 4.4).  |
| <b>Medel mot mykobakterier</b>   |   |  |
| Rifampicin 600 mg dagligen<br>(saquinavir/ritonavir 1000/100 mg två gånger/dag)                                    | I en klinisk studie utvecklade 11 av 17 (65 %) friska försökspersoner allvarlig hepatocellulär toxicitet med transaminasstegringar upp till >20 gånger det övre normalvärdet efter 1 till 5 dagars samtidig administrering.   | Rifampicin är kontraindicerad i kombination med Invirase/ritonavir (se avsnitt 4.3).   |
| Rifabutin 150 mg en gång var tredje dag<br>(saquinavir/ritonavir 1000/100 mg två gånger/dag) hos friska frivilliga | Saquinavir AUC <sub>0-12</sub> ↓ 13 %<br>(90 % KI: 31↓ - 9↑)<br>Saquinavir C <sub>max</sub> ↓ 15 % (90 % KI: 32↓ - 7↑)<br>Ritonavir AUC <sub>0-12</sub> ↔<br>(90 % KI: 10↓ - 9↑)<br>Ritonavir C <sub>max</sub> ↔<br>(90 % KI: 8↓ - 7↑)<br><br>Rifabutin aktiv form*<br>AUC <sub>0-72</sub> ↑ 134 %<br>(90 % KI 109 % - 162 %)<br>Rifabutin aktiv form*<br>C <sub>max</sub> ↑ 130 %<br>(90 % KI 98 % - 167 %)<br>Rifabutin AUC <sub>0-72</sub> ↑ 53 %<br>(90 % KI 36 % - 73 %)<br>Rifabutin C <sub>max</sub> ↑ 86 %<br>(90 % KI 57 % - 119 %)<br><br>* Summan av rifabutin + 25-O-desacetyl-rifabutinmetabolit | För att förhindra möjlig utveckling av rifabutinresistens hos patienter med samtidig tuberkulos- och HIV-infektion, är den rekommenderade dosen rifabutin 150 mg varannan dag eller tre gånger i veckan, med oförändrad dos av saquinavir/ritonavir (1000/100 mg två gånger/dag).<br><br>Uppföljning av neutropeni och leverenzymnivåer rekommenderas på grund av en förväntad ökning i exponering av rifabutin. |

| Läkemedel enligt terapiområde (dos av Invirase som använts i studie)  | Interaktion   | Rekommendationer angående samtidig administrering  |
|---|---|--|
| <b>Antipsykotiska medel</b>   |   |  |
| Quetiapin   | På grund av saquinavir/ritonavirs hämning av CYP3A, förväntas koncentrationerna av quetiapin öka.   | Samtidig administrering av Invirase och quetiapin är kontraindicerat eftersom det kan öka quetiapinrelaterad toxicitet. Ökade plasmakoncentrationer av quetiapin kan leda till koma (se avsnitt 4.3).  |
| <b>Bensodiazepiner</b>  |   |  |
| Midazolam 7,5 mg singeldos (oralt) (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg två gånger/dag)  | Midazolam AUC ↑ 12,4-faldigt<br>Midazolam C <sub>max</sub> ↑ 4,3-faldigt<br>Midazolam t <sub>1/2</sub> ↑ från 4,7 tim till 14,9 tim<br>Inga data finns tillgängliga avseende samtidig användning av ritonavirbostrat saquinavir och intravenöst midazolam. Studier av andra CYP3A-modulerare och i.v. midazolam tyder på en möjlig 3-4-faldig ökning av midazolams plasmakoncentrationer. | Samtidig behandling av Invirase/ritonavir och midazolam givet peroralt är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av Invirase och parenteralt midazolam. Om Invirase ges samtidigt som parenteralt midazolam ska det göras på en intensivvårdsavdelning eller annan likvärdig avdelning, för att säkerställa noggrann klinisk övervakning och lämpligt medicinskt omhändertagande vid fall av respiratorisk depression och/eller förlängd sedering. Dosjustering ska övervägas, särskilt om mer än en singeldos av midazolam ska administreras. |
| Alprazolam<br>Klorazepat<br>Diazepam<br>Flurazepam<br>(saquinavir/ritonavir)  | Koncentrationerna av dessa läkemedel kan öka vid samtidig administrering av Invirase/ritonavir.   | Noggrann uppföljning av patienterna med avseende på sedativa effekter är motiverat. En sänkning av bensodiazepindosen kan krävas.  |
| Triazolam<br>(saquinavir/ritonavir)   | Koncentrationerna av triazolam kan öka vid samtidig behandling med Invirase/ritonavir.  | Kontraindicerat i kombination med saquinavir/ritonavir på grund av risken för förlängd eller ökad sedering och andningsdepression (se avsnitt 4.3).  |
| <b>Kalciumkanalblockerare</b>   |   |  |
| Felodipin, nifedipin, nikardipin, diltiazem, nimodipin, verapamil, amlodipin, nisoldipin, isradipin<br>(saquinavir/ritonavir) | Koncentrationerna av dessa läkemedel kan öka då de ges tillsammans med Invirase/ritonavir.  | Försiktighet är motiverat och klinisk uppföljning av patienterna rekommenderas.  |
| <b>Kortikosteroider</b>   |   |  |
| - Dexametason<br>(saquinavir/ritonavir)   | - Interaktion med Invirase/ritonavir är inte studerad.<br>- Dexametason inducerar CYP3A4 och kan minska saquinavirkoncentrationerna.  | Används med försiktighet. Uppföljning av saquinavirs plasmanivåer rekommenderas (se avsnitt 4.4).  |

| <b>Läkemedel enligt terapiområde (dos av Invirase som använts i studie)</b>                           | <b>Interaktion</b>   | <b>Rekommendationer angående samtidig administrering</b>  |
|---|--|---|
| Flutikasonpropionat<br>50 mikrogram fyra gånger/dag, intranasalt<br>(ritonavir 100 mg två gånger/dag) | Flutikasonpropionat ↑<br>Eget kortisol ↓ 86 %<br>(90 % KI 82% - 89 %)<br>Större effekter kan förväntas när flutikasonpropionat inhaleras.<br>Systemeffekter av kortikosteroider, inklusive Cushings syndrom och binjurebarksuppression har rapporterats hos patienter som fått ritonavir samtidigt med inhalerat eller intranasalt administrerat flutikasonpropionat; detta kan också inträffa med andra kortikosteroider som metaboliseras via cytokrom P450 3A, t ex budesonid.<br><br>Hur plasmanivån av ritonavir påverkas av en hög systemisk flutikasonexponering är ännu inte känt. | Samtidig administrering av boostat saquinavir och flutikasonpropionat och andra kortikosteroider som metaboliseras via cytokrom P450 3A (t ex budesonid) rekommenderas inte, såvida inte nyttan av behandlingen överväger riskerna för systemeffekter av kortikosteroiderna (se avsnitt 4.4).<br>Dosreducering av glukokortikoiden skall övervägas med noggrann övervakning av lokal- och systemeffekter eller byte till en glukokortikoid, vilken inte är ett substans för CYP3A4 (t ex beklometason).<br>Om utsättning av glukokortikoider ska ske, kan det behöva ske successivt under en längre period. |
| <b>Endotelinreceptorantagonister</b>  |  |   |
| Bosentan  | Inte studerad. Samtidig användning av bosentan och saquinavir/ritonavir kan öka plasmanivåerna av bosentan och minska plasmanivåerna av saquinavir/ritonavir.  | Dosjustering av bosentan kan krävas. När bosentan administreras samtidigt med saquinavir/ritonavir ska patientens tolerabilitet för bosentan övervakas. Monitorering av patientens HIV-behandling rekommenderas också.  |
| <b>Läkemedel som är substrat till P-glykoprotein</b>  |  |   |
| <b>Digitalisglykosider</b>  |  |   |
| Digoxin 0,5 mg<br>singeldos<br>(saquinavir/ritonavir<br>1000/100 mg två gånger/dag)                   | Digoxin AUC <sub>0-72</sub> ↑ 49 %<br>Digoxin C <sub>max</sub> ↑ 27 %<br>Digoxinnivåerna kan skilja över tiden.<br>Stora ökning av digoxin kan förväntas när saquinavir/ritonavir introduceras till patienter som redan behandlas med digoxin.   | Försiktighet bör iaktas då Invirase/ritonavir och digoxin ges samtidigt. Serumkoncentrationen av digoxin ska följas och en dosreduktion av digoxin ska övervägas om det anses nödvändigt.   |
| <b>Histamin H<sub>2</sub>-receptorantagonister</b>  |  |   |
| - Ranitidin<br>(saquinavir/ritonavir)<br>- Ranitidin<br>(oboostat saquinavir)                         | - Interaktion med Invirase/ritonavir är inte studerad.<br>- Saquinavir AUC ↑ 67 %  | - Ökning som inte bedöms ha klinisk relevans. Dosjustering av saquinavir rekommenderas inte.  |
| <b>HMG-CoA reductashämmare</b>  |  |   |
| Pravastatin<br>Fluvastatin<br>(saquinavir/ritonavir)  | Interaktion är inte studerad.<br>Metabolism av pravastatin och fluvastatin är inte beroende av CYP3A4. Interaktion via påverkan på transportproteiner kan inte uteslutas.  | Interaktion okänd. Om ingen alternativ behandling finns tillgänglig rekommenderas noggrann uppföljning av patienten vid användning (se avsnitt 4.4).  |

| <b>Läkemedel enligt terapiområde (dos av Invirase som använts i studie)</b>     | <b>Interaktion</b>  | <b>Rekommendationer angående samtidig administrering</b>   |
|---|---|--|
| Simvastatin<br>Lovastatin<br>(saquinavir/ritonavir)                             | Simvastatin ↑↑<br>Lovastatin ↑↑<br>Plasmakoncentrationerna är i hög grad beroende av CYP3A4-metabolism.   | Ökade koncentrationer av simvastatin och lovastatin har associerats med rabdomyolys. Dessa läkemedel är kontraindicerade för användning med Invirase/ritonavir (se avsnitt 4.3).   |
| Atorvastatin<br>(saquinavir/ritonavir)  | Atorvastatin är inte lika beroende av CYP3A4 för metabolism.  | När det används tillsammans med Invirase/ritonavir bör lägsta möjliga dos av atorvastatin administreras och patienten ska noggrant följas upp med avseende på tecken/symtom på myopati (muskelsvaghet, muskelsmärta, ökande plasmakreatininkinas, se avsnitt 4.4). |
| <b>Immunsuppressiva medel</b>   |   |  |
| Takrolimus  | Takrolimus är ett substrat till CYP3A4 och P-glycoprotein. Samtidig användning av takrolimus och saquinavir/ritonavir förväntas öka plasmanivåerna av takrolimus. Takrolimus kan vara associerat med torsades de pointes. | Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risken för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).  |
| Ciklosporin<br>Rapamycin<br>(saquinavir/ritonavir)                              | Koncentrationerna av dessa läkemedel ökar flerfaldigt vid samtidig administrering av Invirase/ritonavir.  | Noggranna läkemedelsuppföljningar är nödvändiga för dessa immunsuppressiva medel vid samtidig administrering av Invirase/ritonavir.  |
| <b>Långverkande beta-2-agonister</b>  |   |  |
| Salmeterol  | Samtidig användning av salmeterol och saquinavir/ritonavir förväntas öka plasmanivåerna av salmeterol.  | Kombinationen rekommenderas inte eftersom den kan medföra en ökad risk för kardiovaskulära biverkningar associerade med salmeterol, inklusive QT-förlängning, hjärtklappning och sinustakykardi (se avsnitt 4.4).  |
| <b>Narkotiska analgetika</b>  |   |  |
| Metadon 60-120 mg dagligen<br>(saquinavir/ritonavir 1000/100 mg två gånger/dag) | Metadon AUC ↓ 19 %<br>(90 % KI 9 % till 29 %)<br>Ingen av de 12 patienterna upplevde utsättningssymtom.   | Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risken för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).  |
| <b>Neuroleptika</b>   |   |  |
| Pimozid<br>(saquinavir/ritonavir)   | Koncentrationerna av pimozid kan öka då det ges tillsammans med Invirase/ritonavir. Pimozid är ett CYP3A4-substrat och är förenat med QT-förlängning.   | Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risken för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).  |



