

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

INVIRASE 500 mg filmuhúðaðar töflur.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Ein filmuhúðuð tafla inniheldur 500 mg af saquinavíri sem saquinavírmesílat.

Hjálparefni með þekkta verkun: Laktósa einhýdrat: 38,5 mg.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Ljós appelsínugul til gráleit eða brúnleit appelsínugul filmuhúðuð tafla sporöskjulaga með sívalnings tvíkúpta lögum og merkingunni „SQV 500” á annarri hliðinni og „ROCHE” á hinni hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Invirase er ætlað til meðferðar á HIV-1 sýktum fullorðnum sjúklingum. Invirase á eingöngu að gefa ásamt rítonavíri og öðrum andretróveirulyfjum (sjá kafla 4.2).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

Sérfræðingur með reynslu í meðferð á HIV sýkingu skal hefja meðferð með Invirase.

#### *Ásamt rítonavíri*

Ráðlagður skammtur af Invirase er 1000 mg (2 x 500 mg filmuhúðaðar töflur) tvisvar á dag með rítonavíri 100 mg tvisvar á dag ásamt öðrum andretróveirulyfjum. Fyrir sjúklinga sem ekki hafa áður fengið meðferð og eru að hefja meðferð með Invirase/rítonavír er ráðlagður upphafsskammtur af Invirase 500 mg (1 x 500 mg filmuhúðuð tafla) tvisvar á dag með rítonavíri 100 mg tvisvar á dag ásamt öðrum andretróveirulyfjum á fyrstu 7 dögum meðferðar (sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Invirase 500 mg filmuhúðaðar töflur). Eftir 7 daga er ráðlagður skammtur af Invirase 1000 mg tvisvar á dag með rítonavíri 100 mg tvisvar á dag ásamt öðrum andretróveirulyfjum. Sjúklingar sem skipta beint úr meðferð með öðrum próteasahemli ásamt rítonavíri eða úr meðferð sem byggir á bakritahemlum sem ekki eru núkleósíð, að rilpiviríni undanskildu (sjá kafla 4.5), án útskolunartímabils (wash out period), eiga hins vegar bæði að hefja meðferð og halda henni áfram með hefðbundnum ráðlögðum skammti af Invirase, sem er 1000 mg tvisvar á dag með rítonavíri 100 mg tvisvar á dag.

#### *Skert nýrnastarfsemi:*

Ekki er þörf á að aðlaga skammta fyrir sjúklinga með væga eða miðlungs mikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

#### *Skert lifr starfsemi:*

Ekki er þörf á að aðlaga skammta fyrir HIV-sýkta sjúklinga með væga skerðingu á lifr starfsemi. Ekki er ráðlagt að aðlaga skammta fyrir sjúklinga með miðlungs mikla skerðingu á lifr starfsemi, byggt á takmörkuðum upplýsingum. Mælt er með því að fylgjast náið með öryggi (þ.m.t. einkennum

hjartsláttartruflana) og veirusvörun, vegna aukins breytileika á útsetningu í þessum sjúklingahópi. Invirase/rítónavír má ekki nota hjá sjúklingum með vantempraða lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

#### **Börn:**

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og virkni saquinavírs ásamt rítónavír hjá HIV sýktum sjúklingum yngri en 2ja ára. Engar ráðleggingar um skammta hafa verið staðfestar fyrir börn  $\geq 2$  ára sem veita bæði virkni og eru undir viðmiðunarmörkum fyrir hættu á lengingu QT bils og PR bils.

**Fullorðnir eldri en 60 ára:** Takmörkuð reynsla er af notkun Invirase hjá fullorðnum eldri en 60 ára. Aldraðir sjúklingar gætu verið næmari fyrir áhrifum lyfja á QT bil og PR bil.

#### Lyfjagjöf

Invirase filmuhúðaðar töflur á að gleypa heilar og taka á sama tíma og rítónavír með eða eftir mat (sjá kafla 5.2).

### **4.3 Frábendingar**

Ekki má nota Invirase hjá sjúklingum með:

- ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1
- vantempraðan lifrarsjúkdóm (decompensated liver disease) (sjá kafla 4.4)
- **meðfædda eða þekkta áunna lengingu QT bils**
- **truflanir á blóðsöltum, einkum ómeðhöndlaður kalíumskortur í blóði**
- **hægslátt sem skiptir máli klínískt**
- **hjärtabilun með minnkuðu útfallsbroti vinstra slegils sem skiptir máli klínískt**
- **fyrri sögu um hjartsláttartruflanir með einkennum**
- samtímis meðferð með einhverjum eftirtalinnu lyfja, sem geta milliverkað og leitt til hugsanlega lífshættulegra aukaverkana (sjá kafla 4.4, 4.5 og 4.8)
  - **lyf sem lengja QT og/eða PR bil (sjá kafla 4.4 og 4.5)**
  - mídazólám gefið í inntöku (sjá varúð við gjöf mídazóláms stungulyfs í kafla 4.5), tríazólám (lengd eða aukin róandi áhrif hugsanleg, öndunarbæling)
  - simvastatín, lóvastatín (aukin hætta á vöðvakvilla þar með talið rákvöðvasundrun)
  - ergotalkalóíðar (t.d. ergotamín, tvíhýdróergotamín, ergonóvín og metýlrgonóvín)(hugsanleg bráð ergoteitrun)
  - rífampicín (hætta á alvarlegum eituráhrifum á lifrarfrumur) (sjá kafla 4.4, 4.5 og 4.8).
  - quetiapín (hætta á dáí, sjá kafla 4.5)
  - lurasidón (alvarleg og/eða lífshættuleg viðbrögð hugsanleg, sjá kafla 4.5).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

**Til athugunar þegar Invirase meðferð er hafin:** Invirase á ekki að gefa sem eina próteasahemilinn. Invirase á einungis að gefa ásamt rítónavíri (sjá kafla 4.2). Ekki er mælt með samtímis notkun Invirase og cobicistats, þar sem skömmtunarráðleggingar fyrir slíka samhliðanotkun hafa ekki verið ákveðnar.

Upplýsa skal sjúklinga um að saquinavír er ekki lækning á HIV sýkingu og að þeir geti áfram fengið sjúkdóma sem tengjast langt genginni HIV sýkingu, þar á meðal tækifærissýkingar.

Einnig skal upplýsa sjúklinga um að aukaverkanir gætu komið fram við samtímis gjöf annarra lyfja.

#### **Frávik í hjartaleiðni og endurskautun:**

Skammtaháðar lengingar á QT og PR bilum hafa komið fram hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu Invirase örvað með rítónavíri (sjá kafla 5.1). **Því má ekki nota Invirase sem örvað er með rítónavíri samtímis öðrum lyfjum sem valda lengingu QT og/eða PR bils (sjá kafla 4.3).**

Þar sem lenging á QT og PR bilum eykst enn frekar með aukinni þéttni saquinavírs á ekki að nota stærri skammta af Invirase sem örvað er með rítónavíri en ráðlagt er. Áhrif Invirase sem örvað er með rítónavíri í skammtastærðinni 2000 mg einu sinni á dag með 100 mg af rítónavíri einu sinni á dag hafa ekki verið rannsökuð með tilliti til hættu á lengingu QT bils og er ekki mælt með þannig notkun. Gæta

skal varúðar við notkun annarra lyfja sem vitað er að auka plasmabéttni Invirase sem örvað er með rítonavíri.

Konur og aldraðir sjúklingar geta verið næmari fyrir áhrifum lyfja á QT og/eða PR bil.

• **Klínísk umönnun:**

Íhuga skal að taka hjartalínurit bæði fyrir meðferð og eftir að meðferð hefst, t.d. hjá sjúklingum sem taka samtímis lyf sem vitað er að geta aukið útsetningu fyrir saquinavíri (sjá kafla 4.5). Ef vart verður við einkenni sem geta bent til óreglulegs hjartsláttar á að skrá hjartalínurit samfelld. Hætta skal meðferð með Invirase sem örvað er með rítonavíri ef hjartsláttartruflanir koma fram eða ef vart verður lengingar á QT eða PR bili.

**Sjúklingar sem hefja meðferð með Invirase sem örvað er með rítonavíri:**

- Taka á hjartalínurit af öllum sjúklingum fyrir upphaf meðferðar: sjúklingar með QT bil > 450 msek eiga ekki að nota Invirase sem örvað er með rítonavíri. Fyrir sjúklinga með QT bil < 450 msek er ráðlagt að taka hjartalínurit meðan á meðferð stendur.
- Fyrir áður ómeðhöndlaða sjúklinga þar sem meðferð er hafin með Invirase/ rítonavíri 500/100 mg tvisvar á dag fyrstu 7 dagana, sem fylgt er eftir með Invirase 1000 mg tvisvar á dag ásamt rítonavíri 100 mg tvisvar á dag eftir 7 daga, og með QT bil < 450 msek við upphaf meðferðar, er lagt til að taka hjartalínurit meðan á meðferð stendur, eftir u.þ.b. 10 daga meðferð.
- Sjúklingar sem sýna lengingu QT bils í > 480 msek eða lengingu um > 20 msek umfram gildi fyrir meðferð eiga að hætta meðferð með Invirase sem örvað er með rítonavíri.

**Sjúklingar sem eru stöðugir á meðferð með Invirase sem örvað er með rítonavíri og þurfa samhliða meðferð með lyfjum sem geta aukið útsetningu fyrir saquinavíri eða sjúklingar sem fá lyf sem geta aukið útsetningu fyrir saquinavíri og þurfa samhliða meðferð með Invirase sem örvað er með rítonavíri, þar sem engin önnur meðferð er tiltæk og ávinningur vegur þyngra en áhætta:**

- Taka á hjartalínurit fyrir upphaf samhliða meðferðarinnar: hjá sjúklingum með QT bil > 450 msek á ekki að hefja samhliða meðferðina (sjá kafla 4.5).
- Fyrir sjúklinga með QT bil < 450 msek við upphaf meðferðar á að taka hjartalínurit meðan á meðferð stendur. Hjá sjúklingum sem sýna lengingu QT bils í > 480 msek eða lengingu um > 20 msek eftir upphaf samhliða meðferðarinnar skal lækurinn leggja klínískt mat á hvort hætta eigi meðferð með Invirase sem örvað er með rítonavíri, samhliða meðferðinni eða báðum.

• **Mikilvægar upplýsingar fyrir sjúklinga:**

*Þeir sem ávísar lyfinu verða að ganga úr skugga um að sjúklingar hafi fengið allar eftirfarandi upplýsingar um frávik í hjartaleiðni og endurskautun:*

- Vara skal sjúklinga sem hefja meðferð með Invirase sem örvað er með rítonavíri við hættu á hjartsláttartruflunum sem tengist lengingu QT eða PR bils og gefa þeim fyrirmæli um að tilkynna lækni sínum um öll einkenni sem geta bent til óreglulegs hjartsláttar (t.d. hjartsláttarónot fyrir brjósti, yfirlið eða væg vönkun (presyncope)).
- Læknirinn ætti að spyrja sjúklinginn um alla fjölskyldusögu um skyndidauða á ungum aldri, þar sem slíkt getur verið vísbending um meðfædda lengingu QT bils.
- Fræða á sjúklinga um mikilvægi þess að taka aldrei stærri skammta en ráðlagt er.
- Minna á alla sjúklinga (eða þá sem annast þá) á að lesa fylgiseðilinn sem er að finna í Invirase pakkningunni.

**Liffrarsjúkdómur:** Öryggi og verkun saquinavírs/rítonavírs hafa ekki verið staðfest hjá sjúklingum með alvarlega undirliggjandi lifrarkvilla, því skal nota saquinavir/rítonavír með varúð hjá þessum sjúklingahópi. Ekki má nota Invirase/rítonavír hjá sjúklingum með vantempraðan lifrarsjúkdóm (sjá kafla 4.3). Sjúklingar sem hafa langvarandi lifrabólgu B eða C og fá samsetta andretróveirulyfjameðferð eru í aukinni hættu á alvarlegum og hugsanlega banvænum aukaverkunum frá lifur. Vinsamlegast lesið einnig samantekt á eiginleikum hvers lyfs fyrir sig, við samtímis veirulyfjameðferð við lifrabólgu B eða C.

Sjúklingar sem hafa fyrir vanstarfsemi í lifur, þar á meðal langvinna virka lifrabólgu, hafa aukna tíðni óeðlilegrar lifrarstarfsemi á meðan á samsettri andretróveirulyfjameðferð stendur og ætti að hafa eftirlit með þeim samkvæmt hefðbundnum vinnureglum. Ef fram koma merki um versnun lifrarsjúkdómsins hjá þessum sjúklingum á að íhuga að rjúfa eða stöðva meðferð.

Ekki er ráðlagt að aðlaga skammta fyrir sjúklinga með miðlungs mikla skerðingu á lifrarstarfsemi, byggt á takmörkuðum upplýsingum. Mælt er með því að fylgjast náið með öryggi (þ.m.t. einkennum hjartsláttartruflana) og veirusvörun, vegna aukins breytileika á útsetningu í þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.2 og 5.2). Hjá sjúklingum sem hafa sögu um lifrabólgu B eða C, skorpulifur eða aðra undirliggjandi óeðlilega lifrarstarfsemi hefur verið greint frá versnun langvinnra lifrarsjúkdóma þ.á m. portæðarháþrýsting.

**Skert nýrnastarfsemi:** Nýrnaúthreinsun er aðeins lítilvæg brotthvarfsleið, umbrot og útskilnaður saquinavírs eiga sér aðallega stað um lifur. Því er ekki þörf á aðlögun upphafsskammta fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi. Hins vegar hafa sjúklingar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi ekki verið rannsakaðir og gæta skal varúðar þegar saquinavír/ritónavír er gefið þessum sjúklingum.

