

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

INVIRASE 500 mg filmovertrukne tabletter.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En Invirase filmovertrukken tablet indeholder 500 mg saquinavir som saquinavirmesilat.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Vandfrit lactose: 38,5 mg.

Hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter.

Lyseorange til grålig- eller brunligorange filmovertrukne, ovale, cylindriske, bikonvekse tabletter mærket ”SQV 500” på den ene side og ”ROCHE” på den anden side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Invirase er indiceret til behandling af hiv-1-inficerede voksne patienter. Invirase må kun gives i kombination med ritonavir og andre antiretrovirale lægemidler (se pkt. 4.2).

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

Behandling med Invirase bør påbegyndes af en læge med erfaring i behandling af hiv-infektion.

#### *I kombination med ritonavir*

Den anbefalede dosis af Invirase er 1.000 mg (2 x 500 mg filmovertrukne tabletter) 2 gange daglig sammen med 100 mg ritonavir 2 gange daglig i kombination med andre antiretrovirale stoffer. For behandlingsnaive patienter, som skal påbegynde behandling med Invirase/ritonavir, er den anbefalede startdosis af Invirase 500 mg (1 x 500 mg filmovertrukken tablet) 2 gange daglig med 100 mg ritonavir 2 gange daglig i kombination med andre antiretrovirale stoffer i de første 7 dage af behandlingen. Efter 7 dage er den anbefalede dosis af Invirase 1.000 mg 2 gange daglig med 100 mg ritonavir 2 gange daglig i kombination med andre antiretrovirale stoffer. Patienter, som uden udvaskningsperiode skifter umiddelbart fra behandling med en anden proteasehæmmer sammen med ritonavir eller skifter fra et behandlingsregime baseret på non-nukleosid revers transskriptasehæmmere, bortset fra rilpivirin (se pkt. 4.5), bør dog påbegynde og fortsætte med Invirase ved standarddosering på 1.000 mg 2 gange daglig sammen med 100 mg ritonavir 2 gange daglig.

#### ***Nedsat nyrefunktion***

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Der bør udvises forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

#### ***Nedsat leverfunktion***

Dosisjustering er ikke nødvendig hos hiv-inficerede patienter med let nedsat leverfunktion. Baseret på begrænsede data synes dosisjustering ikke at være påkrævet hos patienter med moderat nedsat leverfunktion. Tæt monitorering af sikkerhed (herunder tegn på hjertearytmi) og virologisk respons

anbefales på grund af øget variabilitet i eksponeringen hos denne population. Invirase/ritonavir er kontraindiceret til patienter med dekompenaseret nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.4).

### ***Pædiatrisk population***

Sikkerheden og virkningen af ritonavirboostet saquinavir hos hiv-inficerede børn under 2 år er ikke klarlagt. Det har ikke været muligt at fastsætte dosisbefalinger for pædiatriske patienter  $\geq 2$  år, som både er vist at være effektive, og som er under de fastsatte grænser for, hvornår forlængelse af QT- og PR-intervallet er uden betydning.

### ***Voksne over 60 år***

Erfaring med Invirase til behandling af voksne over 60 år er begrænset.

### **Administration**

De filmovertrukne Inviraset-tabletter skal synkes hele og tages samtidig med ritonavir og sammen med eller efter fødeindtagelse (se pkt. 5.2).

## **4.3 Kontraindikationer**

Invirase er kontraindiceret hos patienter med:

- overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- dekompenaseret leversygdom (se pkt. 4.4)
- **medfødt eller dokumenteret erhvervet QT-forlængelse**
- **elektrolytforstyrrelser, især ukorrigeret hypokaliæmi**
- **klinisk relevant bradykardi**
- **klinisk relevant hjerteinsufficiens med nedsat ejeaktionsfraktion fra venstre ventrikel**
- **symptomatiske arytmier i anamnesen**
- samtidig behandling med et af følgende lægemidler, som kan interferere og resultere i potentielt livstruende bivirkninger (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.8):
  - **lægemidler, som forlænger QT- og/eller PR-intervallet (se pkt. 4.4 og 4.5)**
  - oralt administreret midazolam (se pkt. 4.5 om forsigtighed ved parenteralt administreret midazolam), triazolam (risiko for forlænget eller øget sedation, respirationsdepression)
  - simvastatin, lovastatin (øget risiko for myopati herunder rhabdomyolyse)
  - sekale alkaloider (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og methylegonovin) (risiko for akut sekale-toksicitet)
  - rifampicin (risiko for alvorlig hepatocellulær toksicitet) (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.8).
  - quetiapin (risiko for koma, se pkt. 4.5)
  - lurasidon (risiko for alvorlige og/eller livstruende reaktioner, se pkt. 4.5)

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

**Overvejelser i forbindelse med initiering af Invirasebehandling:** Invirase bør ikke gives som eneste proteasehæmmer. Invirase bør kun gives i kombination med ritonavir (se pkt. 4.2). Det anbefales ikke at bruge Invirase i kombination med cobicistat, da doseringsanbefalinger for denne kombination ikke er fastslået.

Patienterne bør informeres om, at saquinavir ikke kurerer hiv-infektion og at de fortsat kan pådrage sig sygdomme, som kan forekomme i forbindelse med fremskreden hiv-infektion, inklusiv opportunistiske infektioner. Selvom effektiv viral suppression med antiretroviral behandling er vist at nedsætte risikoen for seksuel overførsel væsentligt, kan en residual risiko ikke udelukkes. Der bør træffes foranstaltninger med henblik på at forebygge overførsel i overensstemmelse med nationale retningslinjer.

Patienterne bør også rådgives om, at de kan få bivirkninger i forbindelse med samtidigt administrerede lægemidler.

### ***Kardiale lednings- og repolariseringsabnormiteter:***

Der er observeret dosisafhængige forlængelser af QT- og PR-intervaller hos raske frivillige, som fik ritonavirboostet Invirase (se pkt. 5.1). **Samtidig anvendelse af ritonavirboostet Invirase og andre lægemidler, som forlænger QT- og/eller PR-intervallet, er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).**

Da QT- og PR-forlængelsen øges med stigende koncentrationer af saquinavir, bør den anbefalede dosis af ritonavirboostet Invirase ikke overskrides. Ritonavirboostet Invirase i en dosis på 2000 mg 1 gang daglig med 100 mg ritonavir 1 gang daglig er ikke blevet undersøgt med henblik på risikoen for QT-forlængelse og anbefales ikke. Der bør udvises forsigtighed ved anvendelse af andre lægemidler, som er kendt for at øge plasmakoncentrationen af ritonavirboostet Invirase.

Kvinder og ældre patienter kan være mere følsomme for lægemiddelrelaterede virkninger på QT- og/eller PR-intervallet.

### **• Klinisk håndtering**

Det bør overvejes at udføre *baseline*- og opfølgings-elektrokardiogram efter initiering af behandling, f.eks. hos patienter, som samtidigt er i behandling med lægemidler kendt for at øge eksponeringen af saquinavir (se pkt. 4.5). Hvis der forekommer tegn eller symptomer, som tyder på hjertearytmier, bør ekg-monitorering udføres løbende. Ritonavirboostet Invirase bør seponeres, hvis der påvises arytmier, eller hvis der forekommer forlængelse i QT- eller PR-intervallet.

### **Patienter, som starter behandling med ritonavirboostet Invirase:**

- Før opstart af behandling skal der tages et ekg på alle patienter: Patienter med et QT-interval > 450 ms bør ikke behandles med ritonavirboostet Invirase. For patienter med et QT-interval < 450 ms anbefales det at tage et opfølgende ekg, når behandlingen er påbegyndt.
- For behandlingsnaive patienter med et *baseline*-QT-interval < 450 ms, der påbegynder behandling med Invirase/ritonavir 500 mg/100 mg 2 gange daglig i de første 7 dage, efterfulgt af Invirase/ritonavir 1.000 mg/100 mg 2 gange daglig, anbefales det at tage et opfølgende ekg efter ca. 10 dages behandling.
- Patienter, der efterfølgende viser forlængelse af QT-intervallet til > 480 ms eller en forlængelse i forhold til før behandling på > 20 ms, skal stoppe behandlingen med ritonavirboostet Invirase.

### **Patienter, som er stabile i behandling med ritonavirboostet Invirase, og samtidig behøver behandling med lægemidler, som potentielt øger eksponeringen af saquinavir, eller patienter, der får medicin, som potentielt øger eksponeringen af saquinavir, og samtidig behøver behandling med ritonavir-boostet Invirase, hvor ingen alternativ behandling er tilgængelig, og fordelene opvejer risiciene:**

- Et ekg skal tages før start af samtidig behandling: Patienter med et QT-interval > 450 ms bør ikke starte den samtidige behandling (se pkt. 4.5)
- For patienter med *baseline* QT-interval < 450 ms bør der tages et opfølgende ekg under behandlingen. For patienter, der efterfølgende viser forlængelse af QT-intervallet til > 480 ms eller en forlængelse på >20 ms efter start af samtidig behandling, må lægen efter bedste kliniske dømmekraft afgøre, om enten behandlingen med ritonavirboostet Invirase eller det andet lægemiddel skal ophøre eller om begge skal ophøre.

### **• Vigtig patientinformation:**

*Den ordinerende læge skal sikre sig, at patienten er fuldt informeret om følgende information omkring kardiale lednings- og repolariseringsabnormiteter:*

- Patienter, som begynder behandling med ritonavirboostet Invirase, skal advares om den arytmogene risiko forbundet med QT- og PR-forlængelse og skal informeres om at rapportere ethvert tegn eller symptom på mistænkt hjertearytmi (f.eks. palpitationer, synkope, præsynkope) til deres læge.
- Lægen skal forhøre sig om ethvert tilfælde af pludselig død i en ung alder i familieranemnesen, da dette kan være tegn på medfødt QT-forlængelse.

- Patienterne skal informeres om vigtigheden af ikke at overskride den anbefalede dosering.
- Enhver patient (eller patientens plejer) skal mindes om at læse indlægssedlen, som findes i pakken med Invirase.

**Leversygdom:** Sikkerheden og effekten af saquinavir/ritonavir er ikke blevet undersøgt hos patienter med betydende, underliggende leversygdom. Derfor bør saquinavir/ritonavir anvendes med forsigtighed til denne gruppe af patienter. Invirase/ritonavir er kontraindiceret til patienter med dekomenseret leversygdom (se pkt. 4.3). Patienter med kronisk hepatitis B eller C, og som bliver behandlet med antiretroviral kombinationsterapi, har en øget risiko for alvorlige og potentielt fatale leverskader. Ved samtidig behandling med antiretroviral behandling for hepatitis B eller C, henvises også til produktresuméerne for disse produkter.

Patienter med allerede kendt leverdysfunktion, inklusiv kronisk aktiv hepatitis har en øget risiko for leverfunktionsabnormaliteter ved antiretroviral kombinationsterapi og bør monitoreres i henhold til standard praksis. Hvis det kan påvises at leversygdommen forværres, bør afbrydelse eller stop af behandlingen overvejes.

Baseret på begrænset data er dosisjustering ikke nødvendig hos hiv-inficerede patienter med moderat nedsat leverfunktionen. Tæt monitorering af sikkerhed (herunder tegn på hjertearytmi) og virologisk respons anbefales på grund af øget variabilitet i eksponeringen hos denne population (se pkt. 4.2 og 5.2). Der er rapporteret om forværring af kronisk leverdysfunktion herunder portal hypertension hos patienter med underliggende hepatitis B eller C, cirrose og andre underliggende leverabnormaliteter.

**Nedsat nyrefunktion:** Renal clearance er kun en mindre udskillelsesvej. Den primære metabolisme og udskillelse af saquinavir finder sted i leveren. Derfor er initial dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion. Der findes imidlertid ingen data fra patienter med svært nedsat nyrefunktion. Derfor bør der udvises forsigtighed når saquinavir/ritonavir anvendes til denne patientpopulation.

**Patienter med kronisk diarré eller malabsorption:** Der findes ingen henholdsvis kun begrænset information om sikkerhed og effekt hos patienter med kronisk diarré eller malabsorption, der behandles med boostet saquinavir henholdsvis ikke-boostet saquinavir. Det vides ikke om behandling af patienter med disse tilstande vil medføre subterapeutiske saquinavirkoncentrationer.

**Pædiatrisk population:** Sikkerheden og virkningen af ritonavirboostet saquinavir hos hiv-inficerede børn under 2 år er ikke klarlagt. Det har ikke været muligt at fastsætte dosisbefalinger for pædiatriske patienter  $\geq 2$  år, som både er vist at være effektive og som er under de fastsatte grænser for, hvornår forlængelse af QT- og PR-intervallet er uden betydning. Derfor anbefales brug hos denne population ikke.

**Voksne over 60 år:** Erfaring med Invirase hos voksne over 60 år er begrænset. Ældre patienter kan være mere følsomme for lægemiddelinducerede påvirkninger af QT- og/eller PR-intervallet.

**Laktoseintolerans:** Invirase 500 mg filmovertrukne tabletter indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af arvelig lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

**Patienter med hæmofili:** Hos patienter med hæmofili A og B har der været flere meddelelser om spontan eller øget blødningstendens med spontane hudblødninger og ledblødninger under behandling med proteasehæmmere. Hos nogle patienter blev der givet yderligere faktor VIII. I flere end halvdelen af de meddelte tilfælde fortsattes behandlingen med proteasehæmmere eller behandlingen blev genoptaget, hvis behandlingen var seponeret. Det er ikke klart dokumenteret, at der er en kausal sammenhæng mellem behandling med proteasehæmmere og de ovenfor beskrevne episoder. Patienter med hæmofili bør derfor gøres opmærksom på muligheden for øget blødningstendens.

**Vægt og metaboliske param eter:** Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

**Osteonekrose:** Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos patienter, der har fremskreden hiv-sygdom og/eller hos patienter som befinder sig i langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere Body Mass Index (BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær bør rådes til at søge læge.

**Immunreaktiveringssyndrom:** Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mycobakterielle infektioner og *pneumocystis carinii* pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov.

Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret at forekomme i forbindelse med immunreakivering. Tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling.

**Interaktioner med CYP3A4:** Saquinavir kan interagere og ændre farmakokinetikken af andre lægemidler, der er substrater for CYP3A4 og/eller P-gp, og der skal udvises forsigtighed ved samtidig anvendelse. Omvendt kan andre lægemidler, der inducerer CYP3A4, reducere plasma koncentrationen af saquinavir og monitorering af plasmaniveauer af saquinavir kan være indiceret. Se pkt. 4.5, tabel 1 for de lægemidler, der er kendt for, og/eller som har potentiale for, at interagere med saquinavir, , samt specifikke anbefalinger.