| Läkemedel enligt terapiområde (dos av Invirase som använts i studie)   | Interaktion   | Rekommendationer angående samtidig administrering  |
|--|---|--|
| Klozapin<br>Haloperidol<br>Klorpromazin<br>Mesoridazin<br>Fenotiaziner<br>Sertindol<br>Sultoprid<br>Tioridazin<br>Ziprasidon<br>(saquinavir/ritonavir) |   | Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risken för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).                          |
| <b>Perorala antikontceptionsmedel</b>  |   |  |
| Etinylöstradiol<br>(saquinavir/ritonavir)  | Koncentrationen av etinylöstradiol kan minska vid samtidig administrering med Invirase/ritonavir.                               | Alternativa eller kompletterande antikontceptionsmedel ska användas då östrogenbaserade perorala antikontceptionsmedel ges samtidigt (se avsnitt 4.4). |
| <b>Fosfodiesteras-typ-5-hämmare (PDE5)</b>   |   |  |
| - Sildenafil<br>(saquinavir/ritonavir)   | - Interaktion med Invirase/ritonavir är inte studerad.  |  |
| - Sildenafil 100 mg<br>(singeldos)<br>(obostrat saquinavir<br>1200 mg tre<br>gångar/dag)   | - Saquinavir ↔<br>Sildenafil C <sub>max</sub> ↑ 140 %<br>Sildenafil AUC ↑ 210 %<br>- Sildenafil är ett substrat till<br>CYP3A4. | - Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risken för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).                        |
| Vardenafil<br>(saquinavir/ritonavir)   | Koncentrationer av vardenafil kan öka vid samtidig administrering av Invirase/ritonavir.  | Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risken för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).                          |
| Tadalafil<br>(saquinavir/ritonavir)  | Koncentrationer av tadalafil kan öka vid samtidig administrering av Invirase/ritonavir.   | Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risken för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).                          |
| <b>Protonpumpshämmare</b>  |   |  |
| Omeprazol 40 mg dagligen<br>(saquinavir/ritonavir<br>1000/100 mg två<br>gångar/dag)  | Saquinavir AUC ↑ 82 %<br>(90 % KI 44-131 %)<br>Saquinavir C <sub>max</sub> ↑ 75 %<br>(90 % KI 38-123 %)<br>Ritonavir ↔          | Kombinationen rekommenderas inte.  |
| Övriga<br>protonpumpshämmare<br>(saquinavir/ritonavir<br>1000/100 mg två<br>gångar/dag)  | Inga data finns tillgängliga avseende samtidig administrering av Invirase/ritonavir och övriga protonpumpshämmare.              | Kombinationen rekommenderas inte.  |
| <b>Övriga</b>  |   |  |
| Ergotaminderivat (t ex<br>ergotamin,<br>dihydroergotamin,<br>ergonovin och<br>metylergonovin)<br>(saquinavir/ritonavir)                                | Invirase/ritonavir kan öka exponeringen av ergotaminderivat och därigenom öka risken för akut ergotförgiftning.                 | Samtidig användning av Invirase/ritonavir och ergotaminderivat är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).  |

| Läkemedel enligt terapiområde (dos av Invirase som använts i studie)   | Interaktion  | Rekommendationer angående samtidig administrering   |
|--|--|---|
| - Grapefuktjuice (saquinavir/ritonavir)  | - Interaktion med Invirase/ritonavir är inte studerad.   | - Ökningen bedöms inte ha någon klinisk relevans. Ingen dosjustering krävs.   |
| - Grapefuktjuice (singeldos) (oboostat saquinavir)   | - Saquinavir ↑ 50 % (normalt utspädd grapefuktjuice)<br>- Saquinavir ↑ 100 % (dubbla koncentrationen av grapefuktjuice)  |   |
| - Vitlökskapslar (saquinavir/ritonavir)  | - Interaktion med Invirase/ritonavir är inte studerad.   | - Patienter som behandlas med saquinavir får inte ta vitlökskapslar på grund av risken för minskade plasmakoncentrationer och förlust av virologiskt svar samt möjlig resistens mot en eller fler komponenter av den antiretrovirala behandlingen.  |
| - Vitlökskapslar (dos som motsvarar två vitlöksklyftor på vardera 4 g dagligen) (oboostat saquinavir 1200 mg tre gånger/dag) | - Saquinavir AUC ↓ 51 %<br>Saquinavir C <sub>dalvärde</sub> ↓ 49 % (8 timmar efter dosering)<br>Saquinavir C <sub>max</sub> ↓ 54 %.  |   |
| Johannesört (saquinavir/ritonavir)   | - Interaktion med Invirase/ritonavir är inte studerad.   | - Naturmedel innehållande johannesört skall inte användas tillsammans med Invirase. Om en patient redan tar johannesört, avsluta johannesört, kontrollera virusnivåer och om möjligt saquinavirnivåer. Nivåerna av saquinavir kan öka vid utsättning av johannesört, och dosen av saquinavir kan behöva justeras. Den inducerande effekten av johannesört kan bestå minst 2 veckor efter utsättandet av behandlingen. |
| Johannesört (oboostat saquinavir)  | - Plasmanivåer av oboostat saquinavir kan reduceras vid samtidig användning av naturläkemedlet johannesört ( <i>Hypericum perforatum</i> ). Detta beror på att johannesört inducerar läkemedelsmetaboliserande enzymer och/eller transportproteiner. |   |
| <b><u>Andra möjliga interaktioner</u></b>  |  |   |
| <b><u>Läkemedel som är substrat för CYP3A4</u></b>   |  |   |
| T ex dapson, disopyramid, kinin, fentanyl och alfentanyl   | Även om specifika studier inte har gjorts kan samtidig behandling med Invirase/ritonavir och läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP3A4 systemet förväntas ge förhöjda plasmakoncentrationer av dessa läkemedel.                            | Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risk för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).   |
| <b><u>Mage-tarmläkemedel</u></b>   |  |   |
| Metoklopramid  | Det är okänt huruvida läkemedel som minskar tiden för passage genom magtarmkanalen kan medföra lägre plasmakoncentrationer av saquinavir.  |   |

| Läkemedel enligt terapiområde (dos av Invirase som använts i studie) | Interaktion   | Rekommendationer angående samtidig administrering   |
|--|---|---|
| Cisaprid<br>(saquinavir/ritonavir)                                   | Även om specifika studier inte har genomförts, kan samtidig administrering med Invirase/ritonavir och läkemedel som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A4 resultera i förhöjda plasmakoncentrationer av dessa läkemedel. | Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risk för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).   |
| Difemanil<br>(saquinavir/ritonavir)                                  |   | Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risk för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4).   |
| <b>Vasodilaterande (perifera)</b>                                    |   |   |
| Vinkamin i.v.  |   | Kontraindicerat i kombination med Invirase/ritonavir på grund av risken för livshotande hjärtarytmi (se avsnitt 4.3 och 4.4). |

*Förklaring:* ↓ minskning, ↑ ökning, ↔ oförändrad, ↑↑ markant ökning

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

**Graviditet:** I experimentella djurstudier har man ej kunnat påvisa direkta eller indirekta skadliga effekter på utvecklingen av embryo eller foster, under dräktighetsperioden och på peri-postnatal utveckling. Klinisk erfarenhet hos gravida är begränsad. Kongenitala missbildningar, förlossningsskador och andra rubbningar (förutom kongenitalamissbildningar) har rapporterats i sällsynta fall när gravida kvinnor fått saquinavir i kombination med andra antiretrovirala medel. Däremot är för närvarande tillgängliga data otillräckliga och identifierar ingen specifik risk för det ofödda barnet. Saquinavir bör bara användas vid graviditet om de potentiella fördelarna överväger riskerna för fostret (se avsnitt 5.3).

**Amning:** Djur och humanstudier som kan belysa huruvida saquinavir passerar över i modersmjölk saknas. Risken för biverkningar från saquinavir på ammande barn kan ej bedömas, och därför instrueras mödrar att sluta amma under saquinavirbehandling. Det rekommenderas att HIV-infekterade mödrar ej ammar sina barn överhuvudtaget för att undvika HIV överföring.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Invirase kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel, trötthet och synnedläggelse har rapporterats vid behandling med Invirase. Inga studier har utförts.

#### 4.8 Biverkningar

##### a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Begränsade data finns tillgängliga från två studier där säkerheten för saquinavir mjuka kapslar (1000 mg två gånger dagligen) givet i kombination med låg dos ritonavir (100 mg två gånger dagligen) studerades hos 311 patienter under minst 48 veckor.

Följande biverkningar med ett åtminstone möjligt samband till ritonavirbostrat saquinavir var vanligast rapporterade: illamående, diarré, trötthet, kräkningar, flatulens och buksmärta.

Följande rapporterade biverkningar hade högst allvarlighetsgrad (grad 3 och 4) var: anemi, diabetes mellitus, diarre, illamående, kräkning och trötthet.

För utförliga dosjusteringsrekommendationer och biverkningar för ritonavir och andra läkemedel som används vid kombinationsbehandling med saquinavir hänvisas förskrivarna till produktresuméerna för respektive läkemedel.

## **b. Biverkningstabell**

Biverkningar från två pivotala studier med saquinavir mjuka kapslar (1000 mg två gånger dagligen) givet i kombination med låg dos ritonavir (100 mg två gånger dagligen) under minst 48 veckor sammanfattas i tabell 2. Dessutom inkluderades allvarliga och icke allvarliga biverkningar från spontanrapporter efter marknadsintroduktionen för vilka ett möjligt samband med saquinavir inte kan uteslutas.

Biverkningarna presenteras enligt MedDRA-databasen om klassificering av organsystem.

Frekvensgrupperingen enligt MedDRAkonventionen är: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2: Förekomst av biverkningar och påtagliga avvikelser i laboratorievärden i kliniska studier och erfarenhet efter marknadsintroduktionen hos vuxna patienter.

| <b>Organsystem<br/>Biverkningsfrekvens</b>                         | <b>Biverkningar</b>   |
|--|---|
| <i>Blodet och lymfsystemet</i>                                     |   |
| Mycket vanliga   | Sänkning av antal trombocyter   |
| Vanliga  | Anemi, sänkt hemoglobin, sänkning av antal lymfocyter, sänkning av antal vita blodkroppar   |
| Mindre vanliga   | Neutropeni  |
| <i>Ögon</i>  |   |
| Mindre vanliga   | Synnedstättning   |
| <i>Immunsystemet</i>   |   |
| Vanliga  | Överkänslighet  |
| <i>Metabolism och nutrition</i>                                    |   |
| Mycket vanliga   | Förhöjt blodkolesterol, förhöjda blodtriglycerider  |
| Vanliga  | Diabetes mellitus, anorexi, ökad aptit  |
| Mindre vanliga   | Minskad aptit   |
| <i>Psykiska störningar</i>   |   |
| Vanliga  | Minskad libido, sömnstörningar  |
| <i>Centrala och perifera nervsystemet</i>                          |   |
| Vanliga  | Parestesi, perifer neuropati, yrsel, dysgeusi, huvudvärk  |
| Mindre vanliga   | Somnolens, konvulsioner   |
| <i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>                     |   |
| Vanliga  | Dyspné  |
| <i>Magtarmkanalen</i>  |   |
| Mycket vanliga   | Diarré, illamående  |
| Vanliga  | Kräkningar, utspänd buk, buksmärta, övre buksmärta, förstoppning, muntorrhet, dyspepsi, eruktation, flatulens, torra läppar, lös avföring |
| Mindre vanliga   | Pancreatit  |
| <i>Lever och gallvägar</i>   |   |
| Mycket vanliga   | Förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt LDL-kolesterol,   |
| Vanliga  | Förhöjt blodkolesterol, förhöjt blodamylas  |
| Mindre vanliga   | Hepatit, gulsot   |
| <i>Njurar och urinvägar</i>  |   |
| Vanliga  | Förhöjt blodkreatinin   |
| Mindre vanliga   | Nedsatt njurfunktion  |
| <i>Hud och subkutan vävnad</i>                                     |   |
| Vanliga  | Alopeci, torr hud, eksem, lipoatrofi, klåda, utslag   |
| Mindre vanliga   | Stevens Johnson syndrom, bullös dermatit  |
| <i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>                       |   |
| Vanliga  | Muskelspasmer   |
| <i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i> |   |
| Vanliga  | Asteni, trötthet, ökad fettvävnad, sjukdomskänsla   |
| Mindre vanliga   | Slemhinneulceration   |

### c. Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Metabola parametrar*

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

Fall av ökad blödningsbenägenhet, inklusive spontana hematom och hemartrosor på huden, har rapporterats hos patienter med hemofili typ A och B som behandlats med proteashämmare (se avsnitt 4.4).