**Sjúklingar með langvinnan niðurgang eða vanfrásog:** Engar upplýsingar um öryggi og verkun örvaðs saquinavírs og einungis takmarkaðar upplýsingar fyrir saquinavír án örvunar eru til fyrir sjúklinga sem þjást af langvinnum niðurgangi eða vanfrásogi. Ekki er vitað hvort sjúklingar með slík heilsufarsvandamál gætu fengið saquinavír undir meðferðarþéttni.

**Börn:** Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og virkni saquinavírs ásamt ritónavír hjá HIV sýktum sjúklingum yngri en 2ja ára. Engar ráðleggingar um skammta hafa verið staðfestar fyrir börn  $\geq 2$  ára sem veita bæði virkni og eru undir viðmiðunarmörkum fyrir hættu á lengingu QT bils og PR bils. Því er ekki mælt með notkun hjá þessum sjúklingahópi.

**Fullorðnir eldri en 60 ára:** Takmörkuð reynsla er af notkun Invirase hjá fullorðnum eldri en 60 ára. Aldraðir sjúklingar gætu verið næmari fyrir áhrifum lyfja á QT bil og PR bil.

**Mjólkursykursóþol:** Invirase 500 mg filmuhúðaðar töflur innihalda laktósa. Sjúklingar sem hafa sjaldgæfan arfgengan kvilla, galaktósaóþol, t.d. Lapp laktasa skort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog ættu ekki að taka þetta lyf.

**Sjúklingar með dreyrasyki:** Greint hefur verið frá aukinni blæðingu, þar á meðal sjálfkrafa húðblæðingum (margúl) og liðblæðingum, hjá dreyrasjúklingum af gerð A og B sem meðhöndlaðir voru með próteasahemlum. Nokkrum sjúklingum var gefinn viðbótarþáttur VIII. Í meira en helmingi tilvika sem tilkynnt var um, var meðferð með próteasahemlum haldið áfram eða hafin á ný ef meðferð hafði verið hætt. Orsakasamhengi hefur verið vakið, þótt ekki hafi verið varpað ljósi á verkunarhátt. Því skal vekja athygli dreyrasjúklinga á möguleikanum á aukinni blæðingu.

**Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur:** Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við retróveirulyfjameðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um áhrif meðferðar en varðandi aukningu líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísbendingar um neina sérstaka meðferð. Vísað er til samþykktra leiðbeininga um HIV-meðferð vegna eftirlits með blóðfitu og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

**Beindrep:** Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað samsetta andretróveirumeðferð í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

**Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome):** Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretróveirumeðferðar (combination antiretroviral

therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýklum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu sjúkdómsástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett andretróveirumeðferð er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cytómegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mýcóbaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis carinii*. Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þarf.

Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsnæmissjúkdómar (eins og Graves sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun, þó er breytilegt hvenær það gerist og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar.

**Milliverkanir við CYP3A4:** Saquinavír gæti milliverkað við og breytt lyfjahvörfum lyfja sem eru hvarfefni fyrir CYP3A4 og/eða P-gp og ber að gæta varúðar við samtímis notkun slíkra lyfja. Önnur lyf sem virkja CYP3A4 geta á sama hátt dregið úr þéttni saquinavírs í plasma. Nauðsynlegt getur verið að fylgjast með þéttni saquinavírs í plasma. Lyf sem vitað er að milliverka við saquinavír og/eða gætu gert það, ásamt sértækum ráðleggingum, eru talin upp í töflu 1 í kafla 4.5.

**Milliverkanir við rítonavír:** Ráðlagður skammtur af Invirase og rítonavíri er 1000 mg Invirase plús 100 mg rítonavír tvisvar á dag. Sýnt hefur verið fram á að hærri skammtar rítonavírs tengjast aukinni tíðni aukaverkana. Samtímis gjöf saquinavírs og rítonavírs hefur leitt til alvarlegra aukaverkana, aðallega sykursýkiblóðsýringar og lifrarkvilla, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru þegar með lifrarsjúkdóma.

**Milliverkanir við tipranavír:** Samtímis notkun örvaðs saquinavírs og tipranavírs, sem gefin eru með lágskammta rítonavíri í tvíefldri meðferðaráætlun (dual-boosted regimen), leiðir til marktækrar lækkunar á plasmabéttni saquinavírs (sjá kafla 4.5). Því er ekki mælt með samtímis gjöf örvaðs saquinavírs og tipranavírs, ásamt lágskammta rítonavíri.

**Milliverkanir við HMG-CoA redúktasahemlum:** Gæta verður varúðar ef Invirase/rítonavír er notað samtímis atorvastatíni, sem er umbrotið í minna mæli af CYP3A4. Við þessar aðstæður skal íhuga að minnka skammta atorvastatíns. Ef meðferð með HMG-CoA redúktasahemli er þörf er ráðlagt að nota pravastatín eða flúvastatín og fylgjast vandlega með sjúklingnum (sjá kafla 4.5).

**Getnaðarvarnartöflur:** Þar sem þéttni etínýlestradíóls getur minnkað þegar það er gefið samtímis Invirase/rítonavíri ætti að nota aðra eða viðbótar getnaðarvörn þegar getnaðarvarnartöflur sem innihalda estrógen eru notaðar samtímis (sjá kafla 4.5).

**Sykursterar:** Samhliða notkun saquinavírs með örvun og flútikasóns eða annarra sykurstera sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 er ekki ráðlögð nema hugsanlegur ávinningur af meðferð vegi þyngra en hættan á almennum barksteraáhrifum, að meðtöldu Cushings heilkenni og nýrnahettubælingu (sjá kafla 4.5).

**Milliverkun við efavírenz:** Sýnt hefur verið fram á að samsetning saquinavírs og rítonavírs með efavírenz tengist aukinni hættu á eitiráhrifum á lifur; fylgjast skal með lifrarstarfsemi þegar saquinavír og rítonavír eru gefin samtímis efavírenz. Engar klínískt mikilvægar breytingar á þéttni saquinavírs eða efavírenz komu fram í rannsókn á heilbrigðum sjálfbodaliðum eða hjá HIV-sýktum sjúklingum (sjá kafla 4.5).

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Flestar lyfjamilliverkanarannsóknir við saquinavír hafa verið framkvæmdar með öorvuðu Invirase eða saquinavír mjúkum hylkjum án örvunar. Takmarkaður fjöldi rannsókna hefur verið gerður með Invirase örvuðu með rítonavíri eða saquinavír mjúkum hylkjum örvuðum með rítonavíri.

Verið getur að niðurstöður rannsókna á lyfjamilliverkunum með saquinavíri án örvunar séu ekki dæmigerð fyrir áhrif sem koma fram við saquinavír/rítonavír meðferð. Ennfremur þurfa niðurstöður

sem sést hafa fyrir saquinavír mjúk hylki ekki að segja til um umfang þessara milliverkana við Invirase/rítonavír.

Umbrotum saquinavírs er stjórnað af cytókróm P450, með sértæka ísóensíminu, CYP3A4, sem sér um 90 % af umbroti í lifur. Auk þess hafa *in vitro* rannsóknir sýnt að saquinavír er ensímhvarfefni og hemill fyrir P-glykóprótein (P-gp). Þar af leiðandi geta lyf sem annaðhvort eru umbrotin eftir þessum leiðum eða aðlaga CYP3A4 og/eða P-gp virkni (sjá “*Aðrar hugsanlegar milliverkanir*”), breytt lyfjahvörfum saquinavírs. Eins getur saquinavír breytt lyfjahvörfum annarra lyfja sem eru einnig ensímhvarfefni fyrir CYP3A4 eða P-gp.

Rítonavír getur haft áhrif á lyfjahvörf annarra lyfja vegna þess að það er öflugur hemill á CYP3A4 og P-gp. Þegar saquinavír er gefið samhliða rítonavíri skal því hafa í huga hugsanleg áhrif rítonavírs á önnur lyf (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Norvir).

Á grundvelli skammtaháðrar lengingar QT og PR bils hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu Invirase/ rítonavír (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1), geta komið fram samlegðaráhrif á lengingu QT og PR bils. Því skal ekki nota Invirase sem örvað er með rítonavíri samtímis öðrum lyfjum sem valda lengingu QT og/eða PR bils. Ekki er mælt með samtímis notkun Invirase/rítonavírs og lyfja sem vitað er að auka útsetningu fyrir saquinavíri og hana skal forðast ef völ er á öðrum meðferðarúræðum. Gæta skal sérstakrar varúðar ef samtímis notkun er talin nauðsynleg vegna þess að hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en áhætta fyrir sjúklinginn (sjá kafla 4.4; sjá upplýsingar um einstök lyf í töflu 1).

Tafla 1: Milliverkanir og skammtaleiðbeiningar við notkun ásamt öðrum lyfjum.

Lyf flokkuð eftir virkni (skammtur Invirase sem notaður er í rannsókn)	Milliverkun	Leiðbeiningar varðandi samtímis gjöf annarra lyfja
<b><u>Andretróveirulyf</u></b> <b><u>Núkleosíða bakritahemlar (NRTI)</u></b>		
- Zalcítabín og/eða zídóvúdín	- Engum milliverkanarannsóknum á lyfjahvörfum hefur verið lokið.  - Notkun saquinavírs án örvunar ásamt zalcítabíni og/eða zídóvúdíni hefur verið rannsökuð hjá fullorðnum. Frásog, dreifing og brotthvarf þessara lyfja eru óbreytt þegar þau eru notuð samtímis.  Ólíklegt er að um milliverkun við zalcítabín sé að ræða þar sem lyfin fara ólíkar leiðir hvað varðar umbrot og úthreinsun. Tilkynnt var um 25 % minnkun á AUC fyrir zídóvúdín (200 mg á 8 tíma fresti) þegar lyfið var gefið með rítonavíri (300 mg á 6 tíma fresti). Lyfjahvörf rítonavírs voru óbreytt.	- Ekki er þörf á skammtaaðlögun.
Dídanósín 400 mg, einn skammtur (saquinavír/rítonavír 1600/100 mg á dag)	Saquinavír AUC ↓ 30 % Saquinavír C <sub>max</sub> ↓ 25 % Saquinavír C <sub>min</sub> ↔	Ekki er þörf á skammtaaðlögun

<b>Lyf flokkuð eftir virkni (skammtur Invirase sem notaður er í rannsókn)</b>	<b>Milliverkun</b>	<b>Leiðbeiningar varðandi samtímis gjöf annarra lyfja</b>
Tenófovír dísoproxíl fúmarat 300 mg á dag (saquinavír/rítónavír 1000/100 mg 2svar á dag)	Saquinavír AUC ↓ 1 % Saquinavír C <sub>max</sub> ↓ 7 % Saquinavír C <sub>min</sub> ↔	Ekki er þörf á skammtaaðlögun.
<b>Bakritahemlar sem ekki eru nukleósíðar (NNRTI)</b>		
- Delavirdín (saquinavír/rítónavír)	- Milliverkun við Invirase/rítónavír var ekki rannsökuð.	
- Delavirdín (saquinavír án örvunar)	- Saquinavír AUC ↑ 348 %. Takmörkuð gögn eru til varðandi öryggi þessarar samsetningar og engin gögn sem tengjast virkni. Í lítilli forrannsókn sást hækkun á ensímum í lifrarfrumum hjá 13 % sjúklinga fyrstu vikurnar, þegar delavirdín og saquinavír voru notuð saman (6 % stig 3 eða 4).	- Fylgjast á vel með breytingum á lifrarfrumum sé þessari samsetningu ávísað.
Efavírenz 600 mg á dag (saquinavír/rítónavír 1600/200 mg á dag, <i>eða</i> saquinavír/rítónavír 1000/100 mg 2svar á dag, <i>eða</i> saquinavír/rítónavír 1200/100 mg á dag)	Saquinavír ↔ Efavírenz ↔	Ekki er þörf á skammtaaðlögun. Fylgjast á með lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4).
Rilpivirín		Ekki má skipta beint úr meðferðaráætlun sem inniheldur rilpivirín yfir í Invirase/rítónavír þar sem það er í raun samhliðanotkun vegna hættu á lífshættulegri hjartsláttaróreglu (sjá kafla 4.3 og 4.4).
- Nevírapín (saquinavír/rítónavír)	- Milliverkun við Invirase/rítónavír var ekki rannsökuð.	
- Nevírapín (saquinavír án örvunar)	- Saquinavír AUC ↓ 24% Nevírapín AUC ↔	- Ekki er þörf á skammtaaðlögun.
<b>HIV próteasahemlar (PI)</b>		
Atazanavír 300 mg á dag (saquinavír/rítónavír 1600/100 mg á dag)	Saquinavír AUC ↑ 60 % Saquinavír C <sub>max</sub> ↑ 42 % Rítónavír AUC ↑ 41 % Rítónavír C <sub>max</sub> ↑ 34 % Atazanavír ↔ Engar klínískar upplýsingar eru til um samsetningu saquinavírs/rítónavírs 1000/100 mg 2svar á dag og atazanavír.	Má ekki nota ásamt Invirase/rítónavíri vegna hættu á lífshættulegri hjartsláttaróreglu (sjá kafla 4.3 og 4.4).
Fosamprenavír 700 mg 2svar á dag (saquinavír/rítónavír 1000/100 mg 2svar á dag)	Saquinavír AUC ↓ 15 % Saquinavír C <sub>max</sub> ↓ 9 % Saquinavír C <sub>min</sub> ↓ 24 % (hélst fyrir ofan viðmiðunarmörk virkrar meðferðar).	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir Invirase/rítónavír.