**Interaktion med ritonavir:** De anbefalede doser af Invirase og ritonavir er 1.000/100 mg 2 gange daglig. Det er vist, at højere ritonavirdoser ledsages af flere bivirkninger. Samtidig administration af saquinavir og ritonavir har medført svære bivirkninger, hovedsagelig diabetisk ketoacidose og leverpåvirkninger, især hos patienter med præeksisterende leverlidelse.

**Interaktion med tipranavir:** Samtidig anvendelse af boostet saquinavir og boostet tipranavir, begge i kombination med lavdosis ritonavir i et således dobbeltboostet regime, resulterer i et betydeligt fald i saquinavirplasmakoncentrationen (se pkt. 4.5). Derfor anbefales det ikke at anvende en kombination af saquinavir og tipranavir begge boostet med lavdosis ritonavir.

**Interaktion med HMG-CoA-reduktasehæmmere:** Der skal udvises forsigtighed hvis Invirase/ritonavir anvendes samtidig med atorvastatin, som i mindre udstrækning metaboliseres af CYP3A4, og det bør overvejes at reducere dosis af atorvastatin. Hvis behandling med HMG-CoA-reduktasehæmmere er indiceret, anbefales pravastatin eller fluvastatin under nøje observation (se pkt. 4.5).

**Orale kontræceptiva:** Da koncentrationen af ethinylestradiol kan falde hvis det administreres sammen med Invirase/ritonavir, bør der anvendes andre eller ekstra præventionsmidler hvis der samtidigt gives østrogenbaserede orale kontræceptiva (se pkt. 4.5).

**Glukokortikoider:** Samtidig brug af boostet saquinavir og fluticason eller andre glukokortikoider, som metaboliseres af CYP3A4, anbefales ikke, med mindre de potentielle fordele ved behandlingen opvejer risikoen for systemiske bivirkninger forårsaget af kortikosteroider, herunder Cushings syndrom og binyrebarksuppression (se pkt. 4.5).

**Interaktion med efavirenz:** Det har vist sig, at kombinationen af saquinavir og ritonavir med efavirenz er forbundet med en øget risiko for levertoksicitet. Leverfunktionen bør overvåges, når saquinavir og ritonavir administreres sammen med efavirenz. Der er ikke set klinisk betydende ændringer i hverken saquinavir- eller efavirenz-koncentrationerne i studier med raske frivillige eller hiv-inficerede patienter (se pkt. 4.5).

#### 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

De fleste lægemiddelinteraktionsstudier med saquinavir er udført med ikke-boostet Invirase eller ikke-boostet saquinavir bløde kapsler. Et begrænset antal studier er udført med ritonavirboostet Invirase eller ritonavirboostet saquinavir bløde kapsler.

Observationerne fra lægemiddelinteraktionsstudierne med ikke-boostet saquinavir er ikke repræsentative for de virkninger som ses med saquinavir/ritonavir-behandling. Desuden er de resultater som ses med saquinavir bløde kapsler ikke prædiktive for størrelsesordenen af disse interaktioner med Invirase/ritonavir.

Saquinavirs metabolisme medieres af cytokrom P450, med det specifikke isoenzym, CYP3A4, som ansvarlig for 90 % af den hepatiske metabolisme. Derudover er det i *in vitro* studier vist at saquinavir er et substrat og en inhibitor for P-glycoprotein (P-gp). Derfor kan lægemidler, som enten benytter den samme metaboliseringsvej eller som modificerer aktiviteten af CYP3A4 og/eller af P-gp (se ”*Andre potentielle interaktioner*”), måske modificere saquinavirs farmakokinetik. På tilsvarende måde kan saquinavir måske også modificere farmakokinetikken af andre lægemidler som er substrater for CYP3A4 eller P-gp.

Ritonavir kan påvirke farmakokinetikken af andre lægemidler fordi det er en potent hæmmer af CYP3A4 og P-gp. Hvis saquinavir derfor gives sammen med ritonavir, skal de potentielle virkninger af ritonavir på andre lægemidler tages i betragtning (se produktresuméet for Norvir).

Baseret på forekomsten af dosisafhængig forlængelse af QT- og PR-intervallet hos raske frivillige, som får Invirase/ritonavir (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1), kan der forekomme additive virkninger på forlængelse af QT- og PR-intervallet. Derfor er samtidig anvendelse af ritonavirboostet Invirase og andre lægemidler, som forlænger QT- og/eller PR-intervallet, kontraindiceret. Kombination af Invirase/ritonavir med lægemidler kendt for at øge eksponeringen af saquinavir anbefales ikke og bør undgås, hvis der findes alternative behandlingsmuligheder. Hvis samtidig brug anses for at være nødvendig, fordi den potentielle fordel for patienten opvejer risikoen, er særlig forsigtighed påkrævet (se pkt. 4.4, for information om de enkelte lægemidler, se tabel 1).

Tabel 1: Interaktioner og dosisanbefalinger med andre lægemidler

Lægemidler opdelt efter terapeutisk område (dosering af Invirase anvendt i studie)	Interaktion	Anbefalinger vedrørende co-administration
<b><i>Antiretrovirale stoffer</i></b>		
<b><i>Nukleosid reverse transkriptasehæmmere (NRTIs)</i></b>		
- Zalcitabin og/eller zidovudin	- Der er ikke udført farmakokinetiske interaktionsstudier. - Brug af ikke-boostet saquinavir med zalcitabin og/eller zidovudin er blevet undersøgt hos voksne. Absorption, fordeling og elimination af hvert af disse lægemidler er uændret når de bruges samtidig. - Interaktion med zalcitabin er usandsynlig, da dette lægemiddel har andre metaboliserings- og udskillelsesveje. Når zidovudin (200 mg hver 8. time) blev kombineret med ritonavir (300 mg hver 6. time), blev der rapporteret om et 25 % fald i zidovudins AUC. Ritonavirs farmakokinetik blev ikke påvirket.	- Dosisjustering ikke nødvendig.
Didanosin 400 mg enkeltdosis (saquinavir/ritonavir 1.600/100 mg 1 gang daglig)	Saquinavir AUC ↓ 30 % Saquinavir C <sub>max</sub> ↓ 25 % Saquinavir C <sub>min</sub> ↔	Dosisjustering ikke nødvendig.
Tenofovirdisoproxil fumarat 300 mg 1 gang daglig (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg 2 gange daglig)	Saquinavir AUC ↓ 1 % Saquinavir C <sub>max</sub> ↓ 7 % Saquinavir C <sub>min</sub> ↔	Dosisjustering ikke nødvendig.
<b><i>Non-nukleosid reverse transkriptasehæmmere (NNRTIs)</i></b>		
- Delavirdin (saquinavir/ritonavir)	- Interaktion med Invirase/ritonavir er ikke undersøgt.	
- Delavirdin (ikke-boostet saquinavir)	- Saquinavir AUC ↑ 348 %. For anvendelsen af denne kombination er der begrænsede sikkerhedsdata og ingen effektdata tilgængelige. I et lille, præliminært studie forekom der stigninger i hepatocellulært enzym hos 13 % af patienterne i de første mange uger af kombinationsbehandlingen med delavirdin og saquinavir (6 % grad 3 eller 4).	- Hepatocellulære ændringer skal kontrolleres hyppigt hvis denne kombination anvendes.



Lægemidler opdelt efter terapeutisk område (dosering af Invirase anvendt i studie)	Interaktion	Anbefalinger vedrørende co-administration
Efavirenz 600 mg 1 gang daglig (saquinavir/ritonavir 1.600/200 mg 1 gang daglig <i>eller</i> saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg 2 gange daglig <i>eller</i> saquinavir/ritonavir 1.200/100 mg 1 gang daglig)	Saquinavir ↔ Efavirenz ↔	Dosisjustering ikke nødvendig. Leverfunktionen skal monitoreres (se pkt. 4.4).
Rilpivirin		Direkte skift fra en rilpivirin-holdig behandling til Invirase/ritonavir, ligesom samtidig behandling med disse stoffer er kontraindiceret på grund af risikoen for livstruende hjertearytmi (se pkt. 4.3 og 4.4).
- Nevirapin (saquinavir/ritonavir)	- Interaktion med Invirase/ritonavir er ikke undersøgt.	
- Nevirapin (ikke-boostet saquinavir)	- Saquinavir AUC ↓ 24 % Nevirapin AUC ↔	- Dosisjustering ikke nødvendig.
<b>Hiv-proteasehæmmere (PI'er)</b>		
Atazanavir 300 mg 1 gang daglig (saquinavir/ritonavir 1.600/100 mg 1 gang daglig)	Saquinavir AUC ↑ 60 % Saquinavir C <sub>max</sub> ↑ 42 % Ritonavir AUC ↑ 41 % Ritonavir C <sub>max</sub> ↑ 34 % Atazanavir ↔ Der er ingen tilgængelige kliniske data med kombinationen af saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg 2 gange daglig og atazanavir.	Kontraindiceret i kombination med Invirase/ritonavir på grund af risikoen for livstruende hjertearytmi (se pkt. 4.3 og 4.4).
Fosamprenavir 700 mg 2 gange daglig (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg 2 gange daglig)	Saquinavir AUC ↓ 15 % Saquinavir C <sub>max</sub> ↓ 9 % Saquinavir C <sub>min</sub> ↓ 24 % (forblev over den terapeutiske tærskel for effektiv behandling)	Dosisjustering ikke nødvendig for Invirase/ritonavir.
- Indinavir (saquinavir/ritonavir)	- Administration af lav dosis ritonavir øger koncentrationen af indinavir.	Øgede koncentrationer af indinavir kan resultere i nephrolithiasis.
- Indinavir 800 mg 3 gange daglig (saquinavir 600-1.200 mg enkeltdosis)	- Saquinavir AUC ↑ 4,6-7,2 gange Indinavir ↔ Der foreligger ingen sikkerheds- og effektdata om anvendelsen af denne kombination. Hensigtsmæssige doser af kombinationen er ikke fastsat.	

Lægemidler opdelt efter terapeutisk område (dosering af Invirase anvendt i studie)	Interaktion	Anbefalinger vedrørende co-administration
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 gange daglig (saquinavir 1.000 mg 2 gange daglig i kombination med 2 eller 3 NRTIs)	Saquinavir ↔ Ritonavir ↓ (effekten som booster var uændret). Lopinavir ↔ (baseret på historisk sammenligning med ikke-boosteret lopinavir)	Kontraindiceret i kombination med Invirase/ritonavir på grund af risikoen for livstruende hjertearytmi (se pkt. 4.3 og 4.4).
- Nelfinavir 1.250 mg 2 gange daglig (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg 2 gange daglig)	- Saquinavir AUC ↑ 13 % (90 % konfidensinterval: 27↓ -74↑) Saquinavir C <sub>max</sub> ↑ 9 % (90 % konfidensinterval: 27↓ -61↑) Nelfinavir AUC ↓ 6 % (90 % konfidensinterval: 28↓ -22↑) Nelfinavir C <sub>max</sub> ↓ 5 % (90 % konfidensinterval: 23↓ -16↑)	Kombinationen anbefales ikke
Ritonavir 100 mg 2 gange daglig (saquinavir 1.000 mg 2 gange daglig)	Saquinavir ↑ Ritonavir ↔ Hos hiv-inficerede patienter forårsagede Invirase eller saquinavir bløde kapsler i kombination med ritonavir i doser på 1.000/100 mg 2 gange daglig en systemisk belastning af saquinavir i en periode på 24 timer svarende til eller større end hvad der opnås med saquinavir bløde kapsler 1.200 mg 3 gange daglig (se pkt. 5.2).	Dette er den godkendte kombinationsbehandling. Der anbefales ingen dosisjustering.
Tipranavir/ritonavir (saquinavir/ritonavir)	Saquinavir C <sub>min</sub> ↓ 78 % Dobbeltboostet kombinationsbehandling med proteasehæmmer hos multibehandlede hiv-positive voksne.	Administration af tripranavir + lavdosis ritonavir, samtidig med saquinavir/ritonavir anbefales ikke. Hvis denne kombination anses for nødvendig, opfordres der kraftigt til, at saquinavir-plasmakonzentrationen monitoreres (se pkt. 4.4).
<b>Hiv-fusionshæmmer</b>		
Enfuvirtid (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg 2 gange daglig)	Saquinavir ↔ Enfuvirtid ↔ Der er ikke set klinisk signifikant interaktion.	Dosisjustering ikke nødvendig
<b>Hiv-CCR5-antagonist</b>		
Maraviroc 100 mg 2 gange daglig (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg 2 gange daglig)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> ↑ 8,77 Maraviroc C <sub>max</sub> ↑ 3,78 Saquinavir/ritonavir-konzentrationer er ikke målt. Der forventes ingen påvirkning.	Dosisjustering ikke nødvendig for saquinavir/ritonavir. Maraviroc-dosis bør nedsættes til 150 mg 2 gange daglig under monitorering.

<b>Lægemidler opdelt efter terapeutisk område (dosering af Invirase anvendt i studie)</b>	<b>Interaktion</b>	<b>Anbefalinger vedrørende co-administration</b>
<b><i>Lægemidler indeholdende cobicistat</i></b>		
Cobicistat	Interaktion med Invirase/ritonavir er ikke undersøgt. Cobicistat er ikke anbefalet i kombination med behandlinger indeholdende ritonavir på grund af lignende virkninger af cobicistat og ritonavir på CYP3A.	Det er ikke anbefalet at administrere Invirase/ritonavir sammen med produkter indeholdende cobicistat (se pkt. 4.4).
<b><i>Andre lægemidler</i></b>		
<b><i>Alfa-1-receptorantagonister</i></b>		
Alfuzosin	Samtidig brug af alfuzosin og saquinavir/ritonavir forventes at øge plasmakoncentrationen af alfuzosin.	Kontraindiceret i kombination med Invirase/ritonavir på grund af potentiel stigning i koncentrationen af alfuzosin, hvilket kan føre til hypotension og potentielt livstruende hjerterytmie.
<b><i>Antiarytmika</i></b>		
Bepriidil Lidocain (systemisk) Kinidin Hydrokinidin (saquinavir/ritonavir)	Koncentrationen af bepriidil, systemisk lidocain kinidin eller hydrokinidin kan være øget ved co-administration med Invirase/ritonavir.	Kontraindiceret i kombination med Invirase/ritonavir på grund af risikoen for livstruende hjerterytmie (se pkt. 4.3 og 4.4).
Amiodaron flecainid propafenon (saquinavir/ritonavir)	Koncentrationer af amiodaron, flecainid eller propafenon kan være øget ved co-administration med Invirase/ritonavir.	Kontraindiceret i kombination med saquinavir/ritonavir på grund af den livstruende hjerterytmie (se pkt. 4.3).
Dofetilid (saquinavir/ritonavir)	Selvom der ikke er udført specifikke studier, kan samtidig administration af Invirase/ritonavir og lægemidler, som hovedsageligt metaboliseres af CYP3A4, muligvis medføre stigning i plasmakoncentrationen af disse lægemidler.	Kontraindiceret i kombination med Invirase/ritonavir på grund af risikoen for livstruende hjerterytmie (se pkt. 4.3 og 4.4).
Ibutilid Sotalol (saquinavir/ritonavir)		Kontraindiceret i kombination med Invirase/ritonavir på grund af risikoen for livstruende hjerterytmie (se pkt. 4.3 og 4.4).
<b><i>Antikoagulantia</i></b>		
Warfarin (saquinavir/ritonavir)	Warfinkoncentrationen kan blive påvirket ved administration sammen med Invirase/ritonavir.	Der anbefales monitorering af INR (international normaliseret ratio).