Ökat CK, myalgi, myosit och sällsynta fall av rbdomyolys har rapporterats med proteashämmare, särskilt i kombination med nukleosidanaloger. Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden HIV-sjukdom eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

Hos HIV-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom) har också rapporterats, dock har tid till tillslag varierat, och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (se avsnitt 4.4).

### d. Pediatrisk population

Begränsade säkerhetsdata finns tillgängliga från en pediatrisk studie (NV20911, n=18) i vilken säkerheten av saquinavir hårda kapslar (50 mg/kg två gånger dagligen, ej över 1000 mg två gånger dagligen) använt i kombination med låg dos ritonavir oral lösning (3 mg/kg två gånger dagligen för kroppsvikt från 5 till <15 kg, 2,5 mg/kg två gånger dagligen för kroppsvikt från 15 till 40 kg och 100 mg två gånger dagligen för kroppsvikt >40 kg) har studerats på pediatriska patienter i åldern 4 månader till 6 år.

Fyra patienter i studien upplevde fem biverkningar som ansågs relaterade till studiebehandlingen. Biverkningarna var kräkning (3 patienter), buksmärta (1 patient) och diarré (1 patient). Inga oväntade biverkningar observerades i denna studie.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Det finns begränsad erfarenhet av överdosering med saquinavir. Medan akut eller kronisk överdosering av enbart saquinavir inte medförde några större komplikationer, har vid kombination av andra proteashämmare tecken och symtom på överdosering observerats såsom allmän svaghet, trötthet, diarré, illamående, kräkningar, håravfall, muntorrhet, hyponatremi, viktnedgång och ortostatisk hypotension. Det finns ingen specifik antidot mot överdosering av saquinavir. Behandling vid överdosering av saquinavir ska bestå av allmänt stödjande åtgärder som omfattar övervakning av vitala tecken och EKG samt observation av patientens kliniska status. Prevention av ytterligare absorption kan övervägas om det behövs. Eftersom saquinavir är höggradigt proteinbundet är det inte troligt att dialys är användbart i någon större utsträckning för avlägsnande av aktiv substans.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel, ATC kod J05A E01.

**Verkningsmekanism:** HIV-proteas är ett essentiellt virusenzym som krävs för den specifika klyvningen av virus-gag och gag-pol polyproteiner. Saquinavir hämmar HIV-proteaset selektivt och förhindrar därigenom bildandet av mogna infektiösa viruspartiklar.

**QT- och PR-förlängning på elektrokardiogram:** Effekterna av terapeutiska (1000 mg/100 mg två gånger dagligen) och supra-terapeutiska (1500/100 mg två gånger dagligen) doser av Invirase/ritonavir på QT-intervallet utvärderades i en 4-vägs crossover, dubbelblind, placebo- och aktivt kontrollerad (moxifloxacin 400 mg) studie med friska manliga och kvinnliga försökspersoner i åldern 18 – 55 år (n=59). På dag 3 med dosering gjordes EKG-mätningar under en period av 20 timmar. Tidpunkten vid dag 3 valdes eftersom den farmakokinetiska exponeringen var högst den dagen i en tidigare 14-dagars farmakokinetisk studie med upprepad dosering. På dag 3 var medelvärdet för  $C_{max}$  cirka 3 gånger högre med den terapeutiska dosen respektive 4 gånger högre med den supra-terapeutiska dosen, i förhållande till medelvärdet för  $C_{max}$  som observerats vid steady state med den terapeutiska dosen som administrerats till HIV-patienter. På dag 3 var det övre ensidiga 95 % konfidensintervallet av den maximala genomsnittliga skillnaden i predos baseline-korrigerad QTcS (studiespecifik hjärtfrekvenskorrigerat QT) mellan gruppen med aktivt läkemedel och placebogruppen >10 msek för de två behandlingsgrupperna med ritonavir-boostat Invirase (se resultaten i tabell 3). Medan den supra-terapeutiska dosen av Invirase/ritonavir tycktes ha en större effekt på QT-intervallet än den terapeutiska dosen av Invirase/ritonavir, är det inte säkert att maximala effekten för båda doserna har observerats. 11 % av försökspersonerna i den terapeutiska gruppen respektive 18 % av försökspersonerna i den supra-terapeutiska gruppen hade QTcS mellan 450 till 480 msek. Det förekom ingen QT-förlängning >500 msek och ingen torsade de pointes i studien (se även avsnitt 4.4).

Tabell 3: Högsta medelvärde av ddQTcSV<sup>†</sup> (msek) på dag 3 vid terapeutisk dos av Invirase/ritonavir, supra-terapeutisk dos av Invirase/ritonavir och aktiv kontroll moxifloxacin hos friska försökspersoner i Thorough QT (TQT)-studien

| Behandling   | Tidpunkt efter dosering | Medelvärde ddQTcS | Standardfel | Övre 95 %-KI för ddQTcS |
|--|-------------------------|-------------------|-------------|-------------------------|
| Invirase/ritonavir 1000/100 mg två gånger dagligen | 12 timmar               | 18,86             | 1,91        | 22,01                   |
| Invirase/ritonavir 1500/100 mg två gånger dagligen | 20 timmar               | 30,22             | 1,91        | 33,36                   |
| Moxifloxacin <sup>^</sup>                          | 4 timmar                | 12,18             | 1,93        | 15,36                   |

<sup>†</sup> Skillnad härrörande från predos baseline-korrigerad QTcS mellan grupperna med aktiv behandling och placebo

<sup>^</sup> 400 mg administrerades endast på dag 3

Observera: QTcS i den här studien var  $QT/RR^{0,319}$  för män och  $QT/RR^{0,337}$  för kvinnor, vilket är likvärdigt med Fridericias korrigering ( $QTcF=QT/RR^{0,333}$ ).

I den här studien observerades också PR-intervall på >200 msek hos 40 % av försökspersonerna som fick Invirase/ritonavir 1000/100 mg två gånger dagligen respektive 47 % av försökspersonerna som fick Invirase/ritonavir 1500/100 mg två gånger dagligen på dag 3. PR-intervaller på >200 msek sågs hos 3 % av försökspersonerna i den aktiva kontrollgruppen (moxifloxacin) och hos 5 % i placebogruppen. Maximala medelvärdet för förändringar i PR-intervall jämfört med ursprungsvärdet före behandling var 25 msek och 34 msek i de två behandlingsgrupperna med ritonavir-boostat Invirase, 1000/100 mg två gånger dagligen respektive 1500/100 mg två gånger dagligen (se även avsnitt 4.4).

Händelser med synkope/presynkope förekom i en högre omfattning än väntat och sågs oftare vid behandling med saquinavir (11 av 13). Den kliniska relevansen av fynden från denna studie hos friska försökspersoner till användningen av Invirase/ritonavir till HIV-infekterade patienter är oklar, men doser överskridande Invirase/ritonavir 1000/100 mg två gånger dagligen bör undvikas.

Effekten av att inleda behandling med en dosering av Invirase/ritonavir 500/100 mg två gånger dagligen i kombination med 2 NRTI under behandlingens första 7 dagar följt av av Invirase/ritonavir 1000/100 mg två gånger dagligen i kombination med 2 NRTI under de efterföljande 7 dagarna avseende QTc-intervall, farmakokinetik och virusmängd utvärderades i en öppen 2-veckors observationsstudie hos 23 HIV-1 infekterade, tidigare obehandlade patienter. EKG och farmakokinetiska mätningar samlades in på behandlingsdag 3, 4, 7, 10 och 14 av den modifierade Invirase/ritonavir-behandlingen. Den primära studievariabeln var maximal förändring i medelvärdet av tre tidpunkter dag 1 före behandlingen inleds (dense predos baseline) QTcF ( $\Delta\text{QTcF}_{\text{dense}}$ ). Den modifierade Invirase/ritonavir-behandlingen reducerade medelvärdet för maximal  $\Delta\text{QTcF}_{\text{dense}}$  under den första behandlingsveckan jämfört med samma värde hos friska försökspersoner som fick standarddosering av Invirase/ritonavir i TQT-studien på dag 3, (tabell 4) baserat på en korsvis jämförelse av studier hos en annan population. Enbart 2/21 (9%) patienter hade under alla studiedagar en maximal QTcF-förändring från dense predos baseline  $\geq 30$  ms efter administrering av den modifierade Invirase/ritonavir-doseringen i den tidigare obehandlade HIV-1 infekterade populationen; och den maximala genomsnittliga förändringen från dense predos baseline i QTcF var  $< 10$  ms under alla studiedagar. Dessa resultat tyder på att QTc-belastningen minskar med den modifierade Invirase/ritonavir-doseringen, baserat på en korsvis jämförelse av studier hos en annan population (tabell 4). Andelen patienter med en rapporterad förlängning av PR-intervall  $> 200$  ms i denna studie varierade från 3/22 (14%) (dag 3) till 8/21 (38 %) (dag 14).

Efter den modifierade Invirase/ritonavir-doseringen nådde saquinavirexponeringen under den första veckan sitt maximum på dag 3 och sjönk till den lägsta exponeringen på dag 7 med ritonavirinducerande effekter, medan farmakokinetiska parametrar för saquinavir på dag 14 (efter full dos Invirase/ritonavir under den andra veckan) närmade sig intervallet för historiska genomsnittliga saquinavir steady-state värden i HIV-1-infekterade patienter (tabell 9). Genomsnittlig  $C_{\text{max}}$  för Invirase med den modifierade Invirase/ritonavir-doseringen var cirka 53-83 % lägre över studiedagarna hos de HIV-1 infekterade patienterna jämfört med det genomsnittliga  $C_{\text{max}}$  som uppnåddes hos friska försökspersoner i TQT-studien på dag 3. Kontinuerlig minskning av HIV-RNA observerades hos alla tidigare obehandlade patienter som fick den modifierade Invirase/ritonavir-doseringen under den 2 veckor långa behandlingsperioden, vilket tyder på HIV-virushämning under tiden för studien. Ingen långtidseffekt utvärderades med den modifierade doseringen.