<b>Lyf flokkuð eftir virkni (skammtur Invirase sem notaður er í rannsókn)</b>	<b>Milliverkun</b>	<b>Leiðbeiningar varðandi samtímis gjöf annarra lyfja</b>
- Indínavír (saquinavír/rítonavír)	- Lágur skammtur af rítonavír eykur styrk indínavírs.	Aukinn styrkur indínavírs getur valdið nýrasteinkvilla.
- Indínavír 800 mg 3svar á dag (saquinavír 600-1200 mg einn skammtur)	- Saquinavír AUC ↑ 4,6-7,2 falt Indínavír ↔ Engar upplýsingar eru til varðandi öryggi og virkni þessarar samsetningar. Ekki er hægt að ákvarða viðeigandi skammta fyrir samsetninguna.	
Lópínavír/rítonavír 400/100 mg 2svar á dag (saquinavír 1000 mg 2svar á dag ásamt 2 eða 3 núkleosíða bakritahemlum (NRTI))	Saquinavír ↔ Rítonavír ↓ (virkni sem örvunarþáttar ekki breytt) Lópínavír ↔ (byggt á sögulegum samanburði við lópínavír án örvunar)	Má ekki nota ásamt Invirase/rítonavíri vegna hættu á lífshættulegri hjartsláttaróreglu (sjá kafla 4.3 og 4.4).
- Nelfinavír 1250 mg 2svar á dag (saquinavír/rítonavír 1000/100 mg 2svar á dag)	- Saquinavír AUC ↑ 13% (90% CI: 27↓ - 74↑) Saquinavír C <sub>max</sub> ↑ 9% (90% CI: 27↓ - 61↑) Nelfinavír AUC ↓ 6% (90% CI: 28↓ - 22↑) Nelfinavír C <sub>max</sub> ↓ 5% (90% CI: 23↓ - 16↑)	- Ekki er mælt með samtímis notkun
Rítonavír 100 mg 2svar á dag (saquinavír 1000 mg 2svar á dag)	Saquinavír ↑ Rítonavír ↔ Í HIV-sýktum sjúklingum, þar sem saquinavír mjúk hylki eða Invirase eru notuð samtímis rítonavíri í skömmtum sem nema 1000/100 mg 2svar á dag, veldur það almennu aðgengi saquinavírs á 24 klst. tímabili, sem er svipað eða meira en það sem fæst með saquinavír mjúkum hylkjum 1200 mg 3svar á dag (sjá kafla 5.2).	Þetta er samþykkt meðferðaráætlun. Ekki er mælt með skammtaaðlögun.
Tipranavír/rítonavír (saquinavír/rítonavír)	Saquinavír C <sub>min</sub> ↓ 78 % Tvíefldur (dual-boosted) próteasa hemill í samsettri meðferð hjá fullorðnum HIV sjúklingum sem fengið hafa margs konar meðferðir.	Ekki er mælt með samtímis gjöf tipranavírs ásamt lágskammta rítonavíri með saquinavíri/rítonavíri. Sé samsetningin engu að síður talin nauðsynleg er eindregið mælt með því að fylgjast vel með plasmagildum saquinavírs (sjá kafla 4.4).
<b>HIV samrunahemill</b>		
Enfuvirtíð (saquinavír/rítonavír 1000/100 mg 2svar á dag)	Saquinavír ↔ Enfuvirtíð ↔ Ekki varð vart við neina milliverkun sem talist getur klínískt marktæk.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun.

<b>Lyf flokkuð eftir virkni (skammtur Invirase sem notaður er í rannsókn)</b>	<b>Milliverkun</b>	<b>Leiðbeiningar varðandi samtímis gjöf annarra lyfja</b>
<b><i>HIV CCR5 viðtakablokki</i></b>		
Maraviroc 100 mg 2svar á dag (saquinavír/rítónavír 1000/100 mg 2svar á dag)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> ↑ 8,77 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 3,78 Saquinavír/rítónavír gildi ekki mæld, ekki er gert ráð fyrir neinum áhrifum.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun á saquinavír/rítónavír. Lækka skal skammt af maraviroc niður í 150 mg 2svar á dag undir eftirliti.
<b><i>Lyf sem innihalda cobicistat</i></b>		
Cobicistat	Milliverkanir við Invirase/rítónavír hafa ekki verið rannsakaðar. Ekki er ráðlagt að gefa cobicistat samtímis lyfjameðferð sem inniheldur rítónavír vegna svipaðra áhrifa cobicistats og rítónavírs á CYP3A.	Ekki er ráðlagt að gefa Invirase/rítónavír samtímis lyfjum sem innihalda cobicistat (sjá kafla 4.4).
<b><i>Önnur lyf</i></b>		
<b><i>Alfa-1 adrenvirkir viðtakahemlar</i></b>		
Alfuzosín	Gera má ráð fyrir að samhliða notkun alfuzosín og saquinavír/rítónavír hækki gildi alfuzosín í plasma.	Má ekki nota ásamt Invirase/rítónavír vegna hugsanlegrar hækkunar á alfuzosín styrk sem getur valdið lágþrýstingi og hugsanlega lífshættulegri hjartsláttaröreglu.
<b><i>Lyf við hjartsláttartruflunum</i></b>		
Bepriðil Lídokain (óstaðbundið) Kínidín Hýdrókínidín (saquinavír/rítónavír)	Styrkur bepridíls, lídókains í blóðrás, kínidíns eða hýdrókínidíns getur aukist þegar það er gefið samtímis Invirase/rítónavíri.	Má ekki nota ásamt Invirase/rítónavíri vegna hættu á lífshættulegri hjartsláttaröreglu (sjá kafla 4.3 og 4.4).
Amíóðarón flekainíð própafenón (saquinavír/rítónavír)	Styrkur amíóðaróns, flekainíðs eða própafenóns getur aukist þegar gefið með Invirase/rítónavíri.	Má ekki nota ásamt saquinavíri/rítónavíri vegna hættu á lífshættulegri hjartsláttaröreglu (sjá kafla 4.3).
Dófetilíð (saquinavír/rítónavír)	Þrátt fyrir að ekki hafi verið gerðar sérstakar rannsóknir getur samtímis gjöf Invirase/rítónavírs og lyfja sem aðallega eru umbrotin með CYP3A4 ferlinu valdið hækkaðri plasmabéttni þessara lyfja.	Má ekki nota ásamt Invirase/rítónavíri vegna hættu á lífshættulegri hjartsláttaröreglu (sjá kafla 4.3 og 4.4).
Íbútilíð Sótalól (saquinavír/rítónavír)		Má ekki nota ásamt Invirase/rítónavíri vegna hættu á lífshættulegri hjartsláttaröreglu (sjá kafla 4.3 og 4.4).
<b><i>Segavarnarlyf</i></b>		
Warfarín (saquinavír/rítónavír)	Getur haft áhrif á styrk warfaríns þegar það er gefið samtímis Invirase/rítónavíri.	Ráðlagt er að fylgjast með INR-hlutfalli (international normalised ratio).
<b><i>Krampastillandi lyf</i></b>		
- Carbamazepín Fenóbarbital Fenýtóín (saquinavír/rítónavír)	- Milliverkun við Invirase/rítónavír var ekki rannsökuð. Þessi lyf virkja CYP3A4 og geta því minnkað styrk saquinavírs.	Gætið varúðar við notkun.  Ráðlagt er að fylgjast með þéttni saquinavírs í plasma (sjá kafla 4.4).

<b>Lyf flokkuð eftir virkni (skammtur Invirase sem notaður er í rannsókn)</b>	<b>Milliverkun</b>	<b>Leiðbeiningar varðandi samtímis gjöf annarra lyfja</b>
<b><i>Punglyndislyf</i></b>		
Þríhringlaga þunglyndislyf (t.d. amitriptylín, imipramín, klómipramín) (saquinavír/rítónavír)	Invirase/rítónavír getur aukið styrk þríhringlaga geðdeyfðarlyfja.	Má ekki nota ásamt Invirase/rítónavíri vegna hættu á lífshættulegri hjartsláttaróreglu (sjá kafla 4.3 og 4.4).
Maprótilín	Cýtókróm P450 ísóensímín CYP2D6 og CYP1A2 virðast eiga þátt í umbroti maprótilíns. Tengist lengingu QTc bils.	Má ekki nota ásamt Invirase/rítónavíri vegna hættu á lífshættulegri hjartsláttaróreglu (sjá kafla 4.3 og 4.4).
- Nefazódón (saquinavír/rítónavír)	- Milliverkun við saquinavír/rítónavír var ekki metin. - Nefazódón hamlar CYP3A4. Styrkur saquinavírs getur aukist.	Samtímis notkun ekki ráðlögð. Gæta skal varúðar vegna hættu á hjartsláttaróreglu. Mælt er með því að fylgjast með eituráhrifum saquinavírs (sjá kafla 4.4).
Trazódón (saquinavír/rítónavír)	Plasmaþéttni trazódóns getur aukist. Vart hefur orðið við aukaverkanirnar ógleði, sundl, lágþrýsting og aðsvif eftir samtímis gjöf trazódóns og rítónavírs.	Má ekki nota ásamt Invirase/rítónavíri vegna hættu á lífshættulegri hjartsláttaróreglu (sjá kafla 4.3 og 4.4).
<b><i>Lyf við þvagsýrugigt</i></b>		
Colchicín	Gera má ráð fyrir að samhliða notkun colchicín og saquinavír/rítónavír hækki gildi colchicín í plasma vegna hindrunar próteasahemils á P-gp og/eða CYP3A4.	Vegna hugsanlegrar aukningar á colchicín tengdum eitrunum (tauga og vöðva tilfelli að meðtalinni rákvöðvaleysingu (rhabdomyolysis)), er ekki mælt með samhliða notkun með saquinavír/rítónavír, sérstaklega þegar um er að ræða skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4).
<b><i>Andhistamín</i></b>		
Terfenadín Astemizól (saquinavír/rítónavír)	Terfenadín AUC ↑, tengt við lengingu QTc bila. Svipuð milliverkun við astemizól er líkleg.	Má ekki nota ásamt Invirase/rítónavíri vegna hættu á lífshættulegri hjartsláttaróreglu (sjá kafla 4.3 og 4.4).
Mízólastín (saquinavír/rítónavír)		Má ekki nota ásamt Invirase/rítónavíri vegna hættu á lífshættulegri hjartsláttaróreglu (sjá kafla 4.3 og 4.4).
<b><i>Sýklalyf</i></b>		
- Klaritrómýcín (saquinavír/rítónavír)	- Milliverkun við Invirase/rítónavír var ekki metin. Klaritrómýcín er hvarfefni fyrir CYP3A4 og tengist lengingu QT bils.	- Má ekki nota ásamt Invirase/rítónavíri vegna hættu á lífshættulegri hjartsláttaróreglu (sjá kafla 4.3 og 4.4).
- Klaritrómýcín 500 mg 2svar á dag (saquinavír án örvunar 1200 mg 3svar á dag)	- Saquinavír AUC ↑ 177 % Saquinavír C <sub>max</sub> ↑ 187 % Klaritrómýcín AUC ↑ 40 % Klaritrómýcín C <sub>max</sub> ↑ 40 %	- Má ekki nota ásamt Invirase/rítónavíri vegna hættu á lífshættulegri hjartsláttaróreglu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

<b>Lyf flokkuð eftir virkni (skammtur Invirase sem notaður er í rannsókn)</b>	<b>Milliverkun</b>	<b>Leiðbeiningar varðandi samtímis gjöf annarra lyfja</b>
- Erýtrómýcín (saquinavír/rítónavír)	- Milliverkun við Invirase/rítónavír var ekki rannsökuð. Erýtrómýcín er hvarfefni fyrir CYP3A4 og tengist lengingu QT bils.	- Má ekki nota ásamt Invirase/rítónavíri vegna hættu á lífshættulegri hjartsláttaróreglu (sjá kafla 4.3 og 4.4).
- Erýtrómýcín 250 mg á dag (saquinavír án örvunar 1200 mg 3svar á dag)	- Saquinavír AUC ↑ 99 % Saquinavír C <sub>max</sub> ↑ 106 %	- Má ekki nota ásamt Invirase/rítónavíri vegna hættu á lífshættulegri hjartsláttaróreglu (sjá kafla 4.3 og 4.4).
Fúsidínsýra (saquinavír/rítónavír)	- Ekki rannsakað. Samtímis notkun fúsidínsýru og Invirase/rítónavírs getur valdið aukinni plasmabéttni bæði fúsidínsýru og saquinavírs/rítónavírs.	
- Streptogramín sýklalyf (saquinavír/rítónavír)	- Milliverkun við Invirase/rítónavír var ekki rannsökuð. - Streptógramín sýklalyf svo sem kínupristín/dalfópristín eru CYP3A4 hemlar. Saquinavír þéttni getur aukist.	Gætið varúðar við notkun vegna hugsanlegra hjartsláttartruflana. Mælt er með því að fylgjast með eituráhrifum saquinavírs (sjá kafla 4.4).
- Halófantrín Pentamidín Sparfloxacín (saquinavír/rítónavír)		- Má ekki nota ásamt Invirase/rítónavíri vegna hættu á lífshættulegri hjartsláttaróreglu (sjá kafla 4.3 og 4.4).
<b>Sveppalyf</b>		
Ketókónazól 200 mg á dag (saquinavír/rítónavír 1000/100 mg 2svar á dag)	Saquinavír AUC ↔ Saquinavír C <sub>max</sub> ↔ Rítónavír AUC ↔ Rítónavír C <sub>max</sub> ↔ Ketókónazól AUC ↑ 168 % (90% CI 146%-193 %) Ketókónazól C <sub>max</sub> ↑ 45 % (90 % CI 32 %-59 %)	Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar saquinavír/rítónavír er notað ásamt ≤ 200 mg/dag af ketókónazól. Ekki er ráðlagt að taka háa skammta af ketókónazóli (> 200 mg/dag).
- Ítrakónazól (saquinavír/rítónavír)	- Milliverkun við Invirase/rítónavír var ekki rannsökuð.	
	- Ítrakónazól er miðlungs virkur CYP3A4 hemill. Milliverkun hugsanleg.	Gætið varúðar við notkun vegna hugsanlegra hjartsláttartruflana. Mælt er með því að fylgjast með eituráhrifum saquinavírs (sjá kafla 4.4).
Flúkónazól/míkónazól (saquinavír/rítónavír)	Milliverkun við Invirase/rítónavír var ekki rannsökuð. Bæði lyfin eru CYP3A4-hemlar og geta aukið þéttni saquinavírs í plasma.	Gætið varúðar við notkun vegna hugsanlegra hjartsláttartruflana. Mælt er með því að fylgjast með eituráhrifum saquinavírs (sjá kafla 4.4).