Lægemidler opdelt efter terapeutisk område (dosering af Invirase anvendt i studie)	Interaktion	Anbefalinger vedrørende co-administration
<b>Antikonvulsiva</b>		
- Carbamazepin Phenobarbital Phenytoin (saquinavir/ritonavir)	- Interaktion med Invirase/ritonavir er ikke undersøgt. Disse lægemidler inducerer CYP3A4 og kan derfor nedsætte koncentrationen af saquinavir.	Forsigtighed ved brug.  Monitorering af saquinavir plasmakoncentrationen anbefales (se pkt. 4.4).
<b>Antidepressiva</b>		
Tricykliske antidepressiva (f.eks. amitriptylin, imipramin, clomipramin) (saquinavir/ritonavir)	Invirase/ritonavir kan øge koncentrationen af tricykliske antidepressiva.	Kontraindiceret i kombination med Invirase/ritonavir på grund af risikoen for livstruende hjerterytmie (se pkt. 4.3 og 4.4).
Maprotilin	Maprotilins metabolisme synes at involvere CYP2D6 og CYP1A2. Associeret med en forlængelse af QTc intervallet.	Kontraindiceret i kombination med Invirase/ritonavir på grund af risiko for livstruende hjerterytmie (se pkt. 4.3 og 4.4).
- Nefazodon (saquinavir/ritonavir)	- Interaktion med saquinavir/ritonavir er ikke undersøgt. - Nefazodon hæmmer CYP3A4. Koncentrationen af saquinavir kan øges.	Kombinationen kan ikke anbefales. Forsigtighed ved kombination på grund af risiko for hjerterytmie. Det anbefales at monitorere for saquinavir-toksicitet (se pkt. 4.4).
Trazodon (saquinavir/ritonavir)	Plasmakoncentrationen af trazodon kan stige. Bivirkninger som kvalme, svimmelhed, hypotension og besvimelse er observeret efter co-administration af trazodon og ritonavir.	Kontraindiceret i kombination med Invirase/ritonavir på grund af risikoen for livstruende hjerterytmie (se pkt. 4.3 og 4.4).
<b>Midler mod urinsyreigt</b>		
Colchicin	Samtidig brug af colchicin og saquinavir/ritonavir forventes at øge plasmakoncentrationen af colchicin på grund af proteasehæmmerens hæmning af P-gp og/eller CYP3A4.	Det anbefales ikke at anvende colchicin samtidig med saquinavir/ritonavir på grund af mulig colchicin-relateret toksicitet (neuromuskulære bivirkninger, herunder rhabdomyolyse), især ikke ved nedsat nyre- eller leverfunktion (se pkt. 4.4)
<b>Antihistaminer</b>		
Terfenadin Astemizol (saquinavir/ritonavir)	Terfenadin AUC ↑, ledsaget af en forlængelse af QTc-intervaller. En tilsvarende interaktion er sandsynlig for astemizol.	Kontraindiceret i kombination med Invirase/ritonavir på grund af risiko for livstruende hjerterytmie (se pkt. 4.3 og 4.4).

Lægemidler opdelt efter terapeutisk område (dosering af Invirase anvendt i studie)	Interaktion	Anbefalinger vedrørende co-administration
Mizolastin (saquinavir/ritonavir)		Kontraindiceret i kombination med Invirase/ritonavir på grund af risikoen for livstruende hjerterytmie (se pkt. 4.3 og 4.4).
<b>Anti-infektiva</b>		
- Clarithromycin (saquinavir/ritonavir)	- Interaktion med Invirase/ritonavir er ikke undersøgt. - Clarithromycin er et CYP3A4-substrat og er associeret med QT-forlængelse.	Kontraindiceret i kombination med Invirase/ritonavir på grund af risiko for livstruende hjerterytmie (se pkt. 4.3 og 4.4).
- Clarithromycin 500 mg 2 gange daglig (ikke-boostet saquinavir 1.200 mg 3 gange daglig)	- Saquinavir AUC ↑ 177 % Saquinavir C <sub>max</sub> ↑ 187 % Clarithromycin AUC ↑ 40 % Clarithromycin C <sub>max</sub> ↑ 40 %.	- Kontraindiceret i kombination med Invirase/ritonavir på grund af risikoen for livstruende hjerterytmie (se pkt. 4.3 og 4.4).
- Erythromycin (saquinavir/ritonavir)	- Interaktion med Invirase/ritonavir er ikke undersøgt. - Erythromycin er et CYP3A4-substrat og er associeret med QT-forlængelse.	Kontraindiceret i kombination med Invirase/ritonavir på grund af risikoen for livstruende hjerterytmie (se pkt. 4.3 og 4.4).
- Erythromycin 250 mg 4 gange daglig (ikke-boostet saquinavir 1.200 mg 3 gange daglig)	- Saquinavir AUC ↑ 99 % Saquinavir C <sub>max</sub> ↑ 106 %	Kontraindiceret i kombination med Invirase/ritonavir på grund af risiko for livstruende hjerterytmie (se pkt. 4.3 og 4.4).
Fusidinsyre (saquinavir/ritonavir)	- Ikke undersøgt. Samtidig administration af fusidinsyre og Invirase/ritonavir kan medføre øget plasmakoncentration af både fusidinsyre og saquinavir/ritonavir.	
- Streptogramin-antibiotika (saquinavir/ritonavir)	- Interaktion med Invirase/ritonavir er ikke undersøgt. - Streptogramin-antibiotika som f.eks. quinupristin/dalfopristin hæmmer CYP3A4. Koncentrationen af saquinavir kan øges.	Forsigtighed ved kombination på grund af risiko for hjerterytmie. Det anbefales at monitorere for saquinavir-toksicitet (se pkt. 4.4).
- Halofantrin Pentadimin Sparfloxacin (saquinavir/ritonavir)		Kontraindiceret i kombination med Invirase/ritonavir på grund af risikoen for livstruende hjerterytmie (se pkt. 4.3 og 4.4).

Lægemidler opdelt efter terapeutisk område (dosering af Invirase anvendt i studie)	Interaktion	Anbefalinger vedrørende co-administration
<b>Antimykotika</b>		
Ketoconazol 200 mg 1 gang daglig (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg 2 gange daglig)	Saquinavir AUC ↔ Saquinavir C <sub>max</sub> ↔ Ritonavir AUC ↔ Ritonavir C <sub>max</sub> ↔ Ketoconazol AUC ↑ 168 % (90 % konfidensinterval: 146 %-193 %) Ketoconazol C <sub>max</sub> ↑ 45 % (90 % konfidensinterval: 32 %-59 %)	Dosisjustering er ikke nødvendig, når saquinavir/ritonavir kombineres med ≤ 200 mg ketoconazol/dag. Høje doser af ketoconazol (> 200 mg/dag) anbefales ikke.
- Itraconazol (saquinavir/ritonavir)	- Interaktion med Invirase/ritonavir er ikke undersøgt.	
	- Itraconazol er en moderat potent hæmmer af CYP3A4. En interaktion er mulig.	Forsigtighed ved kombination på grund af risiko for hjertearytmi. Det anbefales at monitorere for saquinavir-toksicitet (se pkt. 4.4).
Fluconazol/miconazol (saquinavir/ritonavir)	Interaktion med Invirase/ritonavir er ikke undersøgt. Begge lægemidler er CYP3A4 hæmmere og kan øge plasmakoncentrationen af saquinavir.	Forsigtighed ved kombination på grund af risiko for hjertearytmi. Det anbefales at monitorere for saquinavir-toksicitet (se pkt. 4.4).
<b>Antimykobakterielle midler</b>		
Rifampicin 600 mg 1 gang daglig (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg 2 gange daglig)	I et klinisk studie udviklede 11 ud af 17 (65 %) raske frivillige alvorlig hepatocellulær toksicitet med stigninger i transaminase på op til > 20 gange den øvre normalgrænse efter 1 til 5 dages co-administration.	Rifampicin er kontraindiceret i kombination med Invirase/ritonavir (se pkt. 4.3).

Lægemidler opdelt efter terapeutisk område (dosering af Invirase anvendt i studie)	Interaktion	Anbefalinger vedrørende co-administration
Rifabutin 150 mg hver 3. dag (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg 2 gange daglig) hos raske frivillige	<p>Saquinavir AUC<sub>0-12</sub> ↓ 13 % (90 % konfidensinterval: 31 ↓ - 9 ↑) Saquinavir C<sub>max</sub> ↓ 15 % (90 % konfidensinterval: 32 ↓ - 7 ↑) Ritonavir AUC<sub>0-12</sub> ↔ (90 % konfidensinterval: 10 ↓ - 9 ↑) Ritonavir C<sub>max</sub> ↔ (90 % konfidensinterval: 8 ↓ - 7 ↑).</p> <p>Rifabutin aktiv del* AUC<sub>0-72</sub> ↑ 134 % (90 % konfidensinterval: 109 %-162 %) Rifabutin aktiv del* C<sub>max</sub> ↑ 130 % (90 % konfidensinterval: 98 %-167 %) Rifabutin AUC<sub>0-72</sub> ↑ 53 % (90 % konfidensinterval: 36 %-73 %) Rifabutin C<sub>max</sub> ↑ 86 % (90 % konfidensinterval: 57 %-119 %).</p> <p>* Summen af rifabutin + 25-O-desacetyl-rifabutin-metabolitten.</p>	<p>For at forebygge en mulig udvikling af rifabutin-resistens hos patienter med TB/hiv-co-infektion anbefales en rifabutindosis på 150 mg hver anden dag eller 3 gange om ugen, mens dosis af saquinavir/ritonavir er uændret (1.000/100 mg 2 gange daglig)</p> <p>Det anbefales at monitorere leverenzymniveauerne og for neutropeni pga. en forventet stigning i rifabutin-eksponeringen.</p>
<b>Antipsykotika</b>		
Lurasidon	Koncentrationerne af lurasidon forventes at stige på grund af saquinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A	Samtidig administration af Invirase og lurasidon er kontraindiceret, da det kan øge lurasidon-relateret toksicitet (se pkt. 4.3).
Quetiapin	Koncentrationerne af quetiapin forventes at stige på grund af saquinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A	Samtidig administration af Invirase og quetiapin er kontraindiceret, da det kan øge quetiapin-relateret toksicitet. Øgede quetiapin-plasmakoncentrationer kan føre til koma (se pkt. 4.3).
Pimozid (saquinavir/ritonavir)	Koncentrationer af pimozid kan blive øget ved co-administration med Invirase/ritonavir. Pimozid er substrat for CYP3A4 og er associeret med QT-forlængelse.	Kontraindiceret i kombination med Invirase/ritonavir på grund af risiko for livstruende hjertearytmi (se pkt. 4.3 og 4.4).

Lægemidler opdelt efter terapeutisk område (dosering af Invirase anvendt i studie)	Interaktion	Anbefalinger vedrørende co-administration
Clozapin Haloperidol Chlorpromazin Mesoridazin Phenothiaziner Sertindol Sultoprid Thioridazin Ziprasidon (saquinavir/ritonavir)		Kontraindiceret i kombination med Invirase/ritonavir på grund af risiko for livstruende hjertearytmi (se pkt. 4.3 og 4.4).
<b>Benzodiazepiner</b>		
Midazolam 7,5 mg enkelt dosis (oral) (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg 2 gange daglig)	Midazolam AUC ↑ 12,4 gange Midazolam C <sub>max</sub> ↑ 4,3 gange Midazolam t <sub>1/2</sub> ↑ fra 4,7 til 14,9 timer Der er ingen tilgængelige data om samtidig anvendelse af ritonavir boostet saquinavir og intravenøs administration af midazolam. Studier med andre CYP3A-modulatorer og i.v. midazolam tyder på en mulig forhøjelse af midazolams plasmakoncentration på 3-4 gange.	Samtidig administration af Invirase/ritonavir og oralt administreret midazolam er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af Invirase og parenteralt administreret midazolam. Samtidig administration af Invirase og parenteralt administreret midazolam bør foregå på en intensivafdeling eller et lignende sted, hvor nøje klinisk overvågning og passende medicinsk behandling kan foretages i tilfælde af respirationsdepression og/eller forlænget sedation. Dosisjustering bør overvejes, særligt hvis der administreres mere end en enkelt dosis af midazolam.
Alprazolam Clorazepat Diazepam Flurazepam (saquinavir/ritonavir)	Koncentrationen af disse lægemidler kan være øget ved co-administration med Invirase/ritonavir.	Det anbefales at monitorere patienterne omhyggeligt med hensyn til sedativ effekt. Det kan blive nødvendigt at nedsætte benzodiazepindosis.
Triazolam (saquinavir/ritonavir)	Koncentrationer af triazolam kan være øget ved co-administration med Invirase/ritonavir.	Triazolam er kontraindiceret sammen med saquinavir/ritonavir på grund af risikoen for forlænget eller øget sedation og respirationsdepression (se pkt. 4.3).