Tabell 4: Sammanfattning av EKG-parametrar efter administrering av den modifierade Invirase/ritonavir-doseringen hos tidigare obehandlade HIV-infekterade patienter som inledde behandling med Invirase/ritonavir

| Parameter  | Dag 3<br>500/100 mg<br>(n = 22) | Dag 4<br>500/100 mg<br>(n = 21) | Dag 7<br>500/100 mg<br>(n = 21) | Dag 10<br>1000/100<br>mg<br>(n = 22) | Dag 14<br>1000/100<br>mg<br>(n = 21) | TQT-<br>studien<br>Dag 3*<br>(n=57) |
|--|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Genomsnittlig maximal $\Delta$ QTcF <sub>dense</sub> ms (SD)     | 3,26 ± 7,01                     | 0,52 ± 9,25                     | 7,13 ± 7,36                     | 11,97 ± 11,55                        | 7,48 ± 8,46                          | 32,2 ± 13,4                         |
| Patienter med maximal $\Delta$ QTcF <sub>dense</sub> ≥ 30 ms (%) | 0                               | 0                               | 0                               | 2/21 (9 %)                           | 0                                    | 29/57 (51%)                         |

\*Historiska data från thorough QT-studien som utfördes hos friska försökspersoner

**Antiviral aktivitet in vitro:** Saquinavir uppvisar antiviral aktivitet mot en panel av laboratoriestammar och kliniska isolat av HIV-1 med typiska värden för EC<sub>50</sub> och EC<sub>90</sub> i intervallet 1-10 nM respektive 5-50 nM, utan någon tydlig skillnad mellan subtyp B och subtyp non-B. Motsvarande justerade EC<sub>50</sub>-värdet för serum (50 % humanserum) fanns i intervallet 25-250 nM. Kliniska HIV-2-isolat uppvisade EC<sub>50</sub>-värden i intervallet 0,3-2,4 nM.

### Resistens

*Antiviral aktivitet enligt ursprungsvärden för genotyp och fenotyp:*

Genotypiska och fenotypiska kliniska brytpunkter som predikterar den kliniska effekten av ritonavirbostrat saquinavir har etablerats efter retrospektiva analyser av de kliniska studierna RESIST 1 och 2 och analys av en stor sjukhusgrupp (Marcelin et al 2007).

Ursprungsvärdet för saquinavirs fenotyp (ändrad känslighet mot referensen, PhenoSense Assay) visades vara en prediktiv faktor för virologiskt resultat. Virologiskt svar minskade först när man såg en 2,3-faldig förändring, medan virologisk nytta inte sågs när det översteg en 12-faldig förändring.

Marcelin et al (2007) identifierade nio proteaskodoner (*L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M*) som var förknippade med minskat virologiskt svar med saquinavir/ritonavir (1000/100 mg två gånger dagligen) hos 138 patienter som inte behandlats med saquinavir. Närvaron av 3 eller fler mutationer förknippades med reducerat svar på saquinavir/ritonavir. Sambandet mellan antalet av dessa resistensmutationer associerade med saquinavir och virologiskt svar bekräftades i en oberoende klinisk studie (RESIST 1 och 2) som involverade en patientgrupp med erfarenhet av tyngre behandling, inkluderande 54 % som fått saquinavir tidigare (p=0,0133, se tabell 5). G48V-mutationen, som tidigare identifierats in vitro som ett tecken för saquinavirmutation, kunde uppvisas vid ursprungsvärdet i virus från tre patienter. Ingen av patienterna svarade på behandling.

Tabell 5: Virologiskt svar med saquinavir/ritonavir uppdelat enligt antal resistensmutationer associerade med saquinavir vid ursprungsvärdet

| Antal resistensmutationer associerade med saquinavir vid ursprungsvärdet* | Marcelin et al (2007)<br>Saquinavir obehandlad population |  | RESIST 1 & 2<br>Saquinavir obehandlad/tidigare behandlad population |  |
|---|---|--|---|--|
|   | N=138   | Förändring i ursprungsvärdet Plasma HIV-1 RNA vid <u>vecka 12-20</u> | N=114   | Förändring i ursprungsvärdet Plasma HIV-1 RNA vid <u>vecka 4</u> |
| 0   | 35  | -2,24  | 2   | -2,04  |
| 1   | 29  | -1,88  | 3   | -1,69  |
| 2   | 24  | -1,43  | 14  | -1,57  |
| 3   | 30  | -0,52  | 28  | -1,41  |
| 4   | 9   | -0,18  | 40  | -0,75  |
| 5   | 6   | -0,11  | 17  | -0,44  |
| 6   | 5   | -0,30  | 9   | 0,08   |
| 7   | 0   | -  | 1   | 0,24   |

\* Saquinavir Mutation Score Mutations: L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M

#### **Kliniska resultat från studier med obehandlade och tidigare behandlade patienter**

I MaxCmin 1-studien (> 300 patienter inkluderade, både obehandlade och tidigare behandlade med proteashämmare) jämfördes säkerhet och effekt för saquinavir mjuka kapslar/ritonavir 1000/100 mg två gånger dagligen plus 2 NRTI/icke-nukleosid RT-hämmare (NNRTI) med indinavir/ritonavir 800/100 mg två gånger dagligen plus 2 NRTI/NNRTI. Kombinationen av saquinavir och ritonavir uppvisade en överlägsen virologisk aktivitet jämfört med behandlingsgruppen med indinavir och ritonavir då byte från den tilldelade behandlingen räknades som virologisk behandlingssvikt.

I MaxCmin2-studien jämfördes säkerheten och effekten av saquinavir mjuka kapslar/ritonavir 1000/100 mg två gånger dagligen plus 2 NRTI/NNRTI med lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen plus 2 NRTI/NNRTI hos 324 (både obehandlade och tidigare behandlade med proteashämmare) patienter. Ingen av patienterna i behandlingsgruppen med lopinavir/ritonavir hade exponerats för lopinavir innan randomisering, medan 16 av patienterna i behandlingsgruppen med saquinavir/ritonavir tidigare hade exponerats för saquinavir.

Tabell 6: Demografiska data för försökspersonerna i MaxCmin1 and MaxCmin2<sup>†</sup>

|   | <b>MaxCmin1<br/>saquinavir/<br/>ritonavir<br/><br/>n=148</b> | <b>indinavir/<br/>ritonavir<br/><br/>n=158</b> | <b>MaxCmin2<br/>saquinavir/<br/>ritonavir<br/><br/>n=161</b> | <b>lopinavir/<br/>ritonavir<br/><br/>n=163</b> |
|---|--|--|--|--|
| Kön   |  |  |  |  |
| Män   | 82 %   | 74 %   | 81 %   | 76 %   |
| Ras (vita/svarta/asiater) %   | 86/9/1   | 82/12/4  | 75/19/1  | 74/19/2  |
| Ålder, median, år   | 39   | 40   | 40   | 40   |
| CDC kategori C (%)  | 32 %   | 28 %   | 32 %   | 31 %   |
| Ej tidigare behandlade med antiretrovirala (%)  | 28 %   | 22 %   | 31 %   | 34 %   |
| Ej tidigare behandlade med PI (%)   | 41 %   | 38 %   | 48 %   | 48 %   |
| Median av ursprungsvärdet för HIV-1 RNA, log <sub>10</sub> kopior/ml (ICR)                      | 4,0<br>(1,7-5,1)   | 3,9<br>(1,7-5,2)                               | 4,4<br>(3,1-5,1)   | 4,6<br>(3,5-5,3)                               |
| Median av ursprungsvärdet för antal CD4 <sup>+</sup> celler, celler/mm <sup>3</sup> (intervall) | 272<br>(135-420)   | 280<br>(139-453)                               | 241<br>(86-400)  | 239<br>(95-420)                                |

<sup>†</sup> data från klinisk studierapport

Tabell 7: Utfall vid vecka 48 i studierna MaxCmin1 och MaxCmin2<sup>†</sup>

| Resultat   | MaxCmin1                 |                         | MaxCmin2                 |                         |
|--|--------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|
|  | saquinavir/<br>ritonavir | indinavir/<br>ritonavir | saquinavir/<br>ritonavir | lopinavir/<br>ritonavir |
| Påbörjade tilldelad behandling, n (%)  | 148<br>(94 %)            | 158<br>(99 %)           | 161<br>(94 %)            | 163<br>(98 %)           |
| Avbröt tilldelad behandling, n (%)   | 40<br>(27 %)             | 64<br>(41 %)            | 48<br>(30 %)             | 23<br>(14 %)            |
|  | P=0,01                   |                         | P=0,001                  |                         |
| Virologisk svikt (=VF) ITT/e* <sup>#</sup>   | 36/148 (24 %)            | 41/158 (26 %)           | 53/161 (33 %)            | 29/163 (18 %)           |
|  | P=0,76                   |                         | P=0,002                  |                         |
| Andel med VL (viral load=virusmängd) < 50 kopior/ml vid vecka 48, ITT/e <sup>#</sup> | 97/144<br>(67 %)         | 106/154<br>(69 %)       | 90/158<br>(57 %)         | 106/162<br>(65 %)       |
|  | P >0,05 <sup>‡</sup>     |                         | P=0,12                   |                         |
| Andel med VL < 50 kopior/ml vid vecka 48, under behandling                           | 82/104<br>(79 %)         | 73/93<br>(78 %)         | 84/113<br>(74 %)         | 97/138<br>(70 %)        |
|  | P>0,05 <sup>‡</sup>      |                         | P=0,48                   |                         |
| Median ökning av antal CD4 celler vid vecka 48 (celler/mm <sup>3</sup> )             | 85                       | 73                      | 110                      | 106                     |

\* För båda studierna: För patienter som går in i studien med VL (= viral load = virusmängd) < 200 kopior/ml definieras VF (virological failure = virologisk svikt) som  $\geq 200$  kopior/ml. MaxCmin1: För de som går in med VL  $\geq 200$  kopior/ml definieras VF som någon ökning  $\geq 0,5$  log och/eller VL  $\geq 50000$  kopior/ml vid vecka 4,  $\geq 5000$  kopior/ml vid vecka 12, eller  $\geq 200$  kopior/ml vid vecka 24 eller senare. MaxCmin2: någon ökning  $\geq 0,5$  log vid ett specifikt besök;  $\leq 0,5$  log reduktion om VL  $\geq 200$  kopior/ml vid vecka 4;  $\leq 1,0$  log reduktion från ursprungsvärdet om VL  $\geq 200$  kopior/ml vid vecka 12; och ett VL  $\geq 200$  kopior/ml vid vecka 24.

# ITT/e = Intent-to-treat/exponerad

† Data från klinisk studierapport

‡ Data från MaxCmin1 publikation

### **Kliniska resultat från pediatrika studier**

Farmakokinetiken, säkerheten och aktiviteten av saquinavir har utvärderats i en öppen multicenterstudie på 18 barn i åldern 4 månader till yngre än 6 år i vilken saquinavir (50 mg/kg två gånger dagligen upp till dosen för vuxna på 1000 mg två gånger dagligen) administrerades i kombination med ritonavir oral lösning (3 mg/kg två gånger dagligen för kroppsvikt från 5 till <15 kg, 2,5 mg/kg två gånger dagligen för kroppsvikt från 15 till 40 kg och 100 mg två gånger dagligen för kroppsvikt >40 kg) plus  $\geq 2$  antiretrovirala läkemedel som bakgrundsbehandling. Spädbarnen och de yngre barnen indelades i 2 grupper: Grupp A ”yngre gruppen” 4 månader till yngre än 2 år (n=5) och Grupp B ”äldre gruppen” barn 2 år till yngre än 6 år (n=13).

I ”äldre gruppen”, var antalet patienter med en virusmängd <400 kopior/ml vid vecka 48 11 av 13. Antalet patienter med virusmängd <50 kopior/ml var 9 av 13 för samma period. Antal CD4 lymfocyter (uttryckt som medelvärde av CD4 i procent) ökade i genomsnitt med 2,97 % under samma 48-veckosperiod. Storleken på studien var för liten för att kunna dra slutsatser om den kliniska nyttan.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Saquinavir metaboliseras väsentligen fullständigt via CYP3A4. Ritonavir hämmar metaboliseringen av saquinavir och ökar (bostrar) därigenom plasmanivåerna av saquinavir.

**Absorption:** Hos vuxna HIV-infekterade patienter gav Invirase i kombination med ritonavir vid doserna 1000/100 mg två gånger dagligen systemiska exponeringar av saquinavir under en 24-timmarsperiod som motsvarade eller överskred den som erhöles med saquinavir mjuka kapslar 1200 mg tre gånger dagligen (se tabell 8). Farmakokinetiken för saquinavir är stabil under långtidsbehandling.