Lyf flokkuð eftir virkni (skammtur Invirase sem notaður er í rannsókn)	Milliverkun	Leiðbeiningar varðandi samtímis gjöf annarra lyfja
<b>Lyf við mycobakteríum</b>		
Rífampicín 600 mg á dag (saquinavír/rítónavír 1000/100 mg 2svar á dag)	Í klínískri rannsókn fengu 11 af 17 heilbrigðum sjálfboðaliðum (65 %) alvarleg eituráhrif á lifrarfrumur með allt að > 20 földum transamínasa hækkunum miðað við efri mörk eðlilegra gilda, eftir 1 til 5 daga af samtímis gjöf.	Rífampicín á ekki að gefa með Invirase/rítónavíri (sjá kafla 4.3).
Rifabútín 150 mg á 3 daga fresti (saquinavír/rítónavír 1000/100 mg 2svar á dag) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum	<p>Saquinavír AUC<sub>0-12</sub> ↓ 13% (90% CI: 31↓ - 9↑)  Saquinavír C<sub>max</sub> ↓ 15% (90% CI: 32↓ - 7↑)  Rítónavír AUC<sub>0-12</sub> ↔ (90% CI: 10↓ - 9↑)  Rítónavír C<sub>max</sub> ↔ (90% CI: 8↓ - 7↑)</p> <p>Virkur hluti rifabútíns*  AUC<sub>0-72</sub> ↑ 134% (90% CI 109%-162%)  Virkur hluti rifabútíns *  C<sub>max</sub> ↑ 130% (90% CI 98%-167%)  Rifabútín AUC<sub>0-72</sub> ↑ 53% (90% CI 36%-73%)  Rifabútín C<sub>max</sub> ↑ 86% (90% CI 57%-119%)</p> <p>* Summa rifabútíns + 25-O-desacetyl rifabútín umbrotsefnis</p>	<p>Til að koma í veg fyrir mögulega myndun á rifabútín ónæmi hjá sjúklingum sem bæði eru sýktir af berklum og HIV, ráðlagður skammtur af rifabútín er 150 mg annan hvern dag eða þrisvar í viku með óbreyttum skammti af saquinavír/rítónavír (1000/100 mg tvisvar á dag).</p> <p>Ráðlagt er að eftirlit sé haft með daufkyrningafæð og gildum lifrarendisíma vegna væntanlegrar aukningar á útsetningu fyrir rifabútín.</p>
<b>Gedrofslyf</b>		
Lurasidón	Búist er við að þéttni lurasidóns aukist vegna CYP3A hömlunar af völdum saquinavír/rítónavírs	Ekki má nota Invirase samhliða lurasidóni þar sem það getur aukið eiturverkanir tengdar lurasidóni (sjá kafla 4.3).
Quetiapín	Búist er við að þéttni quetiapíns aukist vegna CYP3A hömlunar af völdum saquinavír/rítónavírs	Ekki má nota Invirase samhliða quetiapíni þar sem það getur aukið eiturverkanir tengdar quetiapíni. Aukin þéttni quetiapíns í plasma getur leitt til dás (sjá kafla 4.3).
Pímozíð (saquinavír/rítónavír)	Styrkur pímozíð gæti aukist þegar það er gefið ásamt Invirase/rítónavíri. Pímozíð er hvarfefni fyrir CYP3A4 og tengist lengingu QT bils.	Má ekki nota ásamt Invirase/rítónavíri vegna hættu á lífshættulegri hjartsláttaróreglu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

<b>Lyf flokkuð eftir virkni (skammtur Invirase sem notaður er í rannsókn)</b>	<b>Milliverkun</b>	<b>Leiðbeiningar varðandi samtímis gjöf annarra lyfja</b>
Clózapín Halóperidól Klóprómazín Mesórídazín Fenótíásín Sertindól Sultopríð Thíórídazín Ziprasídón (saquinavír/rítónavír)		Má ekki nota ásamt Invirase/rítónavíri vegna hættu á lífshættulegri hjartsláttaróreglu (sjá kafla 4.3 og 4.4).
<b>Benzodiazepín</b>		
Mídazólám 7,5 mg einn skammtur (til inntöku) (saquinavír/rítónavír 1000/100 mg 2svar á dag)	Mídazólám AUC ↑ 12,4 falt Mídazólám C <sub>max</sub> ↑ 4,3 falt Mídazólám t <sub>1/2</sub> ↑ frá 4,7 tímum til 14,9 tíma. Engar upplýsingar eru til staðar um samtímis notkun rítónavírs örvaðs saquinavírs ásamt mídazólami í bláæð. Rannsóknir á öðrum CYP3A miðlum og mídazólami gefið í bláæð, gefa til kynna að hugsanlega sé um 3-4 falda aukningu að ræða á plasma gildum mídazólams.	Ekki má gefa Invirase/rítónavír ásamt mídazólami til inntöku (sjá kafla 4.3). Gæta skal varúðar þegar Invirase er gefið ásamt mídazólám stungulyfi. Sé Invirase gefið ásamt mídazólám stungulyfi skal framkvæma slíka lyfjagjöf á gjörgæsludeild eða álíka aðstæður þar sem gott eftirlit er tryggt og viðeigandi læknishjálp til staðar sé um öndunarbælingu að ræða og/eða lengdum róandi áhrifum. Íhuga á skammtaaðlögun sérstaklega ef gefinn er meira en einn skammtur af mídazólám.
Alprazólám Klórazepat Díazepam Flúrazepam (saquinavír/rítónavír)	Styrkur þessara lyfja getur aukist þegar þau eru gefin samtímis Invirase/rítónavír.	Ráðlagt er að fylgjast vel með sjúklingum vegna róandi áhrifa. Það gæti þurft að minnka benzodiazepín skammtinn.
Tríazólám (saquinavír/rítónavír)	Styrkur tríazólams getur aukist þegar það er gefið ásamt Invirase/rítónavíri.	Má ekki gefa ásamt saquinavíri/rítónavíri vegna hættu á langvarandi eða aukinni slævingu sem og öndunarbælingu (sjá kafla 4.3).
<b>Kalsíumgangalokar</b>		
Felódipín, nífedipín, níkardipín, diltíazem, nímódipín, verapamíl, amlódipín, nísoldipín, ísradipín (saquinavír/rítónavír)	Styrkur þessara lyfja getur aukist þegar þau eru gefin ásamt Invirase/rítónavír.	Gæta skal varúðar og mælt er með góðu klínísku eftirliti sjúklinga.
<b>Barksterar</b>		
- Dexametasón (saquinavír/rítónavír)	- Milliverkun við Invirase/rítónavír var ekki rannsökuð. - Dexametasón virkjar CYP3A4 og getur dregið úr styrk saquinavír.	Gætið varúðar við notkun. Ráðlagt er að fylgjast með þéttni saquinavírs í plasma (sjá kafla 4.4).

<b>Lyf flokkuð eftir virkni (skammtur Invirase sem notaður er í rannsókn)</b>	<b>Milliverkun</b>	<b>Leiðbeiningar varðandi samtímis gjöf annarra lyfja</b>
Flútikasón própíonát 50 míkrog 4 sinnum á dag, í nef (rítonavír 100 mg 2svar á dag)	Flútikasón própíonát ↑ Innrænt kortísól ↓ 86 % (90 % CI 82 % - 89 %) Búast má við meiri áhrifum þegar flútikasón própíonati er andað að sér. Tilkynnt hefur verið um útbreidd barksteraáhrif þ.m.t. Cushing heilkenni og nýrnahettubælingu hjá sjúklingum sem fengu rítonavír og önduðu að sér eða fengu flútikasón própíonát um nef; þetta gæti einnig átt sér stað við notkun annarra barkstera sem umbrottnir eru með P450 3A umbrotsleiðinni t.d. búdesóníð.  Ekki er vitað enn hvaða áhrif hár almennur styrkur hefur á plasma gildi rítonavírs.	Ekki er mælt með samtímis gjöf örvaðs saquinavírs og flútikasón própíonats og annarra barkstera sem umbrottnir eru um P450 3A umbrotsleiðina (t.d. búdesóníð) nema hugsanlegur ávinningur vegi þyngra en hættan á almennum barksteraáhrifum (sjá kafla 4.4). Íhuga á skammtaminnkun sykurstera ásamt nánu eftirliti með staðbundnum og almennum áhrifum eða að skipta um sykurstera og velja sykurstera sem ekki er hvarfefni fyrir CYP3A4 (t.d. beklómetasón). Ef hætt er að nota sykurstera getur ennfremur þurft að minnka skammt í þrepum á löngum tíma.
<b><i>Endothelinblokki</i></b>		
Bósentan	Hefur ekki verið rannsakað. Samhliða notkun bósentan og saquinavír/rítonavír getur hugsanlega hækkað gildi bósentan í plasma og lækkað gildi saquinavír/rítonavír í plasma.	Hugsanlega þarf að aðlaga bósentan skammta. Þegar bósentan er gefið samhliða saquinavír/rítonavír, skal fylgjast með þoli sjúklings gagnvart bósentan. Einnig er ráðlagt að hafa eftirlit með HIV meðferð sjúklings.
<b><i>Lyf sem eru hvarfefni P-glykópróteins</i></b>		
<b><i>Digitalis glýkósíðar</i></b>		
Dígoxín 0,5 mg einn skammtur (saquinavír/rítonavír 1000/100 mg 2svar á dag)	Dígoxín AUC <sub>0-72</sub> ↑ 49 % Dígoxín C <sub>max</sub> ↑ 27 % Dígoxín gildi geta verið mismunandi frá einum tíma til annars. Búast má við mikilli aukningu dígoxíns þegar saquinavír/rítonavír er gefið í fyrsta sinn sjúklingum sem þegar eru meðhöndlaðir með dígoxíni.	Gæta skal varúðar þegar Invirase/rítonavír og dígoxín eru gefin samtímis. Fylgjast á með styrk dígoxíns í sermi og minnka skammt dígoxíns ef nauðsyn krefur.
<b><i>Histamín H<sub>2</sub>-viðtakablokki</i></b>		
- Ranitidín (saquinavír/rítonavír)  - Ranitidín (saquinavír án örvunar)	- Ekki var gerð rannsókn á milliverkun við Invirase/rítonavír. - Saquinavír AUC ↑ 67 %	- Aukning var ekki talin klínískt marktæk. Ekki er mælt með skammtaaðlögun saquinavír.
<b><i>HMG-CoA redúktasahemlar</i></b>		
Pravastatín Flúvastatín (saquinavír/rítonavír)	Milliverkun ekki rannsökuð. Umbrot pravastatíns og flúvastatíns eru ekki háð CYP3A4. Ekki er hægt að útiloka milliverkun vegna áhrifa flutningspróteina.	Milliverkun óþekkt. Ef engin önnur meðferð er möguleg skal notkun fara fram undir gaumgæfilegu eftirliti (sjá kafla 4.4).

<b>Lyf flokkuð eftir virkni (skammtur Invirase sem notaður er í rannsókni)</b>	<b>Milliverkun</b>	<b>Leiðbeiningar varðandi samtímis gjöf annarra lyfja</b>
Simvastatín Lóvastatín (saquinavír/rítónavír)	Simvastatín ↑↑ Lóvastatín ↑↑ Plasmaþéttni verulega háð CYP3A4 umbroti.	Aukinn styrkur simvastatíns og lóvastatíns hefur verið tengdur rákvöðvaleysingu. Ekki má nota þessi lyf ásamt Invirase/rítónavíri (sjá kafla 4.3).
Atorvastatín (saquinavír/rítónavír)	Atorvastatín er minna háð CYP3A4 varðandi umbrot.	Þegar notað með Invirase/rítónavíri, skal gefa lágsta mögulega skammt af atorvastatíni og fylgjast skal gaumgæfilega með einkennum vöðvakvilla hjá sjúklingi (þróttleysi í vöðvum, vöðvaverkir, aukning á kreatínkínasa í plasma, sjá kafla 4.4).
<b>Ónæmisbælandi lyf</b>		
Takrólímus	Takrólímus er hvarfefni fyrir CYP3A4 og P-glykóprótein. Búast má við að samhliða notkun takrólímus og saquinavírs/rítónavírs auki þéttni takrólímus í plasma. Takrólímus gæti tengst <i>torsades de pointes</i> .	Má ekki nota ásamt Invirase/rítónavíri vegna hættu á lífshættulegri hjartsláttaróreglu (sjá kafla 4.3 og 4.4).
Cíklósporín Rapamýcín (saquinavír/rítónavír)	Þéttni þessara lyfja eykst talsvert þegar þau eru gefin ásamt Invirase/rítónavíri.	Nauðsynlegt er að fylgjast gaumgæfilega með þessum ónæmisbælandi lyfjum í blóði þegar þau eru gefin ásamt Invirase/rítónavíri.
<b>Langvirkir beta2-adrenvirkir viðtakaörvar (agonist)</b>		
Salmeteról	Gera má ráð fyrir að samhliða notkun salmeteról og saquinavír/rítónavír hækki gildi salmeteról í plasma.	Samsetning ekki ráðlögð vegna hættu á aukaverkunum í hjarta- og æðakerfi tengdum salmeteról, þar með talið lenging á QT-bili, hjartsláttarónot og skútahraðtaktur (sjá kafla 4.4).
<b>Sljóvgandi verkjalyf</b>		
Metadón 60-120 mg á dag (saquinavír/rítónavír 1000/100 mg 2svar á dag)	Metadón AUC ↓ 19 % (90 % CI 9 % til 29 %) Enginn af sjúklingunum 12 fékk fráhrarfseinkenni.	Má ekki nota ásamt Invirase/rítónavíri vegna hættu á lífshættulegri hjartsláttaróreglu (sjá kafla 4.3 og 4.4).
<b>Getnaðarvarnartöflur</b>		
Etínýl estradíól (saquinavír/rítónavír)	Styrkur etínýl estradíól gæti minnkað þegar það er gefið ásamt Invirase/rítónavíri.	Nota á annars konar getnaðarvörn eða viðbótavörn þegar estrógen getnaðarvarnir til inntöku eru teknar samtímis (sjá kafla 4.4).
<b>Fosfódiestarasa tegund 5 (PDE5) hemlar</b>		
- Sildenafil (saquinavír/rítónavír)	- Ekki var gerð rannsókn á milliverkun við Invirase/rítónavír.	