<b>Lægemidler opdelt efter terapeutisk område (dosering af Invirase anvendt i studie)</b>	<b>Interaktion</b>	<b>Anbefalinger vedrørende co-administration</b>
<b>Calcium antagonist</b>		
Felodipin, nifedipin, nicardipin, diltiazem, nimodipin, verapamil, amlodipin, nisoldipin, isradipin (saquinavir/ritonavir)	Koncentrationer af disse lægemidler kan være øget ved co-administration med Invirase/ritonavir.	Forsigtighed er påkrævet og klinisk monitorering af patienterne anbefales.
<b>Kortikosteroider</b>		
- Dexamethason (saquinavir/ritonavir)	- Interaktion med Invirase/ritonavir er ikke undersøgt. - Dexamethason inducerer CYP3A4 og kan nedsætte koncentrationer af saquinavir.	Anvendes med forsigtighed. Monitorering af saquinavir-plasmakoncentrationen anbefales (se pkt. 4.4)
Fluticasonpropionat 50 µg 4 gange daglig, intranasal (ritonavir 100 mg 2 gange daglig)	Fluticasonpropionat ↑ Intern kortisol ↓ 86 % (90 % konfidensinterval 82 %-89 %) Større påvirkning kan forventes når fluticasonpropionat inhaleres. Hos patienter, der fik ritonavir og inhaleret eller intranasalt fluticasonpropionat, er der rapporteret om systemiske bivirkninger forårsaget af kortikosteroider, herunder Cushings syndrom og binyrebarksuppression, hvilket også kan forekomme med andre kortikosteroider, som metaboliseres via P450 3A, som f.eks. budesonid.  Påvirkningen af ritonavirs plasmakoncentration ved høj systemisk fluticasonkoncentration er endnu ukendt.	Samtidig administration af boostet saquinavir og fluticasonpropionat og andre kortikosteroider metaboliseret via P450 3A (f.eks. budesonid) anbefales ikke, medmindre den potentielle fordel ved behandlingen opvejer risikoen for systemiske bivirkninger forårsaget af kortikosteroider (se pkt. 4.4). Det bør overvejes at reducere dosis af glukokortikoidet samtidig med tæt monitorering af lokale og systemiske bivirkninger eller at skifte til et glukokortikoid, som ikke er substrat for CYP3A4 (f.eks. beclometason). Ved seponering af glukokortikoider kan det være nødvendigt at nedtrappe behandlingen gradvist over en længere periode.

<b>Lægemidler opdelt efter terapeutisk område (dosering af Invirase anvendt i studie)</b>	<b>Interaktion</b>	<b>Anbefalinger vedrørende co-administration</b>
<b><i>Endothelin-receptor-antagonist</i></b>		
Bosentan	Ikke undersøgt. Samtidig brug af bosentan og saquinavir/ritonavir kan øge plasmakoncentrationen af bosentan og nedsætte plasmakoncentrationen af saquinavir/ritonavir.	Dosisjustering af bosentan kan være nødvendig. Patientens tolerance over for bosentan bør overvåges, hvis bosentan anvendes samtidig med saquinavir/ritonavir. Der anbefales også at monitorere patientens hiv-behandling.
<b><i>Lægemidler der er substrater for P-glycoprotein</i></b>		
<b><i>Digitalis glykosider</i></b>		
Digoxin 0,5 mg enkelt dosis (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg 2 gange daglig)	Digoxin AUC <sub>0-72</sub> ↑ 49 % Digoxin C <sub>max</sub> ↑ 27 % Digoxinkoncentrationen kan ændre sig over tid. En stor stigning i digoxinkoncentrationen kan forventes, når saquinavir/ritonavir administreres til patienter, der allerede er i behandling med digoxin.	Der skal udvises forsigtighed, når Invirase/ritonavir og digoxin administreres samtidigt. Serumkoncentrationen af digoxin skal overvåges, og om nødvendigt bør det overvejes at reducere digoxindosis.
<b><i>Histamin H<sub>2</sub>-receptorantagonist</i></b>		
- Ranitidin (saquinavir/ritonavir) - Ranitidin (ikke-boostet saquinavir)	- Interaktion med Invirase/ritonavir er ikke undersøgt. - Saquinavir AUC ↑ 67 %	Stigning anses ikke for at være klinisk relevant. Dosisjustering af saquinavir anbefales ikke.
<b><i>HMG-CoA-reduktasehæmmere</i></b>		
Pravastatin Fluvastatin (saquinavir/ritonavir)	Interaktion er ikke undersøgt. Metabolisering af pravastatin og fluvastatin er ikke afhængig af CYP3A4. Interaktion via virkning på transportproteiner kan ikke udelukkes.	Interaktion er ukendt. Hvis ingen alternative behandlingsmuligheder er tilgængelige, skal de anvendes med omhyggelig monitorering (se pkt. 4.4).
Simvastatin Lovastatin (saquinavir/ritonavir)	Simvastatin ↑↑ Lovastatin ↑↑ Plasmakoncentrationen afhænger i høj grad af CYP3A4-metabolisme.	Forhøjede koncentrationer af simvastatin og lovastatin er blevet forbundet med rabdomyolose. Disse lægemidler er derfor kontraindiceret til anvendelse sammen med Invirase/ritonavir (se pkt. 4.3).

<b>Lægemidler opdelt efter terapeutisk område (dosering af Invirase anvendt i studie)</b>	<b>Interaktion</b>	<b>Anbefalinger vedrørende co-administration</b>
Atorvastatin (saquinavir/ritonavir)	Atorvastatin er mindre afhængig af CYP3A4 for metabolisme.	Når det anvendes sammen med Invirase/ritonavir, skal der administreres den lavest mulige atorvastatindosis, og patienterne bør kontrolleres omhyggeligt for tegn/symptomer på myopati (muskelslaphed, muskelsmerter, stigende plasmakreatininkinase) (se pkt. 4.4).
<b><i>Immunosuppressiva</i></b>		
Tacrolimus	Tacrolimus er substrat for CYP3A4 og P-glykoprotein. Samtidig brug af tacrolimus og saquinavir/ritonavir forventes at øge plasmakoncentrationen af tacrolimus. Tacrolimus kan være associeret med torsades de pointes.	Kontraindiceret i kombination med Invirase/ritonavir på grund af risiko for livstruende hjerterytmie (se pkt. 4.3 og 4.4).
Ciclosporin Rapamycin (saquinavir/ritonavir)	Koncentrationer af disse lægemidler øges mange gange ved co-administration med Invirase/ritonavir.	Nøjte monitorering af de terapeutiske koncentrationer af de immunsuppressive lægemidler er nødvendig, når de gives sammen med Invirase/ritonavir.
<b><i>Langtidsvirkende beta2-adrenerg agonist</i></b>		
Salmeterol	Samtidig brug af salmeterol og saquinavir/ritonavir forventes at øge plasmakoncentrationen af salmeterol.	Kombinationen anbefales ikke, da den kan øge risikoen for kardiovaskulære bivirkninger associeret med salmeterol, inklusive QT-forlængelse, palpitationer og sinustakykardi.
<b><i>Narkotiske analgetika</i></b>		
Methadon 60-120 mg 1 gang daglig (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg 2 gange daglig)	Methadon AUC ↓ 19 % (90 % konfidensinterval 9 % to 29 %) Ingen af de 12 patienter oplevede abstinenssymptomer.	Kontraindiceret i kombination med Invirase/ritonavir på grund af risikoen for livstruende hjerterytmie (se pkt. 4.3 og 4.4).
<b><i>Orale kontrceptiva</i></b>		
Ethinylestradiol (saquinavir/ritonavir)	Koncentrationen af ethinylestradiol kan falde når det administreres sammen med Invirase/ritonavir.	Der bør anvendes andre eller ekstra præventionsmidler når østrogenbaserede orale kontrceptiva co-administreres (se pkt. 4.4).

Lægemidler opdelt efter terapeutisk område (dosering af Invirase anvendt i studie)	Interaktion	Anbefalinger vedrørende co-administration
<b>Phosphodiesterase-type 5-hæmmere (PDE5-hæmmere)</b>		
- Sildenafil (saquinavir/ritonavir) - Sildenafil 100 mg (enkeldosis) (ikke-boostet saquinavir 1.200 mg 3 gange daglig)	- Interaktion med Invirase/ritonavir er ikke undersøgt. - Saquinavir ↔ Sildenafil C <sub>max</sub> ↑ 140 % Sildenafil AUC ↑ 210 % - Sildenafil er et substrat for CYP3A4.	Kontraindiceret i kombination med Invirase/ritonavir på grund af risikoen for livstruende hjerterytmie (se pkt. 4.3 og 4.4).
Vardenafil (saquinavir/ritonavir)	Koncentrationer af vardenafil kan være øget ved co-administration med Invirase/ritonavir.	Kontraindiceret i kombination med Invirase/ritonavir på grund af risikoen for livstruende hjerterytmie (se pkt. 4.3 og 4.4).
Tadalafil (saquinavir/ritonavir)	Koncentrationer af tadalafil kan være øget ved co-administration med Invirase/ritonavir.	Kontraindiceret i kombination med Invirase/ritonavir på grund af risikoen for livstruende hjerterytmie (se pkt. 4.3 og 4.4).
<b>Syrepumpehæmmere</b>		
Omeprazol 40 mg 1 gang daglig (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg 2 gange daglig)	Saquinavir AUC ↑ 82 % (90 % konfidensinterval 44 - 131 %) Saquinavir C <sub>max</sub> ↑ 75 % (90 % konfidensinterval 38 - 123 %) Ritonavir ↔	Kombinationen anbefales ikke.
Andre syrepumpehæmmere (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg 2 gange daglig)	Der er ingen tilgængelig data om samtidig administration af Invirase/ritonavir og andre syrepumpehæmmere.	Kombinationen anbefales ikke.
<b>Tyrosinkinasehæmmere</b>		
Alle tyrosinkinasehæmmere med en risiko for QT-forlængelse, f.eks. dasatinib, sunitinib	Interaktion med Invirase/ritonavir er ikke undersøgt.	Kontraindiceret i kombination med Invirase/ritonavir på grund af risikoen for livstruende hjerterytmie (se pkt. 4.3 og 4.4).
<b>Andre</b>		
Sekalealkaloider (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og methylergonovin) (saquinavir/ritonavir)	Invirase/ritonavir kan øge eksponering af sekalealkaloider og som en konsekvens af dette øge risikoen for akut ergotamintoksicitet.	Samtidig anvendelse af sekalealkaloider og Invirase/ritonavir er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
- Grapefrugtjuice (saquinavir/ritonavir)	- Interaktion med Invirase/ritonavir er ikke undersøgt.	

Lægemidler opdelt efter terapeutisk område (dosering af Invirase anvendt i studie)	Interaktion	Anbefalinger vedrørende co-administration
- Grapefrugtjuice (enkeldosis) (ikke-boostet saquinavir)	- Saquinavir ↑ 50 % (normal styrke grapefrugtjuice) - Saquinavir ↑ 100 % (dobbel styrke grapefrugtjuice).	Stigning anses ikke for klinisk relevant. Dosisjustering ikke nødvendig.
- Hvidløgs-kapsler (saquinavir/ritonavir)	- Interaktion med Invirase/ritonavir er ikke undersøgt.	
- Hvidløgs-kapsler (dosis svarer til ca. to fed hvidløg på 4 g hver daglig) (ikke-boostet saquinavir 1.200 mg 3 gange daglig)	- Saquinavir AUC ↓ 51 % Saquinavir $C_{trough}$ ↓ 49 % (8 timer efter indtagelse) Saquinavir $C_{max}$ ↓ 54 %.	Patienter i saquinavirbehandling må ikke indtage hvidløgs-kapsler på grund af risikoen for fald i plasmakoncentration og tab af virologisk respons samt mulig resistens over for en eller flere af komponenterne i den antiretrovirale regime.
- Perikon ( <i>Hypericum perforatum</i> ) (saquinavir/ritonavir)	- Interaktion med Invirase/ritonavir er ikke undersøgt.	
- Perikon ( <i>Hypericum perforatum</i> ) (ikke-boostet saquinavir)	- Plasmakoncentrationen af ikke-boostet saquinavir kan reduceres ved samtidig brug af naturlægemidlet perikon ( <i>Hypericum perforatum</i> ). Dette skyldes at perikon virker inducerende på lægemiddelmetaboliserende enzymer og/eller kan påvirke transportproteiner.	Naturlægemidler indeholdende perikon må ikke anvendes samtidig med Invirase. Hvis patienten allerede tager perikon, skal brug af perikon ophøre og virusmængden og, om muligt, saquinavirkoncentrationer kontrolleres. Saquinavirkoncentrationer kan stige ved ophør med perikon og det kan blive nødvendigt at justere saquinavirdosis. Den inducerende effekt af perikon kan vedvare i mindst 2 uger efter ophør af behandling.
<b>Andre potentielle interaktioner</b>		
<b>Lægemidler som er substrater for CYP3A4</b>		
F. eks. dapson, disopyramid, quinin, fentanyl og alfentanyl	Selvom der ikke er udført specifikke studier, kan samtidig administration af Invirase/ritonavir og lægemidler, som hovedsageligt metaboliseres af CYP3A4, muligvis medføre stigninger i plasmakoncentrationer af disse lægemidler.	Kontraindiceret i kombination med Invirase/ritonavir på grund af risikoen for livstruende hjertearytmi (se pkt. 4.3 og 4.4).
<b>Gastroenterologiske lægemidler</b>		
Metoclopramid	Det vides ikke om lægemidler, der nedsætter den gastrointestinale transitid, kan medføre lavere plasmakoncentrationer af saquinavir.	

Lægemidler opdelt efter terapeutisk område (dosering af Invirase anvendt i studie)	Interaktion	Anbefalinger vedrørende co-administration
Cisaprid (saquinavir/ritonavir)	Selvom der ikke er udført specifikke studier, kan samtidig administration af Invirase/ritonavir og lægemidler, som hovedsageligt metaboliseres af CYP3A4, muligvis medføre stigninger i plasmakoncentrationen af disse lægemidler.	Kontraindiceret i kombination med Invirase/ritonavir på grund af risikoen for livstruende hjertearytmi (se pkt. 4.3 og 4.4).
Difemanil (saquinavir/ritonavir)		Kontraindiceret i kombination med Invirase/ritonavir på grund af risikoen for livstruende hjertearytmi (se pkt. 4.3 og 4.4).
<b>Vasodilatorer (periferale)</b>		
Vincamin i.v.		Kontraindiceret i kombination med Invirase/ritonavir på grund af risikoen for livstruende hjertearytmi (se pkt. 4.3 og 4.4).

↓ indikerer fald, ↑ indikerer stigning, ↔ indikerer ingen ændring, ↑↑ indikerer markant stigning

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

**Graviditet:** Vurdering af eksperimentelle dyrestudier indikerer ikke nogle direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til udviklingen af embryoet eller fostret, forløbet af svangerskabet og den peri- eller postnatale udvikling. Der findes kun begrænsede kliniske erfaringer på gravide kvinder: Kongenitte misdannelser, fødselsskader og andre lidelser (uden kongenitte misdannelser) er blevet rapporteret sjældent hos gravide kvinder der har fået saquinavir i kombination med andre antiretrovirale stoffer. Imidlertid er de indtil nu tilgængelige data utilstrækkelige og identificerer ikke specifikke risici for det ufødte barn. Saquinavir bør kun gives til gravide hvis den potentielle fordel retfærdiggør den potentielle risiko for fosteret (se pkt. 5.3).