Tabell 8: Medelvärde (%CV) AUC,  $C_{max}$  och  $C_{min}$  för saquinavir hos patienter efter upprepad dosering av Invirase, saquinavir mjuka kapslar, Invirase/ritonavir och saquinavir mjuka kapslar/ritonavir

| Behandling  | n  | AUC $\tau$<br>(ng·tim/ml)      | AUC <sub>0-24</sub><br>(ng·tim/ml)<br>† | $C_{max}$<br>(ng/ml)    | $C_{min}$<br>(ng/ml)    |
|---|----|--------------------------------|---|-------------------------|-------------------------|
| Invirase (hård kapsel)<br>600 mg x 3  | 10 | 866 (62)                       | 2 598                                   | 197 (75)                | 75 (82)                 |
| saquinavir mjuka kapslar<br>1200 mg x 3   | 31 | 7 249 (85)                     | 21 747                                  | 2 181 (74)              | 216 (84)                |
| Invirase (tablett)<br>1000 mg x 2 plus<br>ritonavir 100 mg x 2*<br>(fastande)       | 22 | 10 320<br>(2 530-30 327)       | 20 640                                  | 1 509<br>(355-4 101)    | 313<br>(70-1 725) ††    |
| Invirase (tablett)<br>1000 mg x 2 plus<br>ritonavir 100 mg x 2*<br>(fettrik måltid) | 22 | 34 926<br>(11 826-<br>105 992) | 69 852                                  | 5 208<br>(1 536-14 369) | 1 179<br>(334-5 176) †† |

$\tau$  = doseringsintervall, alltså 8 timmar för dosering 3 gånger dagligen (x 3) och 12 timmar för dosering två gånger dagligen (x 2)

$C_{min}$  = den observerade plasmakoncentrationen vid slutet av doseringsintervallet

x 2 = två gånger dagligen

x 3 = tre gånger dagligen

\* resultaten är geometriska medelvärden (min - max)

† erhållet från doseringsschemat tre gånger dagligen eller två gånger dagligen

†† dalvärden ( $C_{trough}$ )

Absoluta biotillgängligheten var i genomsnitt 4 % (CV 73 %, spridning mellan 1 % och 9 %) hos 8 friska frivilliga försökspersoner som erhöles en singeldos 600 mg (3 x 200 mg hårda kapslar) Invirase efter en kraftig frukost. Orsaken till den låga biotillgängligheten bedöms vara en kombination av ofullständig absorption och uttalad första passage metabolism. Den stora ökningen av biotillgängligheten som uppkommer vid samtidig administrering med föda kan endast delvis förklaras av förändrat pH i magsäcken. Den absoluta biotillgängligheten av saquinavir administrerat tillsammans med ritonavir har inte fastställts hos människa.

I kombination med ritonavir visades bioekvivalens mellan Invirase hårda kapslar och filmdragerade tabletter med föda.

För att erhålla en effektiv behandling av tidigare obehandlade patienter bör  $C_{min}$  vara cirka 50 ng/ml och AUC<sub>0-24</sub> ungefär 20 000 ng·tim/ml. För en effektiv behandling hos patienter som har behandlats tidigare bör  $C_{min}$  vara cirka 100 ng/ml och AUC<sub>0-24</sub> ungefär 20 000 ng·tim/ml.

Hos tidigare obehandlade HIV-1 infekterade patienter som inledde behandling med Invirase/ritonavir med en modifierad Invirase/ritonavir-dosering av Invirase 500 mg två gånger dagligen med ritonavir 100 mg två gånger dagligen under de första 7 dagarnas behandling för att sedan öka Invirasedosen till

1000 mg två gånger dagligen med ritonavir 100 mg två gånger dagligen under de efterföljande 7 dagarna, närmade sig, eller överskred, generellt den systemiska exponeringen av saquinavir det historiska intervallet av steady-state-värden för standarddoseringen av Invirase/ritonavir 1000 mg/100 mg två gånger dagligen under studiens alla dagar (se tabell 8 och 9).

Tabell 9: Medelvärden (CV %) för farmakokinetiska parametrar efter administrering av den modifierade Invirase/ritonavir-doseringen hos tidigare obehandlade HIV-1 infekterade patienter som inledde behandling med Invirase/ritonavir

| Parameter                         | Dag 3<br>500/100 mg<br>(n = 22) | Dag 4<br>500/100 mg<br>(n = 21) | Dag 7<br>500/100 mg<br>(n = 21) | Dag 10<br>1000/100 mg<br>(n = 22) | Dag 14<br>1000/100 mg<br>(n = 21) |
|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| AUC <sub>0-12</sub><br>(ng*hr/ml) | 27100 (35,7)                    | 20300 (39,9)                    | 12600 (54,5)                    | 34200 (48,4)                      | 31100 (49,6)                      |
| C <sub>max</sub> (ng/ml)          | 4030 (29,1)                     | 2960 (40,2)                     | 1960 (53,3)                     | 5300 (36,0)                       | 4860 (46,8)                       |
| C <sub>12</sub> (ng/ml)           | 899 (64,9)                      | 782 (62,4)                      | 416 (98,5)                      | 1220 (91,6)                       | 1120 (80,9)                       |

*In vitro*-studier har visat att saquinavir är ett substrat för P-glukoprotein (P-gp).

**Effekt av föda:** I en cross-over studie med 22 HIV-infekterade patienter som behandlades med Invirase/ritonavir 1000 mg/100 mg två gånger dagligen och som fick tre efterföljande doser under fastande betingelser eller efter en måltid som innehöll en hög andel fett och kalorier (46 g fett, 1 091 Kcal) var AUC<sub>0-12</sub>, C<sub>max</sub> och C<sub>trough</sub> för saquinavir ungefär 70 % lägre vid fasta jämfört med vid en måltid med hög andel fett. Alla utom en patient fick dalvärden (C<sub>trough</sub>) för saquinavir över det terapeutiska tröskelvärdet (100 ng/ml) vid fasta. Det var ingen kliniskt signifikant skillnad i den farmakokinetiska profilen för ritonavir vid fastande respektive med föda, men ritonavirs dalvärden (geometriskt medelvärde 245 jämfört med 348 ng/ml) var lägre vid fastande jämfört med vid administrering med måltid. Invirase/ritonavir ska ges tillsammans med mat eller efter måltid.

**Distribution hos vuxna:** Saquinavir fördelar sig i stor omfattning till vävnader. Medelvärdet för distributionsvolymen vid steady-state efter intravenös administrering av en 12 mg dos saquinavir var 700 l (CV 39 %). Det har visats att saquinavir är till ca 97 % bundet till plasmaproteiner upp till 30 µg/ml. Koncentrationen av saquinavir i cerebrospinalvätskan från 2 patienter som behandlats med Invirase 600 mg tre gånger dagligen var negligerbar jämfört med motsvarande plasmakoncentrationer.

**Metabolism och eliminering hos vuxna:** *In vitro* studier med humana levermikrosomer har visat att metabolismen av saquinavir är P450-medierad via det specifika isoenzymet, CYP3A4, som ansvarar för mer än 90 % av den hepatiska metabolismen. *In vitro* studier har visat att saquinavir metaboliseras snabbt till en rad mono- och dihydroxylerade inaktiva ämnen. I en studie med radioaktivt märkt saquinavir (n = 8) återfanns 88 % resp 1 % av en oral 600 mg dos av <sup>14</sup>C-saquinavir i faeces resp urin inom 4 dygn efter dosintag. I en annan studie gavs 10,5 mg <sup>14</sup>C-saquinavir intravenöst (n = 4), 81 % resp 3 % av given radioaktivitet återfanns i faeces resp urin inom 4 dygn efter dosintag. 13 % av saquinavir förelåg i plasma i oförändrad form efter oral administrering och resten som metaboliter. Efter intravenös administrering återfanns 66 % av saquinavir i plasma i oförändrad form och resten som metaboliter, vilket indikerar att saquinavir genomgår en omfattande första passage metabolism. *In vitro* försök har visat att den hepatiska metabolismen av saquinavir mätas vid koncentrationer överstigande 2 µg/ml.

Systemiskt clearance är högt, 1,14 l/h/kg (CV 12 %), bara något mer än hepatiskt plasmaflöde, och konstant efter intravenösa doser på 6, 36 och 72 mg. "Mean residence time" för saquinavir är 7 timmar (n = 8).

## Särskilda populationer

**Könseffekter vid behandling med Invirase/ritonavir:** En könsskillnad sågs för saquinavir i bioekvivalensstudien som jämförde Invirase 500 mg filmdragerade tabletter med Invirase 200 mg hårda kapslar, båda i kombination med ritonavir. Kvinnor uppvisade högre saquinavirexponering än män (AUC i medeltal 56 % högre,  $C_{max}$  i medeltal 26 % högre). Varken ålder eller kroppsvikt kunde förklara könsskillnaden i denna studie. Begränsade data från kontrollerade kliniska prövningar med godkänd dosering tyder inte på någon större skillnad för effekt- och säkerhetsprofilen mellan män och kvinnor.

**Patienter med leverfunktionsnedsättning:** Effekten av leverfunktionsnedsättning på steady state farmakokinetiken av saquinavir/ritonavir (1000 mg/100 mg två gånger dagligen i 14 dagar) har studerats hos 7 HIV-infekterade patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (Child Pugh Grade B score 7 till 9). Studien inkluderade en kontrollgrupp bestående av 7 HIV-infekterade patienter med normal leverfunktion matchade mot patienterna med leverfunktionsnedsättning avseende ålder, kön, vikt och användning av tobak. Medelvärdena (% variationskoefficient inom parentes) för saquinavir  $AUC_{0-12}$  och  $C_{max}$  var 24,3 (10 2%)  $\mu\text{g}\cdot\text{tim}/\text{ml}$  respektive 3,6 (83 %)  $\mu\text{g}/\text{ml}$  för HIV-infekterade patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning. Motsvarande värden hos kontrollgruppen var 28,5 (71 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{tim}/\text{ml}$  respektive 4,3 (68 %)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Den geometriska medelvärdeskvoten (kvoten av farmakokinetiska parametrar hos patienter med nedsatt leverfunktion mot patienter med normal leverfunktion) (90 % konfidensintervall) var 0,7 (0,3 till 1,6) för både  $AUC_{0-12}$  och  $C_{max}$ , vilket tyder på en cirka 30 % reduktion av den farmakokinetiska exponeringen hos patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning. Resultaten är baserade på totala koncentrationer (proteinbundet och obundet). Koncentrationerna för obundet vid steady state bedömdes inte. Ingen dosjustering verkar motiverad för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion, baserat på begränsade data. Noggrann uppföljning av säkerhet (inklusive tecken på hjärtarytmi) och virologiskt svar rekommenderas på grund av ökad variabilitet i exponering hos denna population (se avsnitt 4.2 och 4.4).

**Pediatrika patienter:** Information om farmakokinetiken vid steady state finns tillgänglig från HIV-infekterade pediatrika patienter från studien NV20911. I denna studie var 5 patienter <2 år och 13 patienter mellan 2 till <6 år och fick 50 mg/kg saquinavir två gånger dagligen (ej över 1000 mg två gånger dagligen) boostrat med ritonavir 3 mg/kg för patienter med en kroppsvikt varierande från 5 till <15 kg eller 2,5 mg/kg för patienter med en kroppsvikt varierande från 15 till 40 kg (ej över 100 mg två gånger dagligen). Sexton av 18 barn kunde inte svälja Invirase hårda kapslar och fick medicinen genom att kapslarna öppnades och innehållet blandades med olika vehiklar. Parametrarna för den farmakokinetiska exponeringen för den ”äldre gruppen” är listade i tabell 10 nedan. Resultaten för den ”yngre gruppen” visas inte eftersom data är begränsade på grund av att gruppstorleken var så liten.