<b>Lyf flokkuð eftir virkni (skammtur Invirase sem notaður er í rannsókn)</b>	<b>Milliverkun</b>	<b>Leiðbeiningar varðandi samtímis gjöf annarra lyfja</b>
- Sildenafil 100 mg (einn skammtur) (saquinavír án örvunar 1200 mg 3svar á dag) -	- Saquinavír ↔ Sildenafil $C_{max}$ ↑ 140 % Sildenafil AUC ↑ 210 % - Sildenafil er hvarfefni CYP3A4.	- Má ekki nota ásamt Invirase/rítonavíri vegna hættu á lífshættulegri hjartsláttaróreglu (sjá kafla 4.3 og 4.4).
Vardenafil (saquinavír/rítonavír)	Styrkur vardenafil getur aukist þegar lyfið er gefið ásamt Invirase/rítonavíri.	Má ekki nota ásamt Invirase/rítonavíri vegna hættu á lífshættulegri hjartsláttaróreglu (sjá kafla 4.3 og 4.4).
Tadalafil (saquinavír/rítonavír)	Styrkur tadalafil getur aukist þegar lyfið er gefið ásamt Invirase/rítonavíri.	Má ekki nota ásamt Invirase/rítonavíri vegna hættu á lífshættulegri hjartsláttaróreglu (sjá kafla 4.3 og 4.4).
<b>Prótónpumpuhamlar</b>		
Ómeprazol 40 mg á dag (saquinavír/rítonavír 1000/100 mg 2svar á dag)	Saquinavír AUC ↑ 82 % (90 % CI 44-131 %) Saquinavír $C_{max}$ ↑ 75% (90 % CI 38-123 %) Rítonavír ↔	Ekki er mælt með samtímis notkun.
Aðrir prótónpumpuhamlar (saquinavír/rítonavír 1000/100 mg 2svar á dag)	Engar upplýsingar eru til varðandi samtímis notkun Invirase/rítonavírs og annarra prótónpumpuhamla.	Ekki er mælt með samtímis notkun.
<b>Týrosínkínasahemlar</b>		
Allir týrosínkínasahemlar sem hugsanlega geta valdið lengingu QT-bils, t.d. dasatinib, sunitinib	Milliverkun við Invirase/rítonavír var ekki rannsökuð	Má ekki nota ásamt Invirase/rítonavíri vegna hættu á lífshættulegri hjartsláttaróreglu (sjá kafla 4.3 og 4.4).
<b>Annað</b>		
Ergot alkalóíðar (t.d. ergotamín, díhýdróergotamín, ergonovín og metýlergonovín) (saquinavír/rítonavír)	Invirase/rítonavír getur aukið útsetningu fyrir ergotalkalóíðum og þar af leiðandi aukið hættuna á bráðri ergoteitrun.	Ekki má nota Invirase/rítonavír og ergot alkalóíða samtímis. (sjá kafla 4.3).
- Greipaldin safi (saquinavír/rítonavír)	- Milliverkun við Invirase/rítonavír var ekki rannsökuð.	
- Greipaldin safi (einn skammtur) (saquinavír án örvunar)	- Saquinavír ↑ 50 % (greipaldinsafi í venjulegum styrk) - Saquinavír ↑ 100 % (greipaldinsafi í tvöföldum styrk)	- Aukningin er ekki talin vera klínískt marktæk. Ekki þörf á skammtaaðlögun.
- Hvítlaukshylki (saquinavír/rítonavír)	- Milliverkun við Invirase/rítonavír var ekki rannsökuð.	

<b>Lyf flokkuð eftir virkni (skammtur Invirase sem notaður er í rannsókn)</b>	<b>Milliverkun</b>	<b>Leiðbeiningar varðandi samtímis gjöf annarra lyfja</b>
- Hvítlaukshylki (skammtur u.þ.b. jafngildur tveimur 4 g hvítlauksgeirum daglega) (saquinavír án örvunar 1200 mg 3svar á dag)	- Saquinavír AUC ↓ 51 % Saquinavír C <sub>trough</sub> ↓ 49 % (8 tímum eftir skammt) Saquinavír C <sub>max</sub> ↓ 54 %.	- Því eiga sjúklingar á meðferð með saquinavír ekki að taka hvítlaukshylki vegna hættu á minnkun í plasmabéttni og veirufraðilegri svörun og hugsanlega ónæmi fyrir einum eða fleiri þáttum andrettróvirulyfjameðferðarinnar
Jóhannesarjurt (saquinavír/rítónavír)	- Milliverkun við Invirase/rítónavír var ekki rannsökuð.	
Jóhannesarjurt (saquinavír án örvunar)	- Plasma gildi saquinavírs án örvunar getur minnkað við samhliðanotkun náttúruylfsins jóhannesarjurtar ( <i>Hypericum perforatum</i> ). Þetta gerist vegna þess að jóhannesarjurt örvar virkjar umbrotsensím og/eða flutningsprótein.	- Náttúruylf/vörur sem innihalda jóhannesarjurt má ekki nota ásamt Invirase. Sé sjúklingur þegar að taka jóhannesarjurt skal stöðva inntöku þess, athuga veiruhlutfall og saquinavír hlutfall, sé þess kostur. Saquinavír gildi geta hækkað þegar inntöku jóhannesarjurtar er hætt og hugsanlega þarf að aðlaga saquinavír skammtinn. Örvandi áhrif jóhannesarjurtar geta varað í að minnsta kosti 2 vikur eftir að meðferð er hætt.
<b><u>Aðrar hugsanlegar milliverkanir</u></b>		
<b><u>Lyf sem eru hvarfefni fyrir CYP3A4</u></b>		
t.d. dapsón, dísoþýramíð, kíínín, fentanýl og alfentanýl	Þrátt fyrir að ekki hafi verið gerðar sérstakar rannsóknir er ekki ráðlagt að gefa Invirase/rítónavír ásamt lyfjum sem aðallega eru umbrotin með CYP3A4 ferlinu þar sem það getur valdið hækkaðri plasmabéttni þessara lyfja.	Má ekki nota ásamt Invirase/rítónavíri vegna hættu á lífshættulegri hjartsláttaróreglu (sjá kafla 4.3 og 4.4).
<b><u>Meltingarfæralyf</u></b>		
Metóklópramíð	Ekki er vitað hvort lyf sem minnka flutningstíma í maga og görnum geta leitt til lægri plasmabéttni saquinavírs.	
Cisapríð (saquinavír/rítónavír)	Þrátt fyrir að ekki hafi verið gerðar sérstakar rannsóknir getur samtímis gjöf Invirase/rítónavírs og lyfja sem aðallega eru umbrotin með CYP3A4 ferlinu valdið hækkaðri plasmabéttni þessara lyfja.	Má ekki nota ásamt Invirase/rítónavíri vegna hættu á lífshættulegri hjartsláttaróreglu (sjá kafla 4.3 og 4.4).
Dífemaníl (saquinavír/rítónavír)		Má ekki nota ásamt Invirase/rítónavíri vegna hættu á lífshættulegri hjartsláttaróreglu (sjá kafla 4.3 og 4.4).
<b><u>Æðavíkkandi lyf (útæðar)</u></b>		
Vincamín i.v.		Má ekki nota ásamt Invirase/rítónavíri vegna hættu á lífshættulegri hjartsláttaróreglu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

**Skýringar:** ↓ minnkað, ↑ aukið, ↔ óbreytt, ↑↑ verulega aukið

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

**Meðganga:** Mat dýratilrauna bendir ekki til beinna eða óbeinna skaðlegra áhrifa á þroska fósturvísis eða fósturs, meðgöngu og þroska við burðarmál og eftir fæðingu. Klínísk reynsla hjá þunguðum konum er takmörkuð: Mjög sjaldan hefur verið greint frá meðfæddri vansköpun, fæðingargöllum og öðrum kvillum (án meðfæddar vansköpunar) hjá þunguðum konum sem höfðu fengið saquinavír í samsetningu með öðrum andretróveirulyfjum. Hins vegar eru tiltækar rannsóknarniðurstöður ófullnægjandi enn sem komið er og tilgreina ekki sértækar áhættur fyrir ófædda barnið. Saquinavír skal aðeins notað á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur réttlætir hugsanlega áhættu fyrir fóstrið (sjá kafla 5.3).

**Brjóstgjöf:** Engar rannsóknarniðurstöður fyrir dýr eða menn eru fyrirbyggjandi um útskilnað saquinavírs í brjóstamjólki. Ekki er hægt að meta hugsanlegar aukaverkanir af völdum saquinavírs hjá börnum á brjósti, og því skal hætta brjóstgjöf áður en saquinavír er gefið. Til að koma í veg fyrir að HIV smit berist til barnsins er mælt með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti.

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Invirase getur haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Tilkynt hefur verið um sundl, þreytu og sjónskerðingu meðan á meðferð með Invirase stóð. Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

## 4.8 Aukaverkanir

### a. Samantekt öryggisupplýsinga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir úr tveimur rannsóknum þar sem öryggi saquinavírs mjúkra hylkja (1000 mg tvisvar á dag) notuð ásamt lágum skömmtum af rítonavíri (100 mg tvisvar á dag) í að minnsta kosti 48 vikur var rannsakað hjá 311 sjúklingum.

Oftast var tilkynt um eftirtaldar aukaverkanir með a.m.k. hugsanleg tengsl við rítonavír örvuðu með saquinavíri: ógleði, niðurgangur, þreyta, uppköst, uppþemba og kviðverkir.

Eftirfarandi eru alvarlegustu (3. og 4. stigs) aukaverkanirnar sem tilkynt var um: blóðleysi, sykursýki, niðurgangur, ógleði, uppköst og þreyta.

Fyrir nákvæmar ráðleggingar um skammtaaðlögun og lyfjatengdar aukaverkanir rítonavírs og annarra lyfja sem notuð eru samtímis saquinavíri eiga læknar að leita upplýsinga í samantektum um eiginleika hvers lyfs fyrir sig.

### b. Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir í tveimur lykilrannsóknum þar sem saquinavír mjúk hylki (1000 mg tvisvar á dag) voru notuð ásamt lágum skömmtum af rítonavíri (100 mg tvisvar á dag) í að minnsta kosti 48 vikur koma fram í töflu 2. Einnig eru taldar þar aukaverkanir, bæði alvarlegar og aðrar, sem tilkynt hefur verið um eftir markaðssetningu lyfsins þar sem ekki er hægt að útiloka orsakasamhengi við notkun saquinavírs.

Aukaverkanir eru flokkaðar eftir MedDRA líffæraflokkum. Tíðniflokkar samkvæmt MedDRA líffæraflokkun eru: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ). Algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ). Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ). Mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ). Koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ). Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 2: Tíðni aukaverkana og greinilegra rannsóknarstofufrávika hjá fullorðnum sjúklingum í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu lyfsins.