**Amning:** Der findes ingen data fra laboratoriedyr eller humane data om udskillelse af saquinavir i modermælk. Potentielle bivirkninger af saquinavir hos brystbørn kan ikke vurderes, derfor bør amning ophøre forud for indgift af saquinavir. Det anbefales at hiv-inficerede kvinder under ingen omstændigheder ammer deres børn for at undgå overførsel af hiv.

#### 4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Invirase kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er blevet rapporteret om svimmelhed, træthed og synsnedsettelse under behandling med Invirase. Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

#### 4.8 Bivirkninger

##### a. Resumé af sikkerhedsprofilen

Der er begrænset information om sikkerheden fra to kliniske studier, hvor saquinavir bløde kapsler (1000 mg 2 gange daglig) blev anvendt i kombination med lavdosis ritonavir (100 mg 2 gange daglig) i mindst 48 uger hos i 311 patienter.

Følgende uønskede hændelser med i det mindste en mulig sammenhæng med ritonavir boostet saquinavir (dvs. bivirkninger) og blev rapporteret hyppigst: Kvalme, diarré, træthed, opkastning, flatulens og mavesmerter.

Følgende bivirkninger blev rapporteret med højest grad af alvorlighed (grad 3 og 4): Anæmi, diabetes mellitus, diarré, kvalme, opkastning og træthed.

For detaljeret information om anbefalede dosisjusteringer og lægemiddelassocierede bivirkninger for ritonavir og andre lægemidler, der anvendes i kombination med saquinavir, henvises de behandlende læger til produktresuméerne for hvert af disse lægemidler.

### ***b. Bivirkninger i tabelform***

Bivirkninger fra to pivotale studier med saquinavir bløde kapsler (1.000 mg 2 gange daglig) anvendt i kombination med lavdosis ritonavir (100 mg 2 gange daglig) i mindst 48 uger er opstillet i tabel 2. Tabellen inkluderer også alvorlige og ikke-alvorlige bivirkninger fra spontane rapporter efter markedsføring, hvor en kausal sammenhæng med saquinavir ikke kan udelukkes.

Bivirkninger er præsenteret i henhold til MedDRA-systemorganklasser. Frekvenserne er inddelt i henhold til MedDRA på følgende måde: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (frekvens kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data).

Tabel 2: Hyppigheder af bivirkninger og ændrede laboratorieværdier i kliniske studier og fra erfaring efter markedsføring hos voksne patienter.

<b>Organklasse</b>	<b>Bivirkninger</b>
<i>Blod og lymfesystem</i>	
Meget almindelig	Nedsat trombocytal
Almindelig	Anæmi, nedsat hæmoglobin, nedsat lymfocytal, nedsat antal hvide blodlegemer
Ikke almindelig	Neutropeni
<i>Øjne</i>	
Ikke almindelig	Synsnedsættelse
<i>Immunsystemet</i>	
Almindelig	Overfølsomhed
<i>Metabolisme og ernæring</i>	
Meget almindelig	Forhøjet kolesterol, forhøjede triglycerider
Almindelig	Diabetes mellitus, anoreksi, øget appetit
Ikke almindelig	Nedsat appetit
<i>Psykiske forstyrrelser</i>	
Almindelig	Nedsat libido, søvnforstyrrelser
<i>Nervesystemet</i>	
Almindelig	Paræstesier, perifer neuropati, svimmelhed, smagsforstyrrelser, hovedpine
Ikke almindelig	Døsighed, kramper
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>	
Almindelig	Dyspnø
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	
Meget almindelig	Diarré, kvalme
Almindelig	Opkastning, abdominal udspilning, abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter, forstoppelse, mundtørhed, dyspepsi, opstød, flatulens, tørre læber, løs afføring
Ikke almindelig	Pankreatitis
<i>Lever og galdeveje</i>	
Meget almindelig	Forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet LDL
Almindelig	Forhøjet bilirubin, forhøjet amylase
Ikke almindelig	Hepatitis, gulsot
<i>Nyrer og urinveje</i>	
Almindelig	Forhøjet kreatinin
Ikke almindelig	Nedsat nyrefunktion
<i>Hud og subkutane væv</i>	
Almindelig	Alopeci, tør hud, eksem, lipoatrofi, kløe, udslæt
Ikke almindelig	Stevens-Johnsons syndrom, bulløs dermatitis
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>	
Almindelig	Muskelkramper
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	
Almindelig	Asteni, træthed, øget fedtvæv, utilpashed
Ikke almindelig	Slimhindeulceration



### **c. Beskrivelse af udvalgte bivirkninger**

Metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Der er rapporteret om forøget blødning, inklusive spontane hudhæmatomer og hæmartroser hos patienter med hæmofili type A og B, som behandlede med proteasehæmmere (se pkt. 4.4).

Forhøjet kreatinkinase, myalgi, myositis og i sjældne tilfælde rabdomyolyse er blevet rapporteret for proteasehæmmere, specielt ved kombination med nukleosidanaloger.

Særligt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART) er der rapporteret om tilfælde af osteonekrose. Hyppigheden heraf er ukendt (se pkt. 4.4).

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også set; tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

### **d. Pædiatrisk population**

Begrænsede sikkerhedsdata er tilgængelige fra et pædiatrisk studie (NV20911, n=18), der undersøgte sikkerheden af saquinavir hårde kapsler (50 mg/kg 2 gange daglig, dog højst 1.000 mg 2 gange daglig) i kombination med lavdosis ritonavir oral opløsning (3 mg/kg 2 gange daglig ved legemsvægt fra 5 kg til < 15 kg, 2,5 mg/kg 2 gange daglig ved legemsvægt fra 15 kg til 40 kg og 100 mg 2 gange daglig ved en legemsvægt > 40 kg) hos pædiatriske patienter i alderen 4 måneder til 6 år.

Fire patienter i studiet oplevede fem bivirkninger, som blev betragtet som relateret til forsøgsbehandlingen. Disse bivirkninger var opkastning (3 patienter), abdominalsmerter (1 patient) og diarré (1 patient). Ingen uventede bivirkninger blev observeret i dette studie.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indbrette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#)

## **4.9 Overdosering**

Der er begrænset erfaring med overdosering med saquinavir. Akut eller kronisk overdosering med saquinavir monoterapi medførte ikke alvorlige komplikationer. Derimod er der observeret overdoseringssymptomer og tegn som generel svaghed, træthed, diarré, kvalme, opkastning, hårtab, mundtørhed, hyponatriæmi, vægttab og ortostatisk hypotension efter administration af saquinavir sammen med andre proteasehæmmere. Der findes ingen specifik antidot mod overdosering med saquinavir. Behandlingen for overdosering med saquinavir bør bestå af generel støttende behandling, herunder overvågning af vitale tegn og ekg, samt observationer af patientens kliniske situation. Om nødvendigt kan forebyggelse af yderligere absorption overvejes. Det er usandsynligt, at dialyse signifikant kan fjerne det aktive stof, da saquinavir er stærkt proteinbundet.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiviralt middel, ATC kode J05AE01.

**Virkningsmekanisme:** Hiv-protease er et essentielt viralt enzym, der er nødvendigt for den specifikke spaltning af virale gag og gag-pol polyproteiner. Saquinavir hæmmer selektivt hiv-proteasen, hvorved dannelsen af modne, infektiøse viruspartikler forhindres.

**QT- og PR-forlængelse i elektrokardiogram:** Effekten af terapeutiske (1.000/100 mg 2 gange daglig) og supraterapeutiske (1.500/100 mg 2 gange daglig) doser af Invirase/ritonavir på QT-intervallet blev evalueret i et 4-vejs crossover, dobbeltblindet, placebo- og aktivt kontrolleret (moxifloxacin 400 mg) studie med raske mandlige og kvindelige frivillige i alderen 18 til 55 år (N=59). På dag 3 efter doseringsstart blev ekg-målinger udført over en 20 timers periode. Dag 3 tidspunktet blev valgt, fordi den farmakokinetiske eksponering i et tidligere 14-dages flerdosis farmakokinetisk studie var maksimal på denne dag. På dag 3 var de gennemsnitlige  $C_{max}$ -værdier for de terapeutiske og supraterapeutiske doser henholdsvis ca. 3 gange og 4 gange højere end den gennemsnitlige  $C_{max}$ , der blev observeret ved *steady state* med den terapeutiske dosis administreret til hiv-patienter. På dag 3 var det øvre ensidede 95 % konfidensinterval for den maksimale ændring fra gennemsnitlig præ-dosis *baseline*-korrigeret QTcS (studiespecifik hjertefrekvens-korrigeret QT) mellem den aktive lægemiddelarm og placeboarmen > 10 ms for de to ritonavirboostede Invirase-behandlingsgrupper (se resultater i tabel 3). Mens den supraterapeutiske dosis af Invirase/ritonavir syntes at have en større effekt på QT-intervallet end den terapeutiske dosis af Invirase/ritonavir, er det ikke sikkert, hvorvidt der for begge doser er observeret maksimal effekt. I den terapeutiske og den supraterapeutiske arm havde henholdsvis 11 % og 18 % af forsøgspersonerne en QTcS mellem 450 og 480 ms. Der var ingen QT-forlængelse > 500 ms og ingen torsades de pointes-takykardi i studiet (se også pkt. 4.4).

Tabel 3: Maksimal gennemsnitlig  $ddQTcS^{\dagger}$  (ms) hos raske frivillige på dag 3 for terapeutisk dosis af Invirase/ritonavir, supraterapeutisk dosis af Invirase/ritonavir og aktiv kontrol moxifloxacin i *Thorough-QT* (TQT) studiet

Behandling	Post-dosis tidspunkt	Gennemsnitlig $ddQTcS$	Standardfejl	Øvre 95 % konfidensinterval for $ddQTcS$
Invirase/ritonavir 1.000/100 mg 2 gange daglig	12 timer	18,86	1,91	22,01
Invirase/ritonavir 1.500/100 mg 2 gange daglig	20 timer	30,22	1,91	33,36
Moxifloxacin <sup>^</sup>	4 timer	12,18	1,93	15,36

<sup>†</sup> Afledt ændring fra præ-dosis *baseline*-korrigeret QTcS mellem aktiv behandlingsarm og placeboarm

<sup>^</sup> 400 mg blev kun administreret på dag 3

Bemærk: QTcS var i dette studie  $QT/RR^{0,319}$  for mænd og  $QT/RR^{0,337}$  for kvinder, hvilket svarer til Fridericia's korrektion ( $QTcF=QT/RR^{0,333}$ ).

I dette studie blev der også observeret PR-interval på > 200 ms hos 40 % og 47 % af forsøgspersonerne, som på dag 3 fik Invirase/ritonavir henholdsvis 1.000/100 mg 2 gange daglig og 1.500/100 mg 2 gange daglig. PR-intervaller på > 200 ms blev set hos 3 % af forsøgspersonerne i den aktive kontrolgruppe (moxifloxacin) og hos 5 % i placebo-armen. De maksimale gennemsnitlige ændringer i PR-intervallet relativt til præ-dosis *baseline*værdien var 25 ms og 34 ms i de to ritonavirboostede Invirase-behandlingsgrupper; henholdsvis 1.000/100 mg 2 gange daglig og 1.500/100 mg 2 gange daglig (se også pkt. 4.4).

Tilfælde af synkope/præsynkope forekom oftere end forventet og blev set hyppigere under behandling med saquinavir (11 af 13). Den kliniske relevans af disse resultater i dette studie med raske frivillige i forhold til anvendelsen af Invirase/ritonavir hos hiv-inficerede patienter er uklar, men doser, som overstiger Invirase/ritonavir 1.000/100 mg 2 gange daglig, bør undgås.

Effekten på QTc-interval, farmakokinetik og viral belastning af behandlingsinitiering med et dosisregime med Invirase/ritonavir 500 mg/100 mg 2 gange daglig i kombination med 2 NRTI'er i de første 7 dage af behandlingen efterfulgt af Invirase/ritonavir 1.000 mg/100 mg 2 gange daglig i kombination med 2 NRTI'er i de efterfølgende 7 dage blev evalueret i et ublindt 2 ugers observationsstudie hos 23 hiv-1-inficerede, behandlingsnaive patienter, der skulle påbegynde Invirase/ritonavir-behandling. Ekg og farmakokinetiske data blev indsamlet på dag 3, 4, 7, 10 og 14 i behandlingen med den modificerede Invirase/ritonavir-behandling. Den primære studievariabel var en maksimal ændring fra gennemsnitlig præ-dosis *baseline* i QTcF intervallet ( $\Delta\text{QTcF}_{\text{gennemsnit}}$ ). Det modificerede Invirase/ritonavir-regime reducerede gennemsnittet af maksimal  $\Delta\text{QTcF}_{\text{gennemsnit}}$  i den første uge af behandlingen sammenlignet med den samme værdi i raske frivillige, der fik Invirase/ritonavir-standarddosisregimet i TQT studiet på dag 3 (tabel 4), baseret på en sammenligning på tværs af studier i en anden population. Kun 2/21 (9 %) patienter hen over alle forsøgsgange havde en maksimal ændring fra gennemsnitlig præ-dosis *baseline* i QTcF intervallet  $\geq 30$  ms efter administration af det modificerede Invirase/ritonavir-regime i populationen med behandlingsnaive hiv-1-inficerede patienter; og den maksimale ændring fra gennemsnitlig præ-dosis *baseline* i QTcF intervallet var  $< 10$  ms hen over alle forsøgsgangene. Disse resultater tyder på, at det modificerede Invirase/ritonavir-dosisregime reducerer påvirkningen af QTc, baseret på en sammenligning på tværs af studier i en anden population (tabel 4). Andelen af patienter med en rapporteret forlængelse af PR-intervallet  $> 200$  ms i dette studie spændte fra 3/22 (14 %) (dag 3) til 8/21 (38 %) (dag 14).

Efter det modificerede Invirase/ritonavir-regime, nåede tilgængeligheden af saquinavir sit maksimum på dag 3 under den første uge og faldt til den laveste tilgængelighed på dag 7 med induktionseffekten af ritonavir, mens saquinavirs farmakokinetiske parametre på dag 14 (efter fuld dosis af Invirase/ritonavir i den anden uge) nærmede sig niveauet for tidligere middelværdier for saquinavirs *steady state* værdier i hiv-1-inficerede patienter (tabel 9). Gennemsnitlig  $C_{\text{max}}$  af Invirase ved det modificerede Invirase/ritonavir-regime var ca. 53-83 % lavere hen over forsøgsgangene hos hiv-1-inficerede patienter i forhold til de gennemsnitlige  $C_{\text{max}}$ -værdier, der blev opnået hos raske frivillige i TQT-studiet på dag 3. Vedvarende fald i hiv-RNA blev observeret hos alle behandlingsnaive patienter, der modtog det modificerede Invirase/ritonavir-dosisregime over behandlingsperioden på 2 uger, hvilket tyder på hiv viral suppression under forsøgsperioden. Langtidsvirkningen af det modificerede regime blev ikke undersøgt.