Tabell 10: Farmakokinetiska parametrar av saquinavir vid steady state hos HIV-infekterade pediatrika patienter

|         |                     |    | Medelvärde $\pm$ SD (% CV) Saquinavir<br>Farmakokinetiska Parametrar* |   |                           |
|---------|---------------------|----|---|---|---------------------------|
| Studie  | Åldersgrupp<br>(År) | n  | $AUC_{0-12h}$<br>( $\text{ng}\cdot\text{tim}/\text{ml}$ )             | $C_{trough}$<br>( $\text{ng}/\text{ml}$ ) | $C_{max}$ (ng/ml)         |
| NV20911 | 2 till < 6 år       | 13 | 38000 $\pm$<br>18100<br>(48 %)  | 1860 $\pm$ 1060<br>(57 %)                 | 5570 $\pm$ 2780<br>(50 %) |

\* Alla parametrar normaliserade till en dos på 50 mg/kg

Saquinavir-exponeringar vid steady state som observerades i pediatrika studier var betydligt högre än historiska data hos vuxna då dos- och exponeringsberoende QTc- och PR-förlängningar observerades (se avsnitt 4.4).

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

**Akut och kronisk toxicitet:** Saquinavir tolererades väl i akuta och kroniska toxicitetsstudier på mus, råtta, hund och silkesapa.

**Mutagenicitet:** Mutagenicitets- och genotoxicitetsstudier, med eller utan metabolisk aktivering när det varit tillämpligt, har visat att saquinavir saknar mutagen aktivitet *in vitro* i såväl bakterier (Ames test) som mammalieceller (kinesisk hamsterlunga V79/HPRT test). Saquinavir inducerar inte kromosomskada *in vivo* i mikrokärntest på mus eller *in vitro* i humana perifera lymfocyter i blod och inducerar inte primär DNA-skada *in vitro* i oprogrammerad DNA-syntestest.

**Karcinogenicitet:** Det finns inga bevis på karcinogenicitet efter administrering av saquinavirmesilat i 96-104 veckor till råttor och möss. Plasmaexponeringen (AUC-värden) hos råttor (maxdos 1000 mg/kg/dag) och hos möss (maxdos 2500 mg/kg/dag) var lägre än de förväntade plasmaexponeringarna som uppmätts hos människa vid rekommenderade kliniska doser av ritonavirbostrat Invirase.

**Reproduktionstoxicitet:** Fertilitet, peri- och postnatal utveckling påverkades inte och embryotoxiska/teratogena effekter observerades inte hos råttor eller hos kaniner vid plasmaexponeringar som var lägre än de nivåer som uppnåddes hos människa vid rekommenderade kliniska doser av ritonavirbostrat Invirase. Distributionsstudier på dessa arter visade att överföringen via placentan är låg (mindre än 5 % av moderns plasmakoncentration).

**Säkerhetsfarmakologi:** Flödet i klonade humana hjärtkaliumkanaler (hERG) hämmades *in vitro* med 75 % vid en koncentration av 30 µM saquinavir. Saquinavir hämmade hERG-flödet med en IC<sub>50</sub> på 4,7 µM och flödet i Ca<sup>++</sup>-kanaler av L-typ med en IC<sub>50</sub> på 6,3 µM. I en distributionsstudie på hjärtmuskel hos råttor observerades ungefär en tvåfaldig ackumulation av saquinavir i hjärtat jämfört med plasma efter samtidig administrering av saquinavir och ritonavir. Den kliniska relevansen av dessa prekliniska resultat är okänd men avvikelser i hjärtats överledning och repolarisering har observerats hos människa vid kombinationsterapi av saquinavir och ritonavir (se avsnitt 4.4 och 5.1).

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

*Tablettkärna:*

Mikrokristallin cellulosa,  
Kroskarmellosnatrium,  
Povidon,  
Laktos (monohydrat),  
Magnesiumstearat.

*Tablettöverdrag:*

Hypromellos,  
Titandioxid (E171),  
Talk,  
Glyceroltriacetat,  
Gul och röd järnoxid (E172).

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.



### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Plastburkar (HDPE) innehållande 120 tabletter.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/96/026/002

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 4 oktober 1996  
Datum för den senaste förnyelsen: 4 oktober 2006

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida  
<http://www.ema.europa.eu>

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1,  
79639 Grenzach-Wyhlen,  
Tyskland.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNINGEN  
TEXT FÖR BURKENS ETIKETT OCH YTTERKARTONGEN**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Invirase 200 mg hårda kapslar  
Saquinavir

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje kapsel innehåller saquinavirmesilat motsvarande 200 mg saquinavir.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller även laktos (vattenfritt) 63,3 mg, färgämnen (titandioxid E171, järnoxid E 172, indigokarmin E 132) och andra innehållsämnen. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

270 hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning  
Kapslarna skall sväljas hela  
Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/96/026/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

invirase 200 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

<Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.>

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**TEXT FÖR BURKENS ETIKETT OCH YTTERKARTONGEN**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Invirase 500 mg filmdragerade tabletter  
Saquinavir

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg saquinavir som saquinavirmesilat.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller även laktos (monohydrat) 38,5 mg, färgämnen (titandioxid E171, järnoxid E 172) och andra innehållsämnen. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

120 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning  
De filmdragerade tabletterna skall sväljas hela  
Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**



**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/96/026/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

invirase 500 mg

**17. UNIK IDENTITETS BETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

<Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.>

**18. UNIK IDENTITETS BETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Invirase 200 mg hårda kapslar** saquinavir

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Invirase är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Invirase
3. Hur du tar Invirase
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Invirase ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Invirase är och vad det används för**

Invirase innehåller den aktiva substansen saquinavir som är ett antiviralt medel. Det tillhör en grupp av läkemedel som kallas proteashämmare och som används för behandling av HIV (humant immunbrist virus) infektioner.

Invirase används för att behandla HIV-1-infekterade vuxna. Invirase ordinerar i kombination med ritonavir (Norvir) och andra antiretrovirala läkemedel.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Invirase**

**Ta inte Invirase om du har:**

- en allergi mot saquinavir, ritonavir eller mot något av de övriga innehållsämnen (se ”Invirase innehåller laktos” längre ner i det här avsnittet och ”Innehållsdeklaration” i avsnitt 6).
- något hjärtproblem som kan ses på ett elektrokardiogram (EKG, elektrisk registrering av hjärtat) – du kan ha fötts med detta.
- mycket långsam hjärtfrekvens (bradykardi),
- ett svagt hjärta (hjärtsvikt)
- tidigare haft oregelbundna hjärtslag (arytmier)
- obalans i blodets salthalt, speciellt om du har för låg koncentration kalium i blodet (hypokalemi) och för närvarande inte behandlas för detta
- svår leversjukdom som t ex gulsot, hepatit eller leversvikt - med ökad mängd vätska i bukhålan, blir förvirrad eller blöder från matstrupen.

Ta inte Invirase om något av ovanstående stämmer in på dig. Om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonal.

**Ta inte Invirase om du tar något av följande läkemedel:**

**Något läkemedel som kan förändra din hjärtrytm, som t ex:**

- vissa läkemedel mot HIV- som atazanavir, lopinavir
- vissa hjärtmediciner - amiodaron, bepridil, disopyramid, dofetilid, flekainid, hydrokinidin, ibutilid, lidokain, propafenon, kinidin, sotalol
- vissa läkemedel mot depression - amitriptylin, imipramin, trazodon, maprotilin

- vissa läkemedel för andra svåra psykiska problem som klozapin, haloperidol, mesoridazin, fenotiaziner, sertindol, sultoprid, tioridazin, ziprasidon
- vissa läkemedel mot infektionssjukdomar - som klaritromycin, dapson, erytromycin, halofantrin, pentamidin, sparfloxacin
- vissa starka smärtstillande läkemedel (narkotikaklassade) - som alfentanyl, fentanyl, metadon
- läkemedel mot erektionsproblem - sildenafil, vardenafil, tadalafil
- vissa läkemedel som kan användas för flera olika saker: cisaprid, difemanil, mizolastin, kinidin, vinkamin
- vissa läkemedel som används för att förhindra avstötning av nya organ efter en transplantation som takrolimus.

Något av följande andra läkemedel:

- terfenadin och astemizol - används vanligen vid allergiska symtom,
- pimozid - för svåra psykiska problem,
- ergotaminderivat – mot migränattacker,
- triazolam och midazolam (som tas genom munnen) - används för att hjälpa dig att sova eller mot ångest,
- rifampicin - för att förebygga eller behandla tuberkulos,
- simvastatin och lovastatin - för att sänka kolesterolvärdet i blodet
- quetiapin – används för att behandla schizofreni, bipolär sjukdom och egentlig depression.

Ta inte Invirase tillsammans med något annat läkemedel utan att du först har talat med din läkare. De läkemedel som listas ovan kan ge allvarliga biverkningar om du tar dem tillsammans med Invirase.

Ta inte Invirase om något av ovanstående stämmer in på dig. Om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Invirase.

### **Varningar och försiktighet**

Invirase/ritonavir botar inte din HIV-infektion och du kan fortsätta att utveckla infektioner eller andra sjukdomar förknippade med din HIV-sjukdom. Du bör därför ha fortsatt kontakt med din läkare under tiden du tar Invirase/ritonavir.

Du kan fortfarande överföra HIV-smitta då du tar detta läkemedel, trots att risken minskas vid effektiv antiviral behandling. Diskutera med din läkare nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra. För närvarande finns endast begränsad information tillgänglig om behandling med Invirase/ritonavir hos barn och hos vuxna över 60 år.

### **Onormal hjärtrytm (arytmi):**

Invirase kan ändra hur ditt hjärta slår – detta kan vara allvarligt. Det kan särskilt inträffa om du är kvinna eller äldre.

- Om du tar något läkemedel som sänker kaliumnivåerna i blodet, tala med din läkare innan du tar Invirase.
- **Om du får hjärklappning eller oregelbunden hjärtrytm under behandlingen bör du omedelbart tala om det för din läkare.** Din läkare kan då vilja göra ett EKG för att kontrollera din hjärtrytm.

### **Andra tillstånd**

Det finns vissa tillstånd som du kanske har, eller har haft, som kräver extra uppsikt före och när Invirase/ritonavir används. Du bör därför informera din läkare om du lider av diarré, eller om du är allergiker (se avsnitt 4) eller om du inte tål vissa sockerarter (se avsnitt ” Invirase innehåller laktos”) innan du börjar använda detta läkemedel.

Njursjukdom: Rådgör med din läkare om du har eller har haft någon njursjukdom.

Leversjukdom: Rådgör med din läkare om du har eller har haft någon leversjukdom. Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretrovirala läkemedel löper en ökad risk att drabbas

av allvarliga leverbiverkningar, vilka kan vara livshotande. Blodprover kan behövas för att kontrollera leverfunktionen.

**Infektion:** Hos vissa patienter med framskriden HIV infektion (AIDS) och som tidigare haft opportunistiska infektioner, kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner inträffa kort tid efter att behandlingen mot HIV påbörjats. Dessa symtom beror troligtvis på en förbättring i kroppens immunsvär, vilken gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kanske har funnits utan några tydliga symtom. Informera din läkare omedelbart om du märker några symtom på infektion, (se avsnitt 4).

Förutom opportunistiska infektioner kan autoimmuna störningar (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) också förekomma efter att du börjar ta läkemedel för att behandla din HIV infektion. Autoimmuna störningar kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjades. Om du märker något symtom på infektion eller andra symtom som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärtklappning, darrhänthet eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.

**Benproblem:** Vissa patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling kan utveckla en bensjukdom som heter osteonekros (benvävnad dör beroende på förlorad blodtillförsel till benet). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla sjukdomen är: långvarig antiretroviral kombinationsbehandling, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, svår nedsättning av immunförsvaret och högre kroppsmasseindex. Tecken på osteonekros är stelhet i lederna och smärta (särskilt i höft, knä och axlar) och svårighet att röra sig. Tala om för din läkare om du upplever några av dessa symtom.