<b>Líffærakerfi System</b>	<b>Tíðni aukaverkunar</b>	<b>Aukaverkun</b>
<i>Blóð og eitlar</i>		
	Mjög algengar	Blóðflagnafæð
	Algengar	Blóðleysi, minnkaður blóðrauði, daufkyrningafæð, fækkun hvítra blóðfruma
	Sjaldgæfar	Daufkyrningafæð
<i>Augu</i>		
	Sjaldgæfar	Skert sjón
<i>Ónæmiskerfi</i>		
	Algengar	Ofnæmi
<i>Efnaskipti og næring</i>		
	Mjög algengar	Hækkað kólesteról í blóði, aukning þríglýseríða í blóði
	Algengar	Sykursýki, lystarleysi, aukin matarlyst
	Sjaldgæfar	Minnkuð matarlyst
<i>Geðræn vandamál</i>		
	Algengar	Minnkuð kynhvöt, svefntruflanir
	Sjaldgæfar	
<i>Taugakerfi</i>		
	Algengar	Dofi/náladofi, úttaugakvilli, sundl, truflanir á bragðskyni, höfuðverkur
	Sjaldgæfar	Svefnhöfgi, krampar
<i>Óndunarferi, brjósthol og miðmæti</i>		
	Algengar	Mæði
<i>Meltingarfæri</i>		
	Mjög algengar	Niðurgangur, ógleði
	Algengar	Uppköst, þaninn kviður, kviðverkir, verkur í efri hluta kviðs, hægðatregða, munnþurrkur, meltingartruflun, ropi, uppþemba, þurrar varir, lausar hægðir
	Sjaldgæfar	Brisbólga
<i>Lifur og gall</i>		
	Mjög algengar	Hækkaður alanínamínótransferasi, hækkaður aspartatamínótransferasi, hækkað LDL
	Algengar	Hækkað bilirúbín í blóði, hækkaður amýlasi í blóði
	Sjaldgæfar	Lifrabólga, gula
<i>Nýru og þvaggfæri</i>		
	Algengar	Hækkað kreatínín í blóði
	Sjaldgæfar	Skert nýrnastarfsemi
<i>Húð og undirhúð</i>		
	Algengar	Hárlos, þurr húð, exem, fiturýrnun (lipoatrophy), kláði, útbrot
	Sjaldgæfar	Stevens Johnson heilkenni, blöðruhúðbólga (dermatitis bullous)
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>		
	Algengar	Vöðvakrampar
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>		
	Algengar	Þróttleysi, þreyta, aukning á fituvef, lasleiki
	Sjaldgæfar	Sár á slímhúðum

### *c. Lýsing valinna aukaverkana*

#### *Efnaskiptabreytur*

Á meðan á andrertróveirumeðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá aukinni blæðingu, þ.á.m. sjálfkrafa húðblæðingum og liðblæðingum hjá sjúklingum með dreyrasyki af gerð A og B sem meðhöndlaðir voru með próteasahemlum (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá hækkuðum kreatínínasa (CK), vöðvaþrautum, vöðvaþrota og í mjög sjaldgæfum tilfellum rákvöðvasundrun við notkun próteasahemla, sérstaklega þegar þeir eru notaðir í samsetningu með nukleósíð hliðstæðum. Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir notkun samsettrar andrertróveirumeðferðar í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andrertróveirumeðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörun vegna sýkinga af völdum einkennalausra eða leifa tækifærissýkinga. Einnig hefur verið tilkynnt um sjálfsnæmissjúkdóma (eins og Graves sjúkdóm og sjálfsofnæmis lifrabólgu), þó er breytilegt hvenær þeir koma fram og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar (sjá kafla 4.4).

### *d. Börn*

Takmörkuð gögn um öryggi liggja fyrir úr rannsókn á börnum (NV20911, n=18) þar sem öryggi saquinavír harðra hylkja (50 mg/kg tvisvar á dag, ekki yfir 1000 mg tvisvar á dag) ásamt lágum skammti af rítonavír mixtúru (3 mg/kg tvisvar á dag fyrir líkamsþyngd frá 5 til <15 kg, 2,5 mg/kg tvisvar á dag fyrir líkamsþyngd frá 15 til 40 kg og 100 mg tvisvar á dag fyrir líkamsþyngd >40 kg) var rannsakað hjá börnum á aldrinum 4 mánaða til 6 ára.

Hjá fjórum sjúklingum í rannsókninni komu fyrir fimm tilvik aukaverkana sem talin voru tengjast rannsóknarmeðferðinni. Þau voru uppköst (3 sjúklingar), kviðverkir (1 sjúklingur) og niðurgangur (1 sjúklingur). Engar óvæntar aukaverkanir komu fram í þessari rannsókn.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Takmörkuð reynsla er af ofskömmun saquinavírs. Bráð eða langvinn ofskömmun saquinavírs eins sér leiddi ekki til mikilla fylgikvilla. Í samsetningu með öðrum próteasahemlum, hafa hins vegar komið fram einkenni ofskömmunar eins og almennur slappleiki, þreyta, niðurgangur, ógleði, uppköst, hárlós, munnþurrkur, blóðnatríumlækkun, þyngdartap og réttstöðulágþrýstingur. Ekkert sérstakt andefni er til við ofskömmun saquinavírs. Meðferð á ofskömmun saquinavírs á að samanstanda af almennum stuðningi að meðtöldu eftirliti á lífsmörkum, hjartalínuriti og athugunum á klínísku ástandi sjúklingsins. Íhuga má hömlun á frekara frásogi sé þess þörf. Þar sem saquinavír er mikið próteinbundið er ólíklegt að skilun skili miklum árangri við losun á virka efninu.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirusýkingalyf, ATC flokkur: J 05 A E 01

**Verkunarháttur:** HIV próteasi er nauðsynlegt veiruensím sem þarf fyrir sértæka klofnun á veiru gag og gag-pól pólýpróteinum. Saquinavír hamlar HIV próteasa valbundið og hamlar þannig myndun á fullmótuðum, sjúkdómsvaldandi veiruögnum.

**Lenging QT og PR á hjartalínuriti:** Áhrif lækningalegra skammta (1000/100 mg tvisvar á dag) og skammta yfir lækningalegu gildi (1500/100 mg tvisvar á dag) af Invirase/rítónavíri á QT bil voru metin í fjögurra leiða, víxlaðri, tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu og virkt efni (moxífloxacín 400 mg) hjá heilbrigðum karl- og kvenkyns sjálfbóðaliðum á aldrinum 18 til 55 ára (N=59). Á 3. degi skömmtnar var tekið hjartalínurit á 20 klukkustunda tímabili. Þriðji dagurinn var valinn sem tímunktur þar sem áhrif lyfjahvarfa náðu hámarki þann dag í fyrri 14 daga fjölskammtarannsókn á lyfjahvörfum. Á 3. degi var hámarksþéttni ( $C_{max}$ ) að meðaltali u.þ.b. þrefalt hærri hjá þeim sem fengu lækningalega skammtinn og u.þ.b. fjórfalt hærri hjá þeim sem fengu skammtinn yfir lækningalegu gildi, miðað við meðal  $C_{max}$  í jafnvægi hjá HIV sjúklingum sem fengu lækningalega skammta. Á 3. degi var efra einhliða 95% öryggisbil (CI) fyrir hámarks meðaltalsmun á QTcS, leiðrétt skv. grunnlínu fyrir skammt (hjartsláttarleiðrétt QT, sértækt fyrir rannsóknina) milli virka lyfsins og lyfleysuhópna > 10 msek. hjá meðferðarhópnum tveimur sem fengu Invirase örvað með rítónavíri (sjá niðurstöður í töflu 3). Þó Invirase/rítónavír í skammti yfir lækningalegu gildi virtist hafa meiri áhrif á QT bilið en lækningalegur skammtur af Invirase/rítónavíri, er ekki öruggt að hámarksáhrif af hvorum skammti hafi komið fram. 11% þátttakenda sem fengu lækningalegan skammt og 18% þátttakenda sem fengu skammt yfir lækningalegu gildi voru með QTcS á milli 450 og 480 msek. Enginn var með QT lengingu > 500 msek. og ekki varð vart við torsade de pointes í rannsókninni (sjá einnig kafla 4.4).

Tafla 3: Hámarks meðaltal fyrir ddQTcS<sup>†</sup> (msek.) á 3. degi fyrir lækningalegan skammt af Invirase/rítónavíri, skammt af Invirase/rítónavíri yfir lækningalegu gildi og fyrir virka samanburðarlyfið moxífloxacín hjá heilbrigðum sjálfbóðaliðum í Thorough QT (TQT) rannsókninni

Meðferð	Tímunktur eftir skammt	Meðal ddQTcS	Staðalskekka	Efri 95% CI á ddQTcS
Invirase/rítónavír 1000/100 mg tvisvar á dag	12 klst.	18,86	1,91	22,01
Invirase/rítónavír 1500/100 mg tvisvar á dag	20 klst.	30,22	1,91	33,36
Moxífloxacín <sup>^</sup>	4 klst.	12,18	1,93	15,36

<sup>†</sup> Afleiddur munur á QTcS leiðréttu skv. grunnlínu fyrir skammt milli hópa á virkri meðferð og lyfleysu

<sup>^</sup> 400 mg voru aðeins gefin á 3. degi

Aths.: QTcS í þessari rannsókn var QT/RR<sup>0,319</sup> hjá körlum og QT/RR<sup>0,337</sup> hjá konum sem er svipað og leiðrétting Fridericia (QTcF=QT/RR<sup>0,333</sup>).

Í þessari rannsókn kom einnig fram PR bil > 200 msek. á 3. degi hjá 40% þátttakenda sem fengu Invirase/rítónavír 1000/100 mg tvisvar á dag og 47% þeirra sem fengu 1500/100 mg tvisvar á dag. Hjá 3% þeirra sem voru í samanburðarhópnum á virka efninu (moxífloxacín) og 5% þeirra sem voru í lyfleysuhópnum kom fram PR bil sem var > 200 msek. Hámarks meðaltalsbreyting á PR bili miðað við grunnlínu fyrir skammt voru 25 msek. í hópnum sem fékk meðferð með Invirase örvað með rítónavíri 1000/100 mg tvisvar á dag og 34 msek. í hópnum sem fékk 1500/100 mg tvisvar á dag (sjá einnig kafla 4.4.).

Aðsvif eða væg vönkun kom fram í hærri tíðni en búist var við og sást oftast við meðferð með saquinavíri (11 af 13). Klínísk þýðing þessarar niðurstöðu úr þessari rannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum við notkun Invirase/rítónavírs hjá HIV-sýktum einstaklingum er óljós en forðast skal að gefa stærri skammta af Invirase/rítónavíri en 1000/100 mg tvisvar á dag.

Í opinni 2 vikna áhorfsrannsókn (observational study), sem gerð var hjá 23 HIV-1 sýktum sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð en voru að hefja meðferð með Invirase/rítónavíri, voru metin áhrif á QTc-bil, lyfjahvarfabreytur og veirumagn í blóði (viral load) af því að hefja meðferðina með því að gefa Invirase/rítónavír 500 /100 mg tvisvar á dag ásamt tveimur núkleósíð bakritahemlum (NRTI-lyfjum) fyrstu 7 dagana og síðan Invirase/rítónavír 1000 /100 mg tvisvar á dag ásamt tveimur NRTI-lyfjum næstu 7 daga. Hjartarafrit voru tekin og lyfjahvarfabreytur mældar á dögum 3, 4, 7, 10 og 14 við meðferð með Invirase/rítónavíri samkvæmt þessari breyttu meðferðaráætlun.

Aðalmælibreytan var hámarksbreyting á QTcF frá þéttri grunnlínu fyrir skammt (dense predose baseline) ( $\Delta$ QTcF<sub>dense</sub>). Samanburður milli rannsókna á ólíkum sjúklingahópum sýndi að meðferð með Invirase/rítónavíri samkvæmt breyttri meðferðaráætlun lækkaði meðalhámarksgildi  $\Delta$ QTcF<sub>dense</sub> á fyrstu viku meðferðar borið saman við sömu gildi á degi 3 hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu meðferð samkvæmt hefðbundinni skammtaáætlun með Invirase/rítónavíri í TQT-rannsókninni (tafla 4). Hjá einungis 2/21 (9%) sjúklingum í öllum rannsóknum sást einhvern tímann meðan á rannsókninni stóð hámarksbreyting á QTcF frá þéttri grunnlínu fyrir skammt sem var  $\geq 30$  ms, eftir gjöf Invirase/rítónavírs samkvæmt breyttri meðferðaráætlun hjá HIV-1 sýktum sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð og var hámark meðalbreytingar á QTcF frá þéttri grunnlínu fyrir skammt meðan á rannsókninni stóð  $< 10$  ms. Þessar niðurstöður úr samanburði milli rannsókna á ólíkum sjúklingahópum benda til þess að meðferð með Invirase/rítónavíri samkvæmt breyttri meðferðaráætlun dragi úr hættu sem tengist QTc (tafla 4). Hlutfall sjúklinga í þessari rannsókn, þar sem tilkynnt var um lengingu PR-bils um  $> 200$  ms, var á bilinu 3/22 (14%) (dagur 3) til 8/21 (38%) (dagur 14).

Eftir gjöf Invirase/rítónavírs samkvæmt breyttri meðferðaráætlun náði útsetning fyrir saquinavíri í fyrstu vikunni hámarki á degi 3 og lækkaði síðan niður í minnstu útsetningu á degi 7 með innleiðsluáhrifum rítónavírs, en lyfjahvarfabreytur fyrir saquinavír á degi 14 (eftir fulla skammta af Invirase/rítónavíri í annari viku meðferðar) nálgudust það bil sem gildi fyrir saquinavír við jafnvægi höfðu áður legið á hjá HIV-1 sýktum sjúklingum (Tafla 9). Meðalgildi C<sub>max</sub> fyrir Invirase með breyttri Invirase/rítónavír meðferðaráætlun hjá HIV-1 sýktum sjúklingum var u.þ.b. 53-83% lægra þá daga sem rannsóknin stóð en meðalgildi C<sub>max</sub> hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum í TQT-rannsókninni á degi 3. Samfelld minnkun HIV-RNA sást hjá öllum sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð en fengu Invirase/rítónavír samkvæmt breyttri meðferðaráætlun þær 2 vikur sem meðferð stóð, sem bendir til bælingar HIV-veirunnar á rannsóknartímanum. Ekki var lagt mat á langtímaáhrif af breyttri meðferðaráætlun.

Tafla 4: Samantekt á mælibreytum í hjartarafriti eftir gjöf Invirase/rítónavírs samkvæmt breyttri meðferðaráætlun hjá HIV-1 sýktum sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð og þar sem meðferð var hafin með Invirase/rítónavíri

Mælibreyta	Dagur 3 500/100 mg (n=22)	Dagur 4 500/100 mg (n=21)	Dagur 7 500/100 mg (n=21)	Dagur 10 1000/100 mg (n=21)	Dagur 14 1000/100 mg (n=21)	TQT rannsóknin Dagur 3* (n=57)
Meðalhámarksgildi $\Delta$ QTcF <sub>dense</sub> ms (SD)	3,26 ± 7,01	0,52 ± 9,25	7,13 ± 7,36	11,97 ± 11,55	7,48 ± 8,46	32,2 ± 13,4
Sjúklingar með hámarksgildi $\Delta$ QTcF <sub>dense</sub> $\geq 30$ ms (%)	0	0	0	2/21 (9%)	0	29/57 (51%)

\*Gögn úr Thorough QT rannsókninni sem gerð var á heilbrigðum sjálfboðaliðum.