Tabel 4: Sammenlægning af elektrokardiogramparametre efter administration af det modificerede Invirase/ritonavir-regime i behandlingsnaive hiv-1-inficerede patienter, der indledte behandling med Invirase/ritonavir.

Parameter	Dag 3 500/100 mg (n=22)	Dag 4 500/100 mg (n=21)	Dag 7 500/100 mg (n=21)	Dag 10 1.000/100 mg (n=21)	Dag 14 1.000/100 mg (n=21)	TQT Studie Dag 3* (n=57)
Gennemsnit af maksimal $\Delta\text{QTcF}_{\text{gennemsnit}}$ 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 maksimal $\Delta\text{QTcF}_{\text{gennemsnit}} \geq 30$ ms (%)	0	0	0	2/21 (9 %)	0	29/57 (51 %)

\*Tidligere data fra det grundige QT-studiet udført med raske frivillige.

**Antiviral aktivitet in vitro:** Saquinavir udviser antiviral aktivitet mod et panel af laboratoriestammer og kliniske isolater af hiv-1 med typiske  $\text{EC}_{50}$ - og  $\text{EC}_{90}$ -værdier i intervaller på henholdsvis 1-10 nM og 5-50 nM. Der er ingen tydelig forskel mellem subtype B og non-clade B-isolater. De korresponderende serum-justerede (50 % human serum)  $\text{EC}_{50}$ -værdier var i intervallet 25-250 nM. Kliniske isolater af hiv-2 gav  $\text{EC}_{50}$ -værdier i intervallet fra 0,3-2,4 nM.

## Resistens

### Antiviral aktivitet i henhold til baseline-genotype og fænotype:

Genotypiske og fænotypiske, kliniske skæringspunkter, som forudsiger den kliniske effekt af ritanovir boostet saquinavir, er blevet fastlagt på baggrund af retrospektive analyser af RESIST 1- og 2-studierne samt analyse af en stor hospital kohorte (Marcelin et al 2007).

Saquinavir-fænotype ved *baseline* (skift i følsomhed i forhold til reference, PhenoSense Assay) har vist sig at være en forudsigelig faktor for virologisk resultat. Det blev først observeret, at virologisk respons faldt, når ændringen var større end 2,3 gange. Hvorimod der ikke blev observeret virologisk fordel, når ændringen var større end 12 gange.

Marcelin et al (2007) identificerede ni proteasekodoner (L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M), som var forbundet med nedsat virologisk respons af saquinavir/ritonavir (1.000/100 mg 2 gange daglig) hos 138 saquinavir naive patienter. Tilstedeværelse af 3 eller flere mutationer var forbundet med nedsat respons af saquinavir/ritonavir. Sammenhængen mellem antallet af disse saquinavir-associerede resistensmutationer og det virologiske respons blev bekræftet i et uafhængigt klinisk studie (RESIST 1 og 2), som involverede en erfaringsmæssig stærkere behandlet patientpopulation, hvoraf 54 % tidligere havde været behandlet med saquinavir ( $p=0,0133$ , se tabel 5). G48V-mutationen, som tidligere er blevet identificeret *in vitro* som saquinavirs signaturmutation, var til stede ved *baseline* i virus fra tre patienter, som ikke reagerede på behandlingen.

Tabel 5: Virologisk respons af saquinavir/ritonavir indelt efter antallet af *baseline* saquinavir-associerede resistensmutationer.

Antal <i>baseline</i> saquinavir-forbundne resistensmutationer*	Marcelin et al (2007) SQV Naiv population		RESIST 1 & 2 SQV Naiv/Tidligere behandlet population	
	N=138	Ændring i <i>baseline</i> plasma hiv-1-RNA efter uger 12-20	N=114	Ændring i <i>baseline</i> plasma hiv-1-RNA efter uge 4
0	35	-2,24	2	-2,04
1	29	-1,88	3	-1,69
2	24	-1,43	14	-1,57
3	30	-0,52	28	-1,41
4	9	-0,18	40	-0,75
5	6	-0,11	17	-0,44
6	5	-0,30	9	0,08
7	0	-	1	0,24

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

### Kliniske resultater fra studier med naive og tidligere behandlede patienter

I MaxCmin1-studiet, blev sikkerhed og effekt af saquinavir bløde kapsler/ritonavir 1.000/100 mg 2 gange daglig plus 2 NRTI/Non-nukleosid reverse transkriptasehæmmere (NNRTI) sammenlignet med indinavir/ritonavir 800/100 mg 2 gange daglig plus 2 NRTI/NNRTI i over 300 patienter (både naive og tidligere proteasehæmmerebehandlede). Kombinationen af saquinavir og ritonavir udviste større virologisk aktivitet i forhold til indinavir- og ritonavir-armen, når skift fra den oprindelige behandling blev regnet som virologisk svigt.

I MaxCmin2-studiet blev sikkerhed og effekt af saquinavir bløde kapsler/ritonavir 1.000/100 mg 2 gange daglig plus 2 NRTIs/NNRTIs sammenlignet med lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 gange daglig plus 2 NRTIs/NNRTIs hos 324 patienter (både naive og tidligere proteasehæmmerebehandlede). Ingen

af patienterne i armen med lopinavir/ritonavir havde været udsat for lopinavir før randomiseringen, mens 16 af patienterne i armen med saquinavir/ritonavir havde tidligere været udsat for saquinavir.

Tabel 6: Patientdemografiske karakteristika for MaxCmin1 og MaxCmin2<sup>†</sup>

	MaxCmin1		MaxCmin2	
	SQV/r N=148	IDV/r N=158	SQV/r N=161	LPV/r N=163
Køn				
Mænd	82 %	74 %	81 %	76 %
Race (hvid/sort/asiatisk) %	86/9/1	82/12/4	75/19/1	74/19/2
Alder, median, år	39	40	40	40
CDC Kategori C (%)	32 %	28 %	32 %	31 %
Antiretroviral tidligere ubehandlede (%)	28 %	22 %	31 %	34 %
PI-naive (%)	41 %	38 %	48 %	48 %
Median <i>baseline</i> hiv-1 RNA, log <sub>10</sub> kopier/ml (IQR)	4,0 (1,7-5,1)	3,9 (1,7-5,2)	4,4 (3,1-5,1)	4,6 (3,5-5,3)
Median <i>baseline</i> CD4 <sup>+</sup> celletal, celler/mm <sup>3</sup> (IQR)	272 (135-420)	280 (139-453)	241 (86-400)	239 (95-420)

<sup>†</sup> data fra den kliniske studierapport

Tabel 7: Resultater ved uge 48 MaxCmin1 og MaxCmin2<sup>†</sup>

Resultat	MaxCmin1		MaxCmin2	
	SQV/r	IDV/r	SQV/r	LPV/r
Påbegyndt tildelt behandling, n (%)	148 (94 %)	158 (99 %)	161 (94 %)	163 (98 %)
Afbrudt tildelt behandling, n (%)	40 (27 %)	64 (41 %)	48 (30 %)	23 (14 %)
	P=0,01		P=0,001	
Virologisk svigt 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 < 50 kopier/ml ved uge 48, ITT/e <sup>#</sup>	97/144 (67 %)	106/154 (69 %)	90/158 (57 %)	106/162 (65 %)
	P > 0,05 <sup>‡</sup>		P=0,12	
Andel med VL < 50 kopier/ml ved uge 48, i behandling	82/104 (79 %)	73/93 (78 %)	84/113 (74 %)	97/138 (70 %)
	P > 0,05 <sup>‡</sup>		P=0,48	
Median stigning i CD4 celletal ved uge 48 (celler/mm <sup>3</sup> )	85	73	110	106

\* For begge studier: For patienter, der ved indgang i studiet havde VL < 200 kopier/ml, er VF defineret som  $\geq 200$  kopier/ml. MaxCmin1: For patienter der indgik i studiet med VL  $\geq 200$  kopier/ml, er VF defineret som enhver stigning  $\geq 0,5$  logs og/eller VL  $\geq 50.000$  kopier/ml ved uge 4,  $\geq 5.000$  kopier/ml ved uge 12, eller  $\geq 200$  kopier/ml ved uge 24 eller derefter. MaxCmin2: enhver stigning  $\geq 0,5$  log ved et enkelt besøg ;  $\leq 0,5$  log reduktion hvis VL  $\geq 200$  kopier/ml ved uge 4;  $\leq 1,0$  log reduktion fra *baseline* hvis VL  $\geq 200$  kopier/ml ved uge 12; og VL  $\geq 200$  kopier/ml ved uge 24.

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

<sup>†</sup> Data fra den kliniske studierapport

<sup>‡</sup> Data fra MaxCmin1 publikationen

## Kliniske resultater fra pædiatriske studier

Farmakokinetikken, sikkerheden og virkningen af saquinavir er blevet undersøgt i et åbent multicenterstudie hos 18 børn i alderen 4 måneder til yngre end 6 år. Saquinavir (50 mg/kg to gange daglig op til voksendosis på 1.000 mg to gange daglig) blev administreret i kombination med ritonavir oral opløsning (3 mg/kg to gange daglig ved en legemsvægt fra 5 kg til < 15 kg, 2,5 mg/kg to gange daglig ved en legemsvægt fra 15 kg til 40 kg og 100 mg to gange daglig ved en legemsvægt over 40 kg) plus 2 eller flere antiretrovirale baggrundsbehandlinger. Spædbørnene og de små børn blev stratificeret til 2 grupper: Gruppe A ”Yngre aldersgruppe” børn i alderen fra 4 måneder til yngre end 2 år (n=5 og gruppe B ”Ældre aldersgruppe” børn i alderen fra 2 år til yngre end 6 år (n=13).

I den ”Ældre aldersgruppe” var antallet af patienter, der ved uge 48 havde en virusbelastning under 400 kopier/ml, 11 ud af 13. Antallet af patienter, som havde en virusbelastning under 50 kopier/ml, var 9 ud af 13 i den samme periode. CD4-lymfocyt-tallet (udtrykt som gennemsnitlig CD4 i procent) steg med gennemsnitlig 2,97 % i løbet af den samme 48 ugers periode. Størrelsen af studiet var for lille til, at der kan drages konklusioner omkring klinisk fordel.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Saquinavir bliver hovedsageligt komplet metaboliseret af CYP3A4. Ritonavir hæmmer metaboliseringen af saquinavir og øger (”booster”) derved plasmaniveauerne af saquinavir.

**Absorption:** Hos hiv-inficerede voksne patienter giver Invirase i kombination med ritonavir i doser på 1.000/100 mg 2 gange daglig en systemisk tilgængelighed af saquinavir over en 24-timers periode svarende til eller højere end opnåede værdier med saquinavir bløde kapsler 1.200 mg 3 gange daglig (se tabel 8). Farmakokinetikken af saquinavir er stabil ved langtidsbehandling.

Tabel 8: Middel (% CV)-AUC,  $C_{max}$  og  $C_{min}$  af saquinavir hos patienter efter behandling med Invirase, saquinavir bløde kapsler, Invirase/ritonavir og saquinavir bløde kapsler/ritonavir i multiple doser

Behandling	N	AUC $\tau$ (ng·time/ml)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·time/ml) <sup>†</sup>	$C_{max}$ (ng/ml)	$C_{min}$ (ng/ml)
Invirase (hårde kapsler) 600 mg 3 gange daglig	10	866 (62)	2.598	197 (75)	75 (82)
saquinavir bløde kapsler 1.200 mg 3 gange daglig	31	7.249 (85)	21.747	2.181 (74)	216 (84)
Invirase (tabletter) 1.000 mg 2 gange daglig plus ritonavir 100 mg to gange daglig* (fastende)	22	10.320 (2.530-30.327)	20.640	1.509 (355-4.101)	313 (70-1.725) <sup>††</sup>
Invirase (tabletter) 1.000 mg 2 gange daglig plus ritonavir 100 mg 2 gange daglig* (måltid med højt fedtindhold)	22	34.926 (11.826-105.992)	69.852	5.208 (1.536-14.369)	1.179 (334-5.176) <sup>††</sup>

$\tau$  = doseringsinterval, dvs. 8 timer for dosering 3 gange daglig og 12 timer for dosering 2 gange daglig.

$C_{min}$  = de observerede plasmakoncentrationer ved slutningen af dosisintervallet.

\* resultaterne er geometriske gennemsnit (min – max)

<sup>†</sup> afledt fra 2 eller 3 gange daglig dosering

<sup>††</sup>  $C_{trough}$  værdier

Absolut biotilgængelighed var i gennemsnit 4 % (CV 73 %, range: 1 % til 9 %) hos 8 raske frivillige der fik en enkelt 600 mg dose (3 x 200 mg hårde kapsler) Invirase efter et stort morgenmåltid. Den lave biotilgængelighed menes at skyldes en kombination af ufuldstændig absorption og udtalt first pass metabolisme. Ventrikel pH er vist kun at være af mindre betydning ved den store øgning i biotilgængelighed der ses ved samtidig fødeindtagelse. Den absolutte biotilgængelighed af saquinavir administreret samtidig med ritonavir er ikke blevet bestemt hos mennesker.

Bioækvivalensen af Invirase hårde kapsler og filmovertrukne tabletter blev undersøgt i kombination med ritonavir hos patienter efter fødeindtagelse.

Effektiv behandling af naive patienter er forbundet med  $C_{min}$  på ca. 50 ng/ml og en  $AUC_{0-24}$  på omkring 20.000 ng-time/ml. Effektiv behandling af behandlingserfarne patienter er forbundet med en  $C_{min}$  på ca. 100 ng/ml og en  $AUC_{0-24}$  på omkring 20.000 ng-time/ml.

Hos behandlingsnaive hiv-1-inficerede patienter, der påbegyndte Invirase/ritonavir-behandling med et modificeret Invirase/ritonavir-dosisregime bestående af Invirase 500 mg 2 gange daglig med ritonavir 100 mg 2 gange daglig i de første 7 dage af behandlingen og derefter øget til Invirase 1.000 mg 2 gange daglig med ritonavir 100 mg 2 gange daglig i de efterfølgende 7 dage, nærmede eller oversteg saquinavirs systemiske tilgængelighed generelt niveauet af tidligere *steady state* værdier for standarddosisregimet bestående af Invirase/ritonavir 1.000 mg/ 100 mg to gange daglig hen over forsøgsgangene (se tabel 9 og 8).