### **Andra läkemedel och Invirase**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Invirase/ritonavir *kan tas med* ett antal olika läkemedel som vanligen används vid behandling av HIV-infektion.

Det finns vissa läkemedel som inte får tas med Invirase/ritonavir (se avsnitt "Ta inte Invirase om du tar något av följande läkemedel" ovan). Det finns även vissa läkemedel för vilka *dosen behöver minskas* för det läkemedlet eller för Invirase eller ritonavir (se avsnitt "Läkemedel som kan interagera med saquinavir eller ritonavir innefattar:" nedan). Fråga din läkare eller apotekspersonal om mer information då Invirase/ritonavir tas tillsammans med andra läkemedel.

Läkemedel som kan interagera med saquinavir och/eller ritonavir innefattar:

- andra HIV-läkemedel som nelfinavir, indinavir, nevirapin, delavirdin, efavirenz, maravirok, kobicistat
- vissa läkemedel som påverkar immunsystemet som ciklosporin, sirolimus (rapamycin), takrolimus
- olika steroider som dexametason, etinylöstradiol, flutikason
- vissa hjärtmediciner som kalciumflödeshämmare, kinidin, digoxin
- läkemedel som används för att sänka blodkolesterolet som statiner
- svampmedel - ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, mikonazol
- epilepsimedel som fenobarbital, fenytoin, karbamazepin
- lugnande medel som midazolam givet som injektion
- vissa antibiotika som kinupristin/dalfopristin, rifabutin, fusidinsyra
- läkemedel för behandling av depression som nefazodon, tricykliska antidepressiva
- blodförtunnande läkemedel - warfarin
- naturmedel som innehåller johannesört eller vitlökskapslar
- vissa läkemedel som behandlar sjukdomar som beror på syran i magen som omeprazol eller övriga protonpumpshämmare

- läkemedel som används för att behandla symtomen av godartad prostataförstoring, som t.ex. alfuzosin
- läkemedel för behandling av astma eller andra lungsjukdomar såsom Kronisk Obstruktiv Lungsjukdom (KOL), som salmeterol
- läkemedel mot gikt, som t.ex. kolkicin
- läkemedel för behandling av högt blodtryck i lungornas artärer (en sjukdom som kallas pulmonär arteriell hypertension), som bosentan.

Därför skall du inte ta Invirase/ritonavir med andra läkemedel utan att rådfråga din läkare.

Om du tar p-piller för att förhindra graviditet ska du använda ett ytterligare eller en annan typ av preventivmedel eftersom ritonavir kan minska effekten av p-piller.

### **Invirase med mat och dryck**

Invirase ska tas tillsammans med ritonavir och tillsammans med mat eller efter måltid.

### **Graviditet och amning**

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel om du är gravid eller om du har för avsikt att bli gravid. Det här läkemedlet skall inte användas under graviditet innan du rådgjort med din läkare.

Du ska inte amma ditt barn om du tar Invirase/ritonavir.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Inga studier har utförts. Däremot har yrsel, trötthet och synnedbättnings rapporterats vid behandling med Invirase. Kör inte bil eller använd maskiner om du upplever dessa symtom.

### **Invirase innehåller laktos**

Varje kapsel innehåller laktos (vattenfri) 63,3 mg. Om du blivit informerad av din läkare att du inte tål vissa sockerarter ska du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

## **3. Hur du tar Invirase**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Invirase finns att få som en 200 mg kapsel eller som en 500 mg filmdragerad tablett (se bipacksedeln för Invirase 500 mg filmdragerade tabletter). Din läkare kommer att förskriva Invirase i kombination med ritonavir (Norvir) och andra HIV- läkemedel.

### **Hur du tar**

- Ta Invirase samtidigt som du tar din ritonavirkapsel (Norvir).
- Ta din Invirasekapsel med eller efter mat.
- Svälj dem hela med vatten.

### **Hur mycket du ska ta**

#### **Normal dos**

- Ta fem 200 mg kapslar Invirase två gånger per dag.
- Ta en 100 mg kapsel ritonavir (Norvir) två gånger per dag.

**Om det här är ditt första läkemedel mot HIV eller om det är första gången du tar ritonavir (Norvir)** så behöver du ta en lägre dos Invirase under den första veckan.

Vecka 1:

- Ta en 500 mg filmdragerad tablett Invirase två gånger per dag (se bipacksedeln för Invirase 500 mg filmdragerade tabletter).
- Ta en 100 mg kapsel ritonavir (Norvir) två gånger per dag.

Vecka 2 och framåt:

- Fortsätt med standarddosen

### **Om du har tagit för stor mängd av Invirase**

Om du har tagit mer än den föreskrivna dosen av Invirase/ritonavir måste du kontakta läkare eller apotekspersonal.

### **Om du har glömt att ta Invirase**

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Om du glömmer att ta en dos, ta den dosen tillsammans med lite mat så fort du kommer ihåg. Fortsätt sedan som förut. Ändra aldrig själv den föreskrivna dosen.

### **Om du slutar att ta Invirase**

Fortsätt att ta detta läkemedel tills din läkare säger till dig att göra något annat.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Under HIV-behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med HIV-läkemedel. Läkaren kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

Vid behandling av HIV-infektion är det inte alltid möjligt att skilja mellan oönskade effekter orsakade av Invirase eller av något av de andra läkemedel du tar samtidigt eller av komplikationer orsakade av infektionen. Av dessa skäl är det väldigt viktigt att du informerar din läkare vid förändring i ditt hälsotillstånd.

De vanligaste biverkningarna (*hos fler än 10 av 100 användare*) av saquinavir taget tillsammans med ritonavir kommer från mag-tarmkanalen, såsom illamående, diarré, trötthet, kräkningar, gaser i magen och magont. Även förändringar i laboratorievärden (t ex blod- eller urinprover) är mycket vanliga.

Andra biverkningar (*hos fler än 1 av 100 men färre än 1 av 10 användare*), som kan uppkomma är: hudutslag, klåda, eksem och torr hud, håravfall och muntorrhet, huvudvärk, perifer neuropati (nervstörningar i fötter och händer som kan ta sig uttryck i form av känslobortfall, krypningar eller en brännande smärta), svaghet, yrsel, problem med sexlusten, smakförändringar, munsår, torra läppar, magbesvär, dålig matsmältning, viktnedgång, förstoppning, ökad aptit, muskelspasmer, och andfåddhet.

Andra mindre vanliga biverkningar (*hos fler än 1 av 1000 men färre än 1 av 100 användare*) innefattar; minskad aptit, synstörningar, inflammation i levern, kramper, allergiska reaktioner, blåsor, sömnlighet, onormal njurfunktion, inflammation i bukspottkörteln, gulfärgad hud eller ögonvitor på grund av leverproblem och Steven's Johnson syndrom (en allvarlig sjukdom med blåsor på huden, ögonen, munnen och genitalierna).

Hos patienter med blödarsjuka typ A och B har det förekommit rapporter om en ökad blödningsbenägenhet vid intag av denna eller annan proteashämmare. Om detta skulle hända dig skall du omgående rådgöra med din läkare.

Det finns rapporter om muskelsmärta, ömhet eller svaghet i musklerna, särskilt vid antiretroviral kombinationsbehandling med proteashämmare och nukleosidanaloger. I sällsynta fall har dessa muskelproblem varit allvarliga (rbdomyolys).

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Invirase ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på burken och kartongen efter Utg. dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är saquinavir. En kapsel Invirase innehåller 228,7 mg saquinavirmesilat motsvarande 200 mg saquinavir.
- Övriga innehållsämnen (hjälpämnena) är laktos (vattenfri) 63,3 mg, mikrokristallin cellulosa, povidon, natriumstärkelseglykollat, talk och magnesiumstearat. Kapselhöljet består av gelatin, svart, röd och gul järnoxid (E172), indigokarmin (E132) och titandioxid (E171), och tryckfärgen innehåller titandioxid (E171), shellak, sojalecitin, polydimetylsiloxan.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Invirase 200 mg hårda kapslar är ljusbruna och gröna. Vardera halvan av kapselhöljet är märkt med texten "ROCHE" och koden "0245". Invirase finns tillgängligt i en bärnstensfärgad glasburk som innehåller 270 kapslar.

### **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

#### **Innehavare av godkännande för försäljning**

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

#### **Tillverkare**

Roche Pharma AG,  
Emil Barell-Strasse 1,  
79639 Grenzach-Wyhlen,  
Tyskland.



För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning.

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**България**

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

**Danmark**

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

**Eesti**

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

**Malta**

(See United Kingdom)

**Nederland**

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

**Norge**

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Österreich**

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης &amp; Σια Λτδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Sverige**

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

**Latvija**

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7 039831

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

**Denna bipacksedel ändrades senast****Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

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

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Invirase 500 mg filmdragerade tabletter** saquinavir

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Invirase är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Invirase
3. Hur du tar Invirase
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Invirase ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Invirase är och vad det används för**

Invirase innehåller den aktiva substansen saquinavir som är ett antiviralt medel. Det tillhör en grupp av läkemedel som kallas proteashämmare och som används för behandling av HIV-1 (humant immunbrist virus) infektioner.

Invirase används för att behandla HIV-infekterade vuxna. Invirase ordinerar i kombination med ritonavir (Norvir) och andra antiretrovirala läkemedel.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Invirase**

**Ta inte Invirase om du har:**

- en allergi mot saquinavir, ritonavir eller mot något av de övriga innehållsämnen (se ”Invirase innehåller laktos” längre ner i det här avsnittet och ”Innehållsdeklaration” i avsnitt 6).
- något hjärtproblem som kan ses på ett elektrokardiogram (EKG, elektrisk registrering av hjärtat) – du kan ha fötts med detta.
- mycket långsam hjärtfrekvens (bradykardi),
- ett svagt hjärta (hjärtsvikt)
- tidigare haft oregelbundna hjärtslag (arytmier)
- obalans i blodets salthalt, speciellt om du har för låg koncentration kalium i blodet (hypokalemi) och för närvarande inte behandlas för detta
- svår leversjukdom som t ex gulsot, hepatit eller leversvikt - med ökad mängd vätska i bukhålan, blir förvirrad eller blöder från matstrupen.

Ta inte Invirase om något av ovanstående stämmer in på dig. Om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonal.

### **Ta inte Invirase om du tar något av följande läkemedel:**

**Något läkemedel som kan förändra din hjärtrytm**, som t ex:

- vissa läkemedel mot HIV- som atazanavir, lopinavir
- vissa hjärtmedicin- amiodaron, bepridil, disopyramid, dofetilid, flekainid, hydrokinidin, ibutilid, lidokain, propafenon, kinidin, sotalol
- vissa läkemedel mot depression- amitriptylin, imipramin, trazodon, maprotilin
- läkemedel för andra svåra psykiska problem som klozapin, haloperidol, mesoridazin, fenotiaziner, sertindol, sultoprid, tioridazin, ziprasidon)
- vissa läkemedel mot infektionssjukdomar som klaritromycin, dapson, erytromycin, halofantrin, pentamidin, sparfloxacin
- vissa starka smärtstillande läkemedel (narkotikaklassade) som alfentanyl, fentanyl, metadon
- läkemedel mot erektionsproblem- sildenafil, vardenafil, tadalafil
- vissa läkemedel som kan användas för flera olika saker: cisaprid, difemanil, mizolastin, kinidin, vinkamin
- vissa läkemedel som används för att förhindra avstötning av nya organ efter en transplantation som takrolimus.