**Andveiruvirkni in vitro:** Saquinavír sýnir andveiruvirkni bæði gegn safni rannsóknarstofustofna og klínískra HIV-1 stofna með dæmigerð EC<sub>50</sub> og EC<sub>90</sub> gildi á bilinu 1-10 nM og 5-50 nM, talið í sömu

röð, þar sem enginn augljós munur var á milli undirgerðar B og ekki-B flokka. Samsvarandi sermisaðlöguð (50% mannasermi) gildi EC<sub>50</sub> voru á bilinu 25-250 nM. EC<sub>50</sub> gildi klínískra HIV-2 stofna voru á bilinu 0,3-2,4 nM.

### Ónæmi

*Upphafleg andveiruvirkni samkvæmt arfgerð og svipgerð:*

Arfgerðar og svipgerðar klínískir skurðpunktar (clinical cut-offs) sem segja fyrir um klíníska verkun saquinavírs örvuðu með rítonavíri eru fengnir með afturvirkri greiningu á RESIST 1 og 2 klínísku rannsóknunum á stóru sjúkrahússrannsóknarþýði (Marcelin et al 2007).

Sýnt var fram á að upphafleg svipgerð saquinavírs (skipti á næmi hvað snertir viðmið, PhenoSense Assay) sagði til um veirufræðilega niðurstöðu. Veirufræðileg svörun minnkaði fyrst þegar margfeldisbreyting fór yfir 2,3-földun; veirufræðilegur ávinningur hafði aftur á móti ekki komið fram þegar margfeldisbreyting fór yfir 12-földun.

Marcelin et al (2007) greindu níu próteasa tákna (L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M) sem tengdust minnkaðri veirufræðilegri svörun við saquinavíri/ritonavíri (1000/100 mg tvisvar sinnum á dag) hjá 138 sjúklingum sem höfðu ekki fengið saquinavír áður. Ef til staðar voru 3 eða fleiri stökkbreytingar tengdist slíkt minnkaðri svörun við saquinavíri/ritonavíri. Tengsl á milli fjölda þessara saquinavírstengda ónæmis stökkbreytinga og veirufræðilegrar svörunar var staðfest í óháðri klínískri rannsókn (RESIST 1 og 2) sem í tók þátt sjúklingahópur með mun meiri meðferðarreynslu, þar með talið 54% sem höfðu áður fengið saquinavír (p=0,0133, sjá töflu 5). G48V stökkbreytingin, sem fyrst var greind *in vitro* sem stökkbreyting tengd saquinavír, var til staðar í upphafi í veirum úr þremur sjúklingum og hafði enginn þeirra svarað meðferð.

Tafla 5: Veirufræðileg svörun saquinavírs/ritonavírs lagskipt eftir fjölda ónæmis stökkbreytinga sem tengjast saquinavíri við grunnlínu

Fjöldi ónæmis stökkbreytinga sem tengist saquinavíri við grunnlínu*	Marcelin et al (2007) Sjúklingar sem ekki höfðu fengið saquinavír		RESIST 1 & 2 Höfðu ekki fengið saquinavír /Reyndur hópur	
	N=138	Breyting á grunnlínu plasma HIV-1 RNA í <u>12.-20. viku</u>	N=114	Breyting grunnlínu plasma HIV-1 RNA í 4. viku
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

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



**Klínískar niðurstöður úr rannsóknum hjá einstaklingum sem höfðu ekki áður fengið meðferð og hjá þeim sem áður höfðu fengið meðferð**

Í MaxCmin1 rannsókninni var öryggi og verkun saquinavír mjúkra hylkja/rítonavírs 1000/100 mg tvisvar á dag auk 2 NRTI/NNRTI borið saman við indinavír/rítonavír 800/100 mg tvisvar á dag auk 2 NRTI/NNRTI hjá meira en 300 einstaklingum (bæði einstaklingar sem höfðu ekki áður fengið meðferð með próteasahemli og þeir sem áður höfðu fengið meðferð). Samsetning saquinavírs og rítonavírs sýndi meiri veirufræðilega virkni samanborið við indinavír og rítonavír hópinn þegar skipti á úthlutaðri meðferð vat talin sem veirufræðilegur brestur.

Í MaxCmin2 rannsókninni var öryggi og verkun saquinavír mjúkra hylkja/rítonavírs 1000/100 mg tvisvar á dag auk 2 NRTI/NNRTI borið saman við lópínavír/rítonavír 400/100 mg tvisvar á dag auk 2 NRTI/NNRTI hjá 324 einstaklingum (bæði einstaklingar sem höfðu ekki áður fengið meðferð með próteasahemli og þeir sem áður höfðu fengið meðferð). Enginn af einstaklingunum í lópínavír/rítonavír hópnum hafði fengið lópínavír áður en slembiraðað var en 16 af þeim einstaklingum sem voru í saquinavír/rítonavír hópnum höfðu áður fengið saquinavír.

Tafla 6: Lýðfræði einstaklinga í MaxCmin1 og MaxCmin2<sup>†</sup>

	<b>MaxCmin1</b> <b>SQV/r</b> <b>N=148</b>	<b>IDV/r</b> <b>N=158</b>	<b>MaxCmin2</b> <b>SQV/r</b> <b>N=161</b>	<b>LPV/r</b> <b>N=163</b>
Kyn Karl	82 %	74 %	81 %	76 %
Kynstofn (hvítir/svartir/asískir) %	86/9/1	82/12/4	75/19/1	74/19/2
Aldur, miðgildi, ár	39	40	40	40
CDC flokkur C (%)	32 %	28 %	32 %	31 %
Ekki verið meðhöndlað með veirusýkingarlyfjum (%)	28 %	22 %	31 %	34 %
Ekki verið meðhöndlað með PI (%)	41 %	38 %	48 %	48 %
Miðgildi grunnlínu HIV-1 RNA, log <sub>10</sub> eintök/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)
Miðgildi grunnlínu CD4 <sup>+</sup> frumufjöldi, frumur/mm <sup>3</sup> (IQR)	272 (135-420)	280 (139-453)	241 (86-400)	239 (95-420)

<sup>†</sup> upplýsingar úr klínískri rannsóknarskýrslu

Tafla 7: Niðurstöður í 48. viku MaxCmin1 og MaxCmin2<sup>†</sup>

Niðurstöður	MaxCmin1		MaxCmin2	
	SQV/r	IDV/r	SQV/r	LPV/r
Hófu meðferð, n (%)	148 (94 %)	158 (99 %)	161 (94 %)	163 (98 %)
Hættu meðferð, fjöldi (%)	40 (27 %)	64 (41 %)	48 (30 %)	23 (14 %)
	P=0,01		P=0,001	
Veirufræðilegur brestur ITT/e* <sup>#</sup>	36/148 (24 %)	41/158 (26 %)	53/161 (33 %)	29/163 (18 %)
	P=0,76		P=0,002	
Hlutfall með VL < 50 eintök/ml í 48. viku, ITT/e <sup>#</sup>	97/144 (67 %)	106/154 (69 %)	90/158 (57 %)	106/162 (65 %)
	P >0,05 <sup>‡</sup>		P=0,12	
Hlutfall með VL < 50 eintök/ml í 48. viku, á meðferð	82/104 (79 %)	73/93 (78 %)	84/113 (74 %)	97/138 (70 %)
	P>0,05 <sup>‡</sup>		P=0,48	
Miðgildisaukning í CD4 frumufjölda í 48. viku (frumur/mm <sup>3</sup> )	85	73	110	106

\* Fyrir báðar rannsóknir: Fyrir sjúklinga sem voru skráðir í rannsókn með VL < 200 eintök/ml, VF skilgreint  $\geq$  200 eintök/ml. MaxCmin1: Fyrir þá sem voru skráðir með VL  $\geq$  200 eintök/ml, VF skilgreint sem hvaða aukning sem er  $\geq$  0,5 logs og/eða VL  $\geq$  50.000 eintök/ml í 4. viku,  $\geq$  5.000 eintök/ml í 12. viku, eða  $\geq$  200 eintök/ml í 24. viku eða síðar. MaxCmin2: hvaða hækkun sem er  $\geq$  0,5 log við ákveðna heimsókn;  $\leq$  0,5 log lækkun ef VL  $\geq$  200 eintök/ml í 4. viku;  $\leq$  1,0 log lækkun frá grunnlínu ef VL  $\geq$  200 eintök/ml í 12 viku; og VL  $\geq$  200 eintök/ml í 24. viku.

# ITT/e = Ætlun að meðhöndla/urðu fyrir áhrifum

† Upplýsingar úr klínískri rannsóknarskýrslu

‡ Upplýsingar úr MaxCmin1 útgáfu

### Niðurstöður úr klínískum rannsóknum á börnum

Lyfjahlörf, öryggi og virkni saquinavírs voru metin í opinni fjölsetra rannsókn á 18 börnum á aldrinum 4 mánaða til yngri en 6 ára, þar sem saquinavír (50 mg/kg tvisvar á dag upp í skammt fyrir fullorðna, 1000 mg tvisvar á dag) var gefið ásamt ritonavír mixtúru (3 mg/kg tvisvar á dag fyrir líkamsþyngd frá 5 til <15 kg, 2,5 mg/kg tvisvar á dag fyrir líkamsþyngd frá 15 til 40 kg og 100 mg tvisvar á dag fyrir líkamsþyngd >40 kg) ásamt  $\geq$ 2 bakgrunns andretróveirulyfjum. Börnunum var skipt í 2 hópa: Hóp A “Yngri hóp”, 4 mánaða yngri en 2 ára (n=5) og Hóp B “Eldri hóp”, 2 ára yngri en 6 ára (n=13).

Í „Eldri hópnum“ var fjöldi sjúklinga með veirupéttni (viral load) <400 eintök/ml í viku 48 11 af 13. Á sama tímabili var fjöldi sjúklinga með veirupéttni <50 eintök/ml 9 af 13. Fjöldi CD4 eítillfrumna (sýndur sem meðalhluftfall CD4 frumna) jókst að meðaltali um 2,97% á sama 48 vikna tímabili. Rannsóknin var of lítil til að draga mætti af henni ályktanir um klínískan ávinning.

## 5.2 Lyfjahlörf

Saquinavír er nánast að fullu brotið niður af CYP3A4. Rítonavír hamlar umbroti saquinavírs og eykur þar með (“örvar”) plasmapéttni saquinavírs.

**Frásög:** Hjá HIV-sýktum fullorðnum sjúklingum leiða Invirase ásamt rítónavíri við skammta sem nema 1000/100 mg tvisvar á dag til almennrar útsetningar fyrir saquinavíri á 24 klukkustunda tímabili sem er svipuð eða meiri en sú sem kemur fram fyrir saquinavír mjúk hylki 1200 mg þrisvar á dag (sjá töflu 8). Lyfjahlvörf saquinavírs eru stöðug við langtíma meðferð.

Tafla 8: Meðal (% CV) AUC,  $C_{max}$  og  $C_{min}$  saquinavírs hjá sjúklingum eftir marga Invirase, saquinavír mjúkra hylkja, Invirase/rítónavír og saquinavír mjúkra hylkja/rítónavír skammta

Meðferð	N	AUC $\tau$ (ng·klst./ml)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·klst./ml)	$C_{max}$ (ng/ml)	$C_{min}$ (ng/ml)
Invirase (hart hylki) 600 mg þrisvar á dag	10	866 (62)	2.598	197 (75)	75 (82)
Saquinavír mjúkt hylki 1200 mg þrisvar á dag	31	7.249 (85)	21.747	2.181 (74)	216 (84)
Invirase (tafla) 1000 mg tvisvar á dag + rítónavír 100 mg tvisvar á dag* (á fastandi maga)	22	10.320 (2.530- 30.327)	20.640	1.509 (355- 4.101)	313 (70-1.725) ††
Invirase (tafla) 1000 mg tvisvar á dag + rítónavír 100 mg tvisvar á dag* (fiturík máltíð)	22	34.926 (11.826- 105.992)	69.852	5.208 (1.536- 14.369)	1.179 (334-5.176) ††

$\tau$  = skammtabil, þ.e. 8 klst. fyrir skammta þrisvar á dag og 12 klst. fyrir skammta tvisvar á dag

$C_{min}$  = plasmabéttni sem sást í lok skammtabils

\* niðurstöður eru margfeldismeðaltal (min - max)

† fengið úr skammtaáætlunum þrisvar á dag eða tvisvar á dag

††  $C_{lágstyrk}$  gildi

Aðgengi var að meðaltali 4 % (CV 73 %, bil: 1 % til 9 %) hjá 8 heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu stakan 600 mg skammt (3 x 200 mg hart hylki) af Invirase eftir stóran morgunverð. Lágt aðgengi er talið stafa af bæði ófullkomnu frásogi og miklu umbroti í lifur. Sýnt hefur verið að sýrustig í maga er aðeins smávægilegur áhrifaþáttur í mikilli aukningu aðgengis sem kemur fram með fæðu. Aðgengi saquinavírs þegar það er gefið ásamt rítónavíri hefur ekki verið staðfest hjá mönnum.

Sýnt var fram á jafngildi Invirase harðra hylkja og filmuhúðaðra taflna, gefnum ásamt rítónavíri, með fæðu.