Tabel 9: Middel (CV%) farmakokinetiske parametre efter administration af det modificerede Invirase/ritonavir-regime i behandlingsnaive hiv-1-inficerede patienter, der indledte behandling med Invirase/ritonavir.

Parameter	Dag 3 500/100 mg (n=22)	Dag 4 500/100 mg (n=21)	Dag 7 500/100 mg (n=21)	Dag 10 1.000/100 mg (n=21)	Dag 14 1.000/100 mg (n=21)
$AUC_{0-12}$ (ng*t/ml)	27.100 (35,7)	20.300 (39,9)	12.600 (54,5)	34.200 (48,4)	31.100 (49,6)
$C_{max}$ (ng/ml)	4.030 (29,1)	2.960 (40,2)	1.960 (53,3)	5.300 (36,0)	4.860 (46,8)
$C_{12}$ (ng/ml)	899 (64,9)	782 (62,4)	416 (98,5)	1.220 (91,6)	1.120 (80,9)

*In vitro* studier har vist, at saquinavir er et substrat for P-glycoprotein (P-gp).

**Effekt af føde:** Et overkrydsningsstudie blev udført med 22 hiv-smittede patienter, der blev behandlet med Invirase/ritonavir 1.000 mg/ 100 mg 2 gange daglig. Patienterne fik tre konsekutive doser under fastende betingelser eller efter et fedt- og kalorierigt måltid (46 g fedt, 1.091 kcal), hvor  $AUC_{0-12}$ ,  $C_{max}$  og  $C_{trough}$  værdier af saquinavir under fastende betingelser var omkring 70 % lavere end efter et måltid med højt fedtindhold. Alle undtagen én patient ramte  $C_{trough}$  værdier for saquinavir over den terapeutiske grænseværdi (100 ng/ml) under fastende betingelser. Der var ingen klinisk signifikante forskelle i den farmakokinetiske profil af ritonavir i fastende eller mæt tilstand, men ritonavir  $C_{trough}$  (geometrisk gennemsnit 245 mod 348 ng/ml) var lavere under fastende betingelser end efter indtagelse af et måltid. Invirase/ritonavir kan administreres med eller uden samtidig fødeindtagelse.

**Fordeling hos voksne:** Saquinavir penetrerer udtalt ind i vævene. Middel *steady state* fordelingsvolumen efter intravenøs indgift af en 12 mg dosis af saquinavir var 700 l (CV 39 %). Det er vist, at saquinavir er ca. 97 % bundet til plasmaproteiner op til 30 µg/ml. Hos to patienter, der fik Invirase 600 mg 3 gange daglig, fandtes koncentrationer af saquinavir i cerebrospinalvæsken ubetydelig sammenlignet med koncentrationeni tilsvarende plasmaprøver.

**Biotransformation og udskillelse hos voksne:** *In vitro* eksperimenter har vist at saquinavir's metabolisme er P450 medieret med det specifikke isoenzym, CYP3A4, som ansvarlig for over 90 % af

den hepatiske metabolisme. Baseret på *in vitro* studier, metaboliseres saquinavir hurtigt til en række mono- og dihydroxylerede inaktive stoffer. I en massebalanceundersøgelse med anvendelse af 600 mg  $^{14}\text{C}$ -saquinavir (n = 8), gen fandtes henholdsvis 88 % og 1 % af den oralt indgivne radioaktivitet i fæces og i urin indenfor 4 døgn efter indgift. Hos yderligere 4 personer der fik indgivet 10,5 mg  $^{14}\text{C}$ -saquinavir intravenøst, gen fandtes henholdsvis 81 % og 3 % af den intravenøst indgivne radioaktivitet i fæces og i urin indenfor 4 døgn efter indgift. 13 % af cirkulerende saquinavir i plasma fandtes som uomdannet stof efter oral indgift og resten som metabolitter. Efter intravenøs indgift fandtes 66 % af cirkulerende saquinavir som uomdannet stof og resten som metabolitter, hvilket tyder på at saquinavir undergår udtalt first pass metabolisme. *In vitro* eksperimenter har vist at den hepatiske metabolisme af saquinavir mættes ved koncentrationer over 2 µg/ml. Systemisk clearance af saquinavir var høj, 1,14 l/h/kg (CV 12 %), lidt over leverens plasma-gennemstrømning og konstant efter intravenøse doser på 6, 36 og 72 mg. Middeltiden saquinavir er til stede fandtes at være 7 timer (n = 8).

### **Særlige populationer**

**Effekten af køn efter behandling med Invirase/ritonavir:** Der blev observeret en kønsforskel, idet kvinder havde højere saquinavireksponering end mænd (AUC gennemsnitligt 56 % højere og  $C_{\max}$  gennemsnitligt 26 % højere) i det bioekvivalensstudie, som sammenlignede Invirase 500 mg filmovertrukne tabletter med Invirase 200 mg hårde kapsler, i begge tilfælde i kombination med ritonavir. Der var ikke evidens for, at alder og legemsvægt kunne forklare kønsforskellen i dette studie. Begrænsede data fra kontrollerede kliniske studier med godkendte doseringsregimer indikerer ikke en større forskel mellem effekt og sikkerhedsprofilerne for mænd og kvinder.

**Patienter med nedsat leverfunktion:** Effekten af nedsat leverfunktion på *steady state* farmakokinetikken af saquinavir/ritonavir (1.000 mg/100 mg 2 gange daglig i 14 dage) blev undersøgt hos 7 hiv-inficerede patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh klasse B score på 7 til 9). Studiet omfattede en kontrolgruppe bestående af 7 hiv-inficerede patienter med normal leverfunktion parret i forhold til alder, køn, vægt og tobaksforbrug med patienterne med nedsat leverfunktion. Gennemsnitsværdierne (% variationskoefficient i parenteser) for saquinavir  $AUC_{0-12}$  og  $C_{\max}$  var henholdsvis 24,3 (102 %) µg·timer/ml og 3,6 (83 %) µg/ml for hiv-inficerede patienter med moderat nedsat leverfunktion. De tilsvarende værdier for kontrolgruppen var 28,5 (71 %) µg·timer/ml og 4,3 (68 %) µg/ml. Den geometriske gennemsnitsratio (ratioen af farmakokinetiske parametre hos patienter med nedsat leverfunktion i forhold til hos patienter med normal leverfunktion) (90 % konfidensinterval) var 0,7 (0,3 til 1,6) for både  $AUC_{0-12}$  og  $C_{\max}$ , hvilket tyder på ca. 30 % reduktion i den farmakokinetiske eksponering hos patienter med moderat nedsat leverfunktion. Resultaterne er baseret på totale koncentrationer (proteinbundet og ubundet). Koncentrationerne af ubundet ved *steady state* blev ikke vurderet. Baseret på begrænset data synes dosisjustering ikke at være påkrævet for patienter med moderat nedsat leverfunktion. Tæt monitorering af sikkerhed (herunder tegn på hjertearytmi) og virologisk respons anbefales på grund af øget variabilitet i eksponeringen hos denne population (se pkt. 4.2 og 4.4).

**Pædiatriske patienter:** *Steady state* farmakokinetisk information er tilgængelig fra hiv-inficerede pædiatriske patienter fra studie NV20911. I dette studie var 5 patienter yngre end 2 år og 13 patienter var i alderen 2 til under 6 år. De fik 50 mg/kg saquinavir to gange daglig (højst 1.000 mg to gange daglig) boostet med ritonavir 3 mg/kg for patienter med legemsvægt i intervallet 5 kg til < 15 kg og 2,5 mg/kg for patienter med legemsvægt i intervallet 15 kg til 40 kg (højst 100 mg to gange daglig). 16 ud af 18 børn kunne ikke sluge Invirase, hårde kapsler og fik medicinen ved at åbne kapslerne og blande indholdet med forskellige vehikler. De farmakokinetiske eksponeringsparametre for den ”Ældre aldersgruppe” er listet nedenfor i tabel 10. Resultaterne fra den ”Yngre aldersgruppe” er ikke vist, da data er begrænsede pga. de få patienter i gruppen.



Tabel 10: Saquinavirs farmakokinetiske parametre ved *steady state* hos hiv-inficerede pædiatriske patienter

			Gennemsnit ± SD (% CV) saquinavir farmakokinetiske parametre*		
Studie	Aldersgruppe (år)	N	AUC <sub>0-12t</sub> (ng·t/ml)	C <sub>trough</sub> (ng/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)
NV20911	2 til < 6 år	13	38.000 ± 18.100 (48 %)	1.860 ± 1.060 (57 %)	5.570 ± 2.780 (50 %)

\* alle parametre er normaliseret til en dosis på 50 mg/kg

Eksposeringen for saquinavir ved *steady state* observeret i pædiatriske studier var væsentligt højere end historiske data hos voksne, hvor dosis- og eksponerings-afhængig QTc- og PR-forlængelse blev observeret (se pkt. 4.4).

### 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

**Akut og kronisk toksicitet:** Saquinavir blev udmærket tolereret i orale akutte og kroniske toksicitetsstudier på mus, rotter, hunde og silkeaber.

**Mutagenicitet:** Mutagene og genotoksiske studier, med og uden relevant metabolisk aktivering, har vist, at saquinavir ikke har mutagen aktivitet *in vitro* i hverken bakterielle celler (Ames test) eller pattedyrsceller (kinesisk hamsterlunge V79/HPRT-test). Saquinavir inducerer ikke kromosomale skader *in vivo* i en mikronukleus-test på mus eller *in vitro* i humane perifere blodlymfocytter. Saquinavir inducerer heller ikke primære DNA-skader *in vitro* i den ikke-skemalagte DNA-syntesetest.

**Karcinogenicitet:** Der var ingen tegn på Karcinogen aktivitet efter indgift af saquinavirmesilat i 96 til 104 uger t rotter og mus. Plasmakoncentrationerne (AUC-værdier) hos rotter (maksimumdosis 1.000 mg/kg/dag) og hos mus (maksimumdosis 2500 mg/kg/dag) var lavere end de forventede plasmakoncentrationer, der blev opnået hos mennesker ved den anbefalede kliniske dosis af Invirase boostet med ritonavir.

**Forplantningstoksicitet:** Fertilitet, peri- og postnatal udvikling blev ikke påvirket og embryo- toksiske/teratogene virkninger blev ikke observeret hos rotter eller kaniner ved plasmakoncentrationer, der var lavere end de, der blev opnået hos mennesker ved den anbefalede kliniske dosis af Invirase boostet med ritonavir. Distributionsstudier i disse arter viste at placentaoverførslen af saquinavir er lav (mindre end 5 % af maternelle plasmakoncentrationer).

**Sikkerhedsfarmakologi:** *In vitro* aktiviteten af klonede humane kardielle kaliumkanaler (hERG) blev hæmmet 75 % ved 30 µM saquinavir. Saquinavir hæmmede både hERG-strøm og L-type Ca<sup>++</sup>-kanalstrøm med en IC<sub>50</sub> på henholdsvis 4,7 µM og 6,3 µM. I et studie over myokardiel fordeling hos rotter blev der observeret en 2-fold større akkumulering af saquinavir i hjertet sammenlignet med plasma efter samtidig administration af saquinavir og ritonavir. Den kliniske relevans af disse prækliniske resultater er ikke kendt, men kardielle lednings- og repolariseringsabnormiteter hos mennesker er blevet observeret ved kombinationsbehandling med saquinavir og ritonavir (se pkt. 4.4 og 5.1).

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### *Tabletkerne:*

Mikrokrystallinsk cellulose  
Croscarmellosematrium  
Povidon  
Lactose (monohydrat)  
Magnesiumstearat

#### *Tabletfilm:*

Hypromellose  
Titandioxid (E 171)  
Talcum  
Glyceroltriacetat  
Gult og rødt jernoxid (E172)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ingen

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Plastikglas (HDPE) indeholdende 120 tabletter.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Tyskland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**

EU/1/96/026/002

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 4. oktober 1996

Dato for seneste fornyelse: 4. oktober 2006

## 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****TEKST PÅ DEN YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Invirase 500 mg filmovertrukne tabletter  
Saquinavir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 500 mg saquinavir som saquinavirmesilat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også lactose (monohydrat) 38,5 mg, farvestoffer (titandioxid E 171, jernoxid E 172) og andre hjælpestoffer. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

120 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ (E)**

Oral anvendelse  
De filmovertrukne tabletter skal synkes hele  
Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**



**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/96/026/002

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

invirase 500 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D -STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSEBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**TEKST PÅ FLASKEETIKETTEN**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Invirase 500 mg filmovertrukne tabletter  
Saquinavir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 500 mg saquinavir som saquinavirmesilat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også lactose (monohydrat) 38,5 mg, farvestoffer (titandioxid E 171, jernoxid E 172) og andre hjælpestoffer. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

120 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ (E)**

Oral anvendelse  
De filmovertrukne tabletter skal synkes hele  
Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/96/026/002

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D -STREGKODE**

N/A

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSEBARE DATA**

N/A

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

### **Invirase 500 mg filmovertrukne tabletter** Saquinavir

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere du vil vide.
- Lægen har ordineret Invirase til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlægsseddel.dk](http://www.indlægsseddel.dk)

#### **Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Invirase
3. Sådan skal du tage Invirase
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelse og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Invirase indeholder det aktive stof saquinavir, der er et antiviralt stof. Det tilhører den lægemiddelgruppe, som kaldes proteasehæmmere. Det anvendes til behandling af infektion med det humane immundefekt virus (hiv).

Invirase anvendes til voksne med hiv-1-infektion. Invirase skal anvendes sammen med ritonavir (Norvir) samt andre antiretrovirale lægemidler.

#### **2. Det skal du vide før du begynder at tage Invirase**

##### **Tag ikke Invirase:**

- hvis du er allergisk over for saquinavir, ritonavir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Invirase (angivet i punkt 6)
- hvis du har problemer med hjertet, som kan ses på et elektrokardiogram (ekg, optagelse af hjertets elektriske aktivitet) – det kan være medfødt
- hvis du har en meget langsom hjerterytme (bradykardi)
- hvis du har et svagt hjerte (hjertesvigt)
- hvis du tidligere har haft uregelmæssig hjerterytme (arytmier)
- hvis du har forstyrrelser i saltbalancen i blodet, især lavt kaliumindhold i blodet (hypokalæmi), som ikke kontrolleres ved behandling
- hvis du lider af en alvorlig leversygdom såsom gulsot, leverbetændelse eller leversvigt – hvor du har væskeophobning i maven, bliver forvirret eller bløder fra spiserøret
- hvis du for nyligt har taget hiv lægemidlet rilpivirin

Tag ikke Invirase, hvis noget af ovenstående passer på dig. Hvis du er i tvivl, så kontakt din læge eller apoteket, før du tager Invirase.