Något av följande andra läkemedel:

- terfenadin och astemizol- används vanligen vid allergiska symtom
- pimozid- för svåra psykiska problem
- ergotaminderivat- mot migränattacker
- triazolam och midazolam (som tas genom munnen) - används för att hjälpa dig att sova eller mot ångest
- rifampicin- för att förebygga eller behandla tuberkulos
- simvastatin och lovastatin- för att sänka kolesterolvärdet i blodet
- quetiapin – används för att behandla schizofreni, bipolär sjukdom och egentlig depression.

Ta inte Invirase tillsammans med något annat läkemedel utan att du först har talat med din läkare. De läkemedel som listas ovan kan ge allvarliga biverkningar om du tar dem tillsammans med Invirase.

Ta inte Invirase om något av ovanstående stämmer in på dig. Om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Invirase.

### **Varningar och försiktighet**

Invirase/ritonavir botar inte din HIV-infektion och du kan fortsätta att utveckla infektioner eller andra sjukdomar förknippade med din HIV-sjukdom. Du bör därför ha fortsatt kontakt med din läkare under tiden du tar Invirase/ritonavir.

Du kan fortfarande överföra HIV-smitta då du tar detta läkemedel, trots att risken minskas vid effektiv antiviral behandling. Diskutera med din läkare nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra. För närvarande finns endast begränsad information tillgänglig om behandling med Invirase/ritonavir hos barn och hos vuxna över 60 år.

### **Onormal hjärtrytm (arytmi):**

Invirase kan ändra hur ditt hjärta slår – detta kan vara allvarligt. Det kan särskilt inträffa om du är kvinna eller äldre.

- Om du tar något läkemedel som sänker kaliumnivåerna i blodet, tala med din läkare innan du tar Invirase.
- **Om du får hjärtklappning eller oregelbunden hjärtrytm under behandlingen bör du omedelbart tala om det för din läkare.** Din läkare kan då vilja göra ett EKG för att kontrollera din hjärtrytm.

### **Andra tillstånd**

Det finns vissa tillstånd som du kanske har, eller har haft, som kräver extra uppsikt före och när Invirase/ritonavir används. Du bör därför informera din läkare om du lider av diarré, eller om du är

allergiker (se avsnitt 4) eller om du inte tål vissa sockerarter (se avsnitt ” Invirase innehåller laktos”) innan du börjar använda detta läkemedel.

Njursjukdom: Rådgör med din läkare om du har eller har haft någon njursjukdom.

Leversjukdom: Rådgör med din läkare om du har eller har haft någon leversjukdom. Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretrovirala läkemedel löper en ökad risk att drabbas av allvarliga leverbiverkningar, vilka kan vara livshotande. Blodprover kan behövas för att kontrollera leverfunktionen.

Infektioner: Hos vissa patienter med framskriden HIV infektion (AIDS) och som tidigare haft opportunistiska infektioner, kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner inträffa kort tid efter att behandlingen mot HIV påbörjats. Dessa symtom beror troligtvis på en förbättring i kroppens immunsvaret, vilken gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kanske har funnits utan några tydliga symtom. Informera din läkare omedelbart om du märker några symtom på infektion, (se avsnitt 4).

Förutom opportunistiska infektioner kan autoimmuna störningar (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) också förekomma efter att du börjar ta läkemedel för att behandla din HIV infektion. Autoimmuna störningar kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjades. Om du märker något symtom på infektion eller andra symtom som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärtklappning, darrhänthet eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.

Benproblem: Vissa patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling kan utveckla en bensjukdom som heter osteonekros (benvävnad dör beroende på förlorad blodtillförsel till benet). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla sjukdomen är: långvarig antiretroviral kombinationsbehandling, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, svår nedsättning av immunförsvaret och högre kroppsmasseindex. Tecken på osteonekros är stelhet i lederna och smärta (särskilt i höft, knä och axlar) och svårighet att röra sig. Tala om för din läkare om du upplever några av dessa symtom.

### **Andra läkemedel och Invirase**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Invirase/ritonavir *kan tas med* ett antal olika läkemedel som vanligen används vid behandling av HIV-infektion.

Det finns vissa läkemedel som inte får tas med Invirase/ritonavir (se avsnitt ”Ta inte Invirase om du tar något av följande läkemedel” ovan ). Det finns även vissa läkemedel för vilka *dosen behöver minskas* för det läkemedlet eller för Invirase eller ritonavir (se avsnitt ”Läkemedel som kan interagera med saquinavir eller ritonavir innefattar:” nedan). Fråga din läkare eller apotekspersonal om mer information då Invirase/ritonavir tas tillsammans med andra läkemedel.

Läkemedel som kan interagera med saquinavir eller ritonavir innefattar:

- andra HIV-läkemedel som nelfinavir, indinavir, nevirapin, delavirdin, efavirenz, maravirok, kobicistat
- vissa läkemedel som påverkar immunsystemet som ciklosporin, sirolimus (rapamycin), takrolimus
- olika steroider - som dexametason, etinylöstradiol, flutikason
- vissa hjärtmediciner - som kalciumflödeshämmare, kinidin, digoxin
- läkemedel som används för att sänka blodkolesterolet – som statiner
- svampmedel - ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, mikonazol
- epilepsimedel – som fenobarbital, fenytoin, karbamazepin
- lugnande medel – som midazolam givet som injektion

- vissa antibiotika - som kinupristin/dalfopristin, rifabutin, fusidinsyra
- läkemedel för behandling av depression – som nefazodon, tricykliska antidepressiva
- blodförtunnande läkemedel - warfarin
- naturmedel som innehåller johannesört eller vitlökskapslar
- vissa läkemedel som behandlar sjukdomar som beror på syran i magen som omeprazol eller övriga protonpumpshämmare
- läkemedel som används för att behandla symtomen av godartad prostataförstoring, som alfuzosin
- läkemedel för behandling av astma eller andra lungsjukdomar såsom Kronisk Obstruktiv Lungsjukdom (KOL), som salmeterol
- läkemedel mot gikt, som kolkicin
- läkemedel för behandling av högt blodtryck i lungornas artärer (en sjukdom som kallas pulmonär arteriell hypertension), som bosentan.

Därför skall du inte ta Invirase/ritonavir med andra läkemedel utan att rådfråga din läkare.

Om du tar p-piller för att förhindra graviditet ska du använda ett ytterligare eller en annan typ av preventivmedel eftersom ritonavir kan minska effekten av p-piller.

### **Invirase med mat och dryck**

Invirase ska tas tillsammans med ritonavir och tillsammans med mat eller efter måltid.

### **Graviditet och amning**

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel om du är gravid eller om du har för avsikt att bli gravid. Det här läkemedlet skall inte användas under graviditet innan du rådgjort med din läkare.

Du ska inte amma ditt barn om du tar Invirase/ritonavir.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Inga studier har utförts. Däremot har yrsel, trötthet och synnedbättnings rapporterats vid behandling med Invirase. Kör inte bil eller använd maskiner om du upplever dessa symtom.

### **Invirase innehåller laktos**

Varje filmdragerad tablett innehåller laktos (monohydrat) 38,5 mg. Om du blivit informerad av din läkare att du inte tål vissa sockerarter ska du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

## **3. Hur du tar Invirase**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Invirase finns att få som en 500 mg filmdragerad tablett eller som en 200 mg kapsel (se bipacksedel för 200 mg kapslar). Din läkare kommer att förskriva Invirase i kombination med ritonavir (Norvir) och andra HIV- läkemedel

### **Hur du tar**

- Ta Invirase samtidigt som du tar din ritonavirkapsel (Norvir).
- Ta din Invirasekapsel med eller efter mat.
- Svälj dem hela med vatten.

### **Hur mycket du ska ta**

#### **Normal dos**

- Ta två 500 mg filmdragerade tabletter Invirase två gånger per dag.
- Ta en 100 mg kapsel ritonavir (Norvir) två gånger per dag.

**Om det här är ditt första läkemedel mot HIV eller om det är första gången du tar ritonavir (Norvir)** så behöver du ta en lägre dos Invirase under den första veckan.

Vecka 1:

- Ta en 500 mg filmdragerad tablett Invirase två gånger per dag.
- Ta en 100 mg kapsel ritonavir (Norvir) två gånger per dag.

Vecka 2 och framåt:

- Fortsätt med standarddosen

### **Om du har tagit för stor mängd av Invirase**

Om du har tagit mer än den föreskrivna dosen av Invirase/ritonavir måste du kontakta läkare eller apotekspersonal.

### **Om du har glömt att ta Invirase**

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Om du glömmet att ta en dos, ta den dosen tillsammans med lite mat så fort du kommer ihåg. Fortsätt sedan som förut. Ändra aldrig själv den föreskrivna dosen.

### **Om du slutar att ta Invirase**

Fortsätt att ta detta läkemedel tills din läkare säger till dig att göra något annat.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Under HIV-behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med HIV-läkemedel. Läkaren kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

Vid behandling av HIV-infektion är det inte alltid möjligt att skilja mellan oönskade effekter orsakade av Invirase eller av något av de andra läkemedel du tar samtidigt eller av komplikationer orsakade av infektionen. Av dessa skäl är det väldigt viktigt att du informerar din läkare vid förändring i ditt hälsotillstånd.

De vanligaste biverkningarna (*hos fler än 10 av 100 användare*) av saquinavir taget tillsammans med ritonavir kommer från mag-tarmkanalen, såsom illamående, diarré, trötthet, kräkningar, gaser i magen och magont. Även förändringar i laboratorievärden (t ex blod- eller urinprover) är mycket vanliga.

Andra biverkningar (*hos fler än 1 av 100 men färre än 1 av 10 användare*), som kan uppkomma är: hudutslag, klåda, eksem och torr hud, håravfall och muntorrhet, huvudvärk, perifer neuropati (nervstörningar i fötter och händer som kan ta sig uttryck i form av känslobortfall, krypningar eller en brännande smärta), svaghet, yrsel, problem med sexlusten, smakförändringar, munsår, torra läppar, vätskeförlust, magbesvär, dålig matsmältning, viktnedgång, förstoppning, ökad aptit, muskelspasmer, och andfåddhet.

Andra mindre vanliga biverkningar (*hos fler än 1 av 1000 men färre än 1 av 100 användare*) innefattar; minskad aptit, synstörningar, inflammation i levern, kramper, allergiska reaktioner, blåsor, sömnhet, onormal njurfunktion, inflammation i bukspottkörteln, guldfärgad hud eller ögonvitor på grund av leverproblem och Steven's Johnson syndrom (en allvarlig sjukdom med blåsor på huden, ögonen, munnen och genitalierna).

Hos patienter med blödarsjuka typ A och B har det förekommit rapporter om en ökad blödningsbenägenhet vid intag av denna eller annan proteashämmare. Om detta skulle hända dig skall du omgående rådgöra med din läkare.

Det finns rapporter om muskelsmärta, ömhet eller svaghet i musklerna, särskilt vid antiretroviral kombinationsbehandling med proteashämmare och nukleosidanaloger. I sällsynta fall har dessa muskelproblem varit allvarliga (rabdomyolys).

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Invirase ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på burken och kartongen efter Utg. dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är saquinavir. En filmdragerad tablett Invirase innehåller 500 mg saquinavir som saquinavirmesilat.
- Övriga innehållsämnen (hjälpämnen) är mikrokristallin cellulosa, kroskaramellosnatrium, povidon, laktos (monohydrat) 38,5 mg, magnesiumstearat, hypromellos, titandioxid (E171), talk, glyceroltriacetat, gul och röd järnoxid (E172).

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Invirase 500 mg filmdragerade tabletter är ljusorange till gråaktig eller brunorange filmdragerade tabletter med oval form med markeringen "SQV 500" på den ena sidan och "ROCHE" på den andra sidan. En plastburk (HDPE) innehåller 120 tabletter.

### **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

#### **Innehavare av godkännande för försäljning**

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



**Tillverkare**

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Tyskland

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning.

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

**Danmark**

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

**Malta**

(See United Kingdom)

**Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

**Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 – 6 7 039831

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.