### **Tag ikke Invirase, hvis du tager eller får nogen af følgende lægemidler:**

#### **Lægemidler som kan ændre din hjerterytme, såsom:**

- visse lægemidler mod hiv - såsom atazanavir, lopinavir, rilpivirin
- visse former for hjertemedicin - amiodaron, bepridil, disopyramid, dofetilid, flecainid, hydrokinidin, ibutilid, lidocain, propafenon, kinidin og sotalol
- visse lægemidler mod depression - amitriptylin, imipramin, trazodon, maprotilin
- lægemidler til behandling af andre alvorlige mentale forstyrrelser – såsom clozapin, haloperidol, mesoridazin, phenothiaziner, sertindol, sultoprid, thioridazin, ziprasidon
- visse lægemidler mod infektioner - såsom clarithromycin, dapson, erythromycin, halofantrin, pentamidin, sparfloracin
- visse lægemidler mod stærke smerter (narkotiske analgetika) - såsom alfentanyl, fentanyl, methadon
- lægemidler til behandling af impotens - sildenafil, vardenafil, tadalafil
- visse andre lægemidler som kan benyttes mod forskellige sygdomme: cisaprid, difemanil, mizolastin, quinin, vincamin
- visse lægemidler som bruges til at forhindre afstødning af nye organer efter en organtransplantation, såsom tacrolimus
- visse lægemidler til behandling af symptomerne ved godartet prostatahyperplasi (forstørret prostata) – såsom alfuzosin
- visse lægemidler sædvanligvis anvendt til behandling af allergiske symptomer – såsom terfenadin og astemizol
- visse lægemidler som bruges til behandling af alvorlige mentale forstyrrelser – såsom pimozid
- visse lægemidler (tyrosinkinasehæmmere) som bruges til behandling af visse former for kræft såsom dasatinib og sunitinib

#### **Nogen af nedenstående lægemidler:**

- sekalealkaloider - anvendes til behandling af migræneanfald
- triazolam og midazolam (indtaget gennem munden) - til at hjælpe dig med at sove eller mod angst
- rifampicin – til at forebygge eller behandle tuberkulose
- simvastatin og lovastatin - til at sænke kolesterolindholdet i blodet.
- quetiapin – bruges til at behandle skizofreni, bipolar (manio-depressiv) lidelse og svær depression
- lurasidon – bruges til at behandle skizofreni

Du må ikke tage Invirase sammen med andre lægemidler uden først at have talt med din læge. De ovenfor nævnte lægemidler kan forårsage alvorlige bivirkninger, hvis du tager dem sammen med Invirase.

Tag ikke Invirase, hvis noget af ovenstående passer på dig. Hvis du er i tvivl, så kontakt din læge eller apoteket, før du tager Invirase.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Du bør vide at Invirase/ritonavir ikke helbreder hiv-infektion og at du fortsat kan få infektioner eller andre sygdomme associeret med hiv-lidelse. Du bør derfor forblive under tilsyn af din læge medens du behandles med Invirase/ritonavir.

Du kan stadig smitte andre med hiv, selvom du tager dette lægemiddel, selvom risikoen er nedsat ved effektiv antiretroviral terapi. Tal med lægen om, hvilke forholdsregler der er nødvendige for at undgå at smitte andre personer.

På nuværende tidspunkt findes der kun begrænset dokumentation for behandling med Invirase/ritonavir hos børn og hos voksne over 60 år.

### **Uregelmæssige hjerterytmer (arytmier)**

Invirase kan ændre den måde dit hjerte slår på – dette kan være alvorligt. Dette kan især forekomme, hvis du er kvinde eller ældre.

- Hvis du tager medicin, som nedsætter kaliumindholdet i dit blod, så tal med din læge, før du tager Invirase
- **Kontakt omgående din læge, hvis du får hjertebanken eller uregelmæssig hjerterytme (puls) under behandlingen.** Din læge kan vælge at tage et ekg for at tjekke din hjerterytme.

### **Andre tilstande**

Der er visse tilstande, som du kan lide af eller have haft, som gør det nødvendigt at tage særlige forholdsregler før eller medens du tager Invirase/ritonavir. Før du begynder at tage denne medicin, skal du fortælle din læge, hvis du har diarré eller allergier (se afsnit 4), eller hvis du ikke kan tåle visse sukkerarter (se afsnit "Invirase indeholder lactose").

Nyresygdom: Kontakt din læge, hvis du har haft en nyresygdom.

Lever sygdom: Tal med din læge, hvis du har haft en leversygdom. Patienter med kronisk hepatitis B eller C, og som samtidig bliver behandlet med antiretrovirale lægemidler, kan have øget risiko for alvorlige og potentielt dødelige leverskader og kan være nødt til at afgive blodprøver til kontrol af leverfunktionen.

Infektion: Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion (aids), som tidligere har haft opportunistisk infektion, kan tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner forekomme kort efter, at anti-hiv-behandlingen er startet. Det antages, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, som således gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden tydelige symptomer. Hvis du bemærker nogen som helst symptomer på infektion, skal du omgående informere din læge (se afsnit 4).

Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter du er begyndt at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, du er påbegyndt behandling. Du skal straks informere din læge for at få den nødvendige behandling, hvis du bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet

Knogleproblemer: Nogle af de patienter, der får flere antiretrovirale lægemidler på samme tid, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes knoglenekrose (hvor knoglevævet dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglen). Til de mange risikofaktorer for udvikling af denne sygdom hører blandt andre: Hvor længe den samtidige behandling med flere antiretrovirale lægemidler varer, anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, alvorligt nedsat immunforsvar samt (over-)vægt (højere Body Mass Index (BMI)). Stivhed, ømhed og smerter i leddene (især hofte, knæ og skulder) samt bevægelsesbesvær er tegn på knoglenekrose. Hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer, bør du fortælle det til din læge.

### **Brug af anden medicin sammen med Invirase**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Invirase/ritonavir *kan tages* sammen med en del andre lægemidler som er almindeligt anvendt ved hiv-infektioner.

Der er nogle lægemidler, som ikke må indtages sammen med Invirase/ritonavir (se afsnit "Tag ikke Invirase hvis du tager nogen af følgende lægemidler" ovenfor). Der er også nogle lægemidler, hvor *dosisreduktion* af lægemidlet eller af Invirase eller ritonavir er nødvendig (se afsnit "Lægemidler som kan interagere med saquinavir og/eller ritonavir omfatter" nedenfor). Bed din læge eller apoteket om flere oplysninger om, hvordan Invirase/ritonavir skal indtages sammen med andre lægemidler.

Lægemidler, som kan interagere med saquinavir og/eller ritonavir omfatter:

- andre lægemidler mod hiv - såsom nelfinavir, indinavir, nevirapin, delavirdin, efavirenz, maraviroc, cobicistat
- nogle lægemidler som påvirker immunsystemet - såsom ciclosporin, sirolimus (rapamycin), tacrolimus
- forskellige steroider - såsom dexamethason, ethinylestradiol, fluticason
- visse former for hjertemedicin - såsom calciumantagonister, kinidin, digoxin
- kolesterolsænkende lægemidler - såsom statiner
- svampemidler – ketoconazol, itraconazol, fluconazol og miconazol
- epilepsimedicin - såsom phenobarbital, phenytoin og carbamazepin
- beroligende lægemidler - såsom midazolam indgivet ved injektion
- visse antibiotika - såsom quinipristin/dalfopristin, rifabutin, fusidinsyre,
- lægemidler til behandling af depression - såsom nefazodon, tricykliske antidepressiva
- blodfortyndende medicin - warfarin
- naturmedicin, som indeholder perikon eller hvidløgs kapsler
- visse lægemidler, der anvendes til behandling af sygdomme, som skyldes for meget mavesyre – såsom omeprazol eller andre syrepumpehæmmere
- lægemidler til behandling af astma eller andre lungesygdomme, f.eks. kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) - såsom salmeterol
- lægemidler mod urinsyre rigt - såsom colchicin
- lægemidler til behandling af højt blodtryk i lungernes blodårer (en sygdom kendt som pulmonal arterial hypertension) - såsom bosentan

Du må derfor ikke indtage Invirase/ritonavir sammen med andre lægemidler med mindre din læge er indforstået dermed.

Hvis du tager p-piller for at undgå graviditet skal du yderligere anvende et præventionsmiddel eller en anden type prævention da ritonavir kan nedsætte effekten af p-pillerne.

### **Brug af Invirase sammen med mad og drikke**

Invirase skal tages sammen med ritonavir, og med eller efter et måltid.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager Invirase.

Du må ikke amme, hvis du tager Invirase/ritonavir.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Indflydelsen af Invirase på din evne til at køre bil eller motorcykel eller cykle eller arbejde med værktøj eller maskiner er ikke undersøgt. Der er dog rapporteret om svimmelhed, træthed og synsnedsættelse efter anvendelse af Invirase. Du må derfor ikke køre bil eller motorcykel eller cykle eller arbejde med værktøj eller maskiner, hvis du oplever disse symptomer.

### **Invirase indeholder lactose**

Hver filmovertrukken tablet indeholder lactose (monohydrat) 38,5 mg. Hvis du har fået at vide af din læge at du ikke kan tåle visse sukkerarter, skal du kontakte lægen før du begynder at tage dette lægemiddel.

## **3. Sådan skal du tage Invirase**

Tag altid Invirase/ritonavir nøjagtig efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket. Invirase leveres som en 500 mg filmovertrukken tablet. Din læge vil ordinere Invirase i kombination med ritonavir (Norvir) og andre lægemidler mod hiv.



### **Sådan skal du tage**

- Tag Invirase samtidig med dine ritonavir (Norvir) kapsler
- Tag dine Invirase filmovertrukne tabletter i forbindelse med et måltid
- Synk tabletterne hele med vand.

### **Så meget skal du tage**

#### **Den sædvanlige dosis er**

- Tag to 500 mg Invirase filmovertrukne tabletter to gange daglig
- Tag én 100 mg ritonavir (Norvir) kapsel to gange daglig

#### **Hvis det er første gang du får lægemidler mod hiv eller det er første gang du skal tage ritonavir (Norvir)**

Du skal tage en lavere dosis af Invirase i den første uge.

Uge 1:

- Tag én 500 mg filmovertrukken Invirase tablet to gange daglig
- Tag én 100 mg ritonavir (Norvir) kapsel to gange daglig

Uge 2 og frem:

- Fortsæt med standarddosis.

#### **Hvis du har taget for meget Invirase**

Hvis du har indtaget flere tabletter Invirase/ritonavir end foreskrevet, skal du kontakte din læge eller apoteket.

#### **Hvis du har glemt at tage Invirase**

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte enkeltdosis. Hvis du glemmer at indtage en dosis skal du indtage dosis sammen med føde så snart du kommer i tanke om det. Derefter fortsætter du som foreskrevet. Du må ikke selv ændre på den foreskrevne dosering.

#### **Hvis du holder op med at tage Invirase**

Du skal fortsætte med at tage medicinen indtil din læge beslutter at du skal ophøre dermed. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Når man behandler hiv-infektion er det ikke altid muligt at skelne imellem uønskede virkninger forårsaget af Invirase, eller forårsaget af anden medicin du indtager samtidig, eller af infektionens komplikationer. Af disse grunde er det vigtigt at du fortæller din læge om enhver ændring i din tilstand.

De hyppigst (*hos flere end 10 ud af 100 patienter*) rapporterede bivirkninger af saquinavir taget sammen med ritonavir vedrører mave-tarmkanalen såsom utilpashed, diarré, træthed, opkastning, prutten og mavesmerter som de mest almindelige. Ændringer i laboratorieværdier (f.eks. blod- og urinundersøgelser) er også meget almindeligt rapporteret.

Andre rapporterede bivirkninger (*hos flere end 1 af 100, men færre end 1 ud af 10 patienter*), som kan optræde er: Udslæt, kløen, eksem og tør hud, hårtab, mundtørhed, hovedpine, perifer neuropati (en forstyrrelse af nerverne i hænder og fødder i form af følelseløshed, prikkende og stikkende

fornemmelser og jagende eller brændende smerter), slaphed, svimmelhed, libidoproblemer, smagsforstyrrelser, sår i munden, tørre læber, mavebesvær, fordøjelsesbesvær, vægttab, forstoppelse, øget appetit, muskelkrampe og åndenød.

Andre mindre hyppigt rapporterede bivirkninger (*hos flere end 1 ud af 1000, men færre end 1 ud af 100 patienter*) er: Nedsat appetit, synsforstyrrelser, leverbetændelse, kramper, allergiske reaktioner, blistre, søvnighed, abnorm nyrefunktion, betændelse i bugspytkirtlen, gulfarvning af huden og det hvide i øjnene pga. leverproblemer samt Stevens-Johnsons syndrom (en alvorlig sygdom med blistre på huden, øjnene, i munden og på kønsdelene).

Hos nogle patienter med hæmofili A og B er der meddelt tilfælde om øget blødningstendens under denne behandling eller behandling med en anden proteasehæmmer. Skulle dette ske for dig, bør du øjeblikkelig kontakte din læge.

Der er rapporteret smerter eller ømhed i musklerne samt muskelsvækkelse, især efter antiretroviral kombinationsbehandling med proteasehæmmere og nukleosidanaloger. Muskellidelserne har i sjældne tilfælde været alvorlige (rabdomyolyse).

#### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar Invirase utilgængeligt for børn.

Brug ikke Invirase efter den udløbsdato, der står på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale yderpakning.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Invirase indeholder:

- Aktivt stof: saquinavir. En Invirase filmovertrukken tablet indeholder 500 mg saquinavir som saquinavirmesilat.
- Øvrige indholdsstoffer (hjelpestoffer): mikrokrySTALLinsk cellulose, croscarmellosenatrium, povidon, lactose (monohydrat) 38,5 mg, magnesiumstearat, hypromellose, titandioxid (E171), talcum, glyceroltriacetat, gul jernoxid (E172) og rød jernoxid (E172).

### Udseende og pakningsstørrelser

Invirase 500 mg filmovertrukne tabletter er lyse orange til grå- eller brunligt orange ovale tabletter mærket med "SQV 500" på den ene side og "ROCHE" på den anden side. En plastikflaske (HDPE) indeholder 120 filmovertrukne tabletter.

## **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Tyskland

### **Fremstiller**

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

### **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

### **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 Ireland)

### **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

**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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 – 6 7039831

**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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om Invirase på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.