Virk meðferð hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður tengist  $C_{min}$  sem nemur um það bil 50 ng/ml og AUC<sub>0-24</sub> sem nemur um 20.000 ng·klst./ml. Virk meðferð hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð tengist  $C_{min}$  sem nemur um það bil 100 ng/ml og AUC<sub>0-24</sub> sem nemur um 20.000 ng·klst./ml.

Hjá HIV-1 sýktum sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð og þar sem meðferð með Invirase/rítónavíri var hafin samkvæmt breyttri meðferðaráætlun; Invirase 500 mg tvisvar á dag ásamt rítónavíri 100 mg tvisvar á dag fyrstu 7 meðferðardagana og skammtar síðan auknir í Invirase 1.000 mg tvisvar á dag ásamt rítónavíri 100 mg tvisvar á dag næstu 7 daga, nálgadist almenn útsetning fyrir saquinavíri yfirleitt eða fór yfir þau gildi sem sést höfðu fyrir saquinavír við jafnvægi við meðferð með Invirase/rítónavíri samkvæmt hefðbundinni skammtaáætlun, 1000 mg/100 mg tvisvar á dag, þann tíma sem rannsóknin stóð (sjá töflur 9 og 8).

Tafla 9: Meðalgildi (CV%) fyrir lyfjahvarfabreytur eftir gjöf Invirase/rítónavírs samkvæmt breyttri meðferðaráætlun hjá HIV-1 sýktum sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð og þar sem meðferð var hafin með Invirase/rítónavíri

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

Rannsóknir *in vitro* hafa sýnt að saquinavír er hvarfefni fyrir P-glýkóprótein (P-gp).

**Áhrif fæðu:** Í víxlrannsókn hjá 22 HIV-sýktum sjúklingum sem fengu meðferð með Invirase/rítónavíri 1000 mg/100 mg tvisvar á dag og fengu þrjá skammta í röð á fastandi maga eða eftir fituríka, kalóríuríka máltíð (46 g fita, 1.091 kkal), voru AUC<sub>0-12</sub>, C<sub>max</sub>, og C<sub>lágstyrk</sub> gildin fyrir saquinavír á fastandi maga um 70 prósent lægri en við fituríka máltíð. Allir fyrir utan einn sjúkling náðu C<sub>lágstyrk</sub> gildi fyrir saquinavír fyrir ofan lækningalegan þröskuld (100 ng/ml) á fastandi maga. Enginn klínískt marktækur munur var á lyfjahvörfum rítónavírs á fastandi maga eða þegar fæða var til staðar en C<sub>lágstyrk</sub> gildi fyrir rítónavír (margfeldismeðaltal 245 á móti 348 ng/ml) var lægra á fastandi maga samanborið við gjöf með máltíð. Invirase/rítónavír á að gefa með eða eftir mat.

**Dreifing hjá fullorðnum:** Saquinavír dreifist umtalsvert í vefi. Meðal dreifingarrúmmál við jafnvægi eftir gjöf á 12 mg skammti af saquinavíri gefið í æð var 700 l (CV 39 %). Sýnt hefur verið fram á að saquinavír er um 97 % bundið plasma próteinum upp að 30 míkrog/ml. Hjá tveimur sjúklingum sem fengu 600 mg af Invirase þrisvar sinnum á dag var þéttni saquinavírs í heila- og mænuvökva óveruleg borið saman við þéttni úr samstæðum plasmasýnum.

**Umbrot og brotthvarf hjá fullorðnum:** *In vitro* rannsóknir með lifrarfrýmisögnum úr mönnum hafa sýnt að umbrot saquinavírs tengist cytókróm P450 með sértæka ísóensíminu CYP3A4, sem veldur meira en 90 % af umbroti í lifur. Samkvæmt *in vitro* rannsóknum umbrotnar saquinavír hratt í mörg ein- og tvíhýdroxýleruð óvirk efnasambönd. Í massajafnvægisrannsókn þar sem 600 mg af 14C-saquinavíri (n=8) voru notuð komu 88 % af geislavirkum skammti til inntöku fram í saur og 1 % í þvagi innan 4 daga frá skömmtun. Hjá fjórum einstaklingum til viðbótar sem fengu 10,5 mg af 14C-saquinavír í æð kom 81 % af geislavirkum skammti fram í saur og 3 % í þvagi innan 4 daga frá skömmtun. 13 % af saquinavíri í blóðrás voru til staðar sem óbreytt lyf eftir inntöku og afgangurinn sem umbrotsefni. Eftir gjöf í æð voru 66 % saquinavírs í blóðrás í formi óbreytts lyfs og afgangurinn sem umbrotsefni, sem bendir til þess að saquinavír verði fyrir talsverðu umbroti við fyrstu umferð í gegnum lifur. *In vitro* rannsóknir hafa sýnt að lifrarumbrot saquinavírs mettast við styrkleika yfir 2 míkrog/ml.

Almenn úthreinsun saquinavírs var há, 1,14 l/klst./kg (CV 12 %), örlítið meiri en plasmaflæði um lifur og stöðug eftir 6, 36 og 72 mg skammta gefna í æð. Meðal dvalartími saquinavírs var 7 klst. (n = 8).

### Sérstakir sjúklingahópar

**Áhrif kynferðis á meðferð með Invirase/rítónavíri:** Munur á milli kynja kom fram þar sem þéttni saquinavírs var hærri hjá konum en körlum (AUC að meðaltali 56 % hærra og C<sub>max</sub> að meðaltali 26 % hærra) í jafngildisrannsókn þar sem Invirase 500 mg filmuhúðaðar töflur voru bornar saman við Invirase 200 mg hylki hörð, hvoru tveggja ásamt rítónavíri. Engar vísbendingar voru um að aldur og líkamsþyngd gætu útskýrt þennan kynjamun í rannsókninni. Takmarkaðar upplýsingar úr samanburðarrannsóknum á samþykktum skömmtum benda ekki til mikils munar á verkun og öryggi á milli karla og kvenna.

**Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi:** Áhrif skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf saquinavírs/rítónavírs við jafnvægi (1000 mg/100 mg tvisvar á dag í 14 daga) voru rannsökuð hjá 7 HIV-sýktum sjúklingum með miðlungs mikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child Pugh Grade B stig 7 til 9). Í rannsókninni var viðmiðunarhópur, sem samanstóð af 7 HIV-sýktum sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi, paraður við sjúklingana með skertu lifrarstarfsemi eftir aldri, kyni, þyngd og tóbaksnotkun. Meðaltalsgildi (% fráviksstuðuls í sviga) fyrir AUC<sub>0-12</sub> saquinavírs var 24,3 (102%) µg klst./ml og fyrir C<sub>max</sub> 3,6 (83%) µg/ml, fyrir HIV-sýkta sjúklinga með miðlungs mikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Samsvarandi gildi í viðmiðunarhópi voru 28,5 (71%) µg klst./ml og 4,3 (68%) µg/ml. Hlutfall margfeldis meðaltala (hlutfall á milli lyfjahvarfagilda hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi) (90% öryggisbil) var 0,7 (0,3 til 1,6) bæði fyrir AUC<sub>0-12</sub> og C<sub>max</sub>, sem bendir til u.þ.b. 30% lækkunar á útsetningu fyrir lyfinu hjá sjúklingum með miðlungi mikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Niðurstöður eru byggðar á heildarstyrk saquinavírs (próteinbundið og óbundið). Styrkur óbundins saquinavírs við jafnvægi var ekki metinn. Ekki er ráðlagt að aðlaga skammta fyrir sjúklinga með miðlungs mikla skerðingu á lifrarstarfsemi, byggt á takmörkuðum upplýsingum. Mælt er með því að fylgjast náið með öryggi (þ.m.t. einkennum hjartsláttartruflana) og veirusvörun, vegna aukins breytileika á útsetningu í þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

**Börn:** Upplýsingar um lyfjahvörf í jafnvægi hjá HIV-sýktum börnum liggja fyrir úr NV20911-rannsókninni. 5 sjúklingar sem tóku þátt í rannsókninni voru <2 ára og 13 á aldrinum 2 til <6 ára og fengu þeir 50 mg/kg saquinavír tvisvar á dag (ekki yfir 1000 mg tvisvar á dag) auk ritónavírs, 3 mg/kg fyrir sjúklinga sem vógu 5 til <15 kg eða 2,5 mg/kg fyrir sjúklinga sem vógu á bilinu 15 til 40 kg (ekki yfir 100 mg tvisvar á dag). Sextán af 18 börnum gátu ekki gleypst Invirase hörð hylki og var þeim gefið lyfið með því að opna hylkin og blanda innihaldi þeirra í mismunandi burðarefni. Lyfjahvarfagildi fyrir „Eldri hópinn“ eru sýnd í töflu 10 hér að neðan. Lyfjahvarfagildi fyrir „Yngri hópinn“ eru ekki sýnd, þar sem gögn voru takmörkuð vegna smæðar hópsins.

Tafla 10: Lyfjahvarfagildi saquinavírs við jafnvægi hjá HIV-sýktum börnum

			Meðallyfjahvarfagildi fyrir saquinavír± SD (%CV) *		
Rannsókn	Aldurshópur (ár)	N	AUC <sub>0-12h</sub> (ng•klst/ml)	C <sub>trough</sub> (ng/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)
NV20911	2 til < 6 ára	13	38000 ± 18100 (48%)	1860 ± 1060 (57%)	5570 ± 2780 (50%)

\* Öll gildi miðuð við 50 mg/kg skammt

Útsetning fyrir saquinavíri við jafnvægi (steady state) í rannsóknum á börnum var umtalsvert meiri en í eldri rannsóknum hjá fullorðnum, þar sem kom fram lenging QT-bils og PR-bils sem var skammtaháð og háð útsetningu (sjá kafla 4.4).

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

**Bráð og langvinn eituráhrif:** Saquinavír þoldist vel í bráðum og langvinnum rannsóknum á eituráhrifum eftir inntöku hjá músum, rottum, hundum og silkiöpum.

**Stökkbreytingar:** Rannsóknir á stökkbreytingum og eiturverkunum á erfðaeftni með og án efnaskiptaörvunar eftir því sem við á, hafa sýnt að saquinavír hefur enga stökkbreytandi virkni *in vitro*, hvorki í bakteríum (Ames próf) né spendýrafrumum (HPRT próf á V79 lungnafrumum úr kínverskum hömstrum). Saquinavír veldur ekki litningaskemmdum í *in vivo* músa örkjarnaprófi eða *in vitro* prófi á eitelfrumum úr blóði manna og veldur ekki frum DNA skemmdum í *in vitro* prófi á óvenjulegri DNA myndun (unscheduled DNA synthesis test).

**Krabbameinsmyndun:** Ekkert benti til krabbameinsvaldandi áhrifa eftir gjöf á saquinavírmesílati í 96 til 104 vikur hjá rottum og músum. Plasmaaðgengi (AUC gildi) hjá rottum (hámarksskammtur 1000 mg/kg/dag) og músum (hámarksskammtur 2500 mg/kg/dag) var lægra en það plasmaaðgengi sem búist er við hjá mönnum við ráðlagða klíniska skammta af Invirase örvuðu með rítonavíri.

**Eitrunaráhrif á æxlun:** Engin áhrif voru á frjósemi, burðarmáls- eða eftirburðarþroska og eitunaráhrif á fósturvísa / vansköpunaráhrif komu ekki fram hjá rottum eða kanínum við plasmaaðgengi sem var lægra en það sem næst í mönnum við ráðlagða klíniska skammta af Invirase örvuðu með rítonavíri. Rannsóknir á dreifingu í þessum tegundum hafa sýnt að flutningur saquinavírs yfir fylgju er lágur (innan við 5 % af plasmaþéttni móður).

**Lyfjafræðilegt öryggi:** Flutningur um klónuð kalíumgöng úr hjarta manna (human cardiac potassium channel, hERG) var hindraður um 75% við 30µM þéttni saquinavírs í *in vitro* rannsóknum. Saquinavír hindraði bæði hERG rafboð með IC<sub>50</sub> sem nam 4,7 µM og Ca<sup>++</sup>-ganga rafboð af L-tegund með IC<sub>50</sub> sem nam 6,3 µM. Í rannsókn á dreifingu um hjartavöðva hjá rottum sást u.þ.b. tvöföld uppsöfnun saquinavírs í hjarta miðað við plasma eftir samtímis gjöf saquinavírs og rítonavírs. Klínískt mikilvægi þessara forklínísku niðurstaðna er ekki þekkt, þó hefur orðið vart við óeðlilega leiðni og endurskautun í hjarta hjá mönnum við samsetta meðferð með saquinavíri og rítonavíri (sjá kafla 4.4 og 5.1).

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

*Töflukjarni:*

Örkristallaður sellulósi,  
Kroskarmellósanatríum,  
Póvídón,  
Laktósi (einhýdrat),  
Magnesíumsterat.

*Töfluhúð:*

Hýprómellósi,  
Títan tvíoxíð (E171),  
Talkúm,  
Glýseról þríasetat,  
Járnnoxíð gult og rautt (E172).

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

3 ár.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

Plastglös (HDPE) sem innihalda 120 töflur.

### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/96/026/002

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 4. október 1996  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 4. október 2006

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á  
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI  
MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI  
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**



## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

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

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (Sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafli 4.2)

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun á þriggja ára fresti.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### TEXTI FYRIR YTRI ÖSKJU

#### 1. HEITI LYFS

Invirase 500 mg filmuhúðaðar töflur  
Saquinavír

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 500 mg af saquinavíri sem saquinavír mesílat.

#### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig laktósa (einhýdrat) 38,5 mg, litarefni (títantvíoxíð E 171, járn oxíð E 172) og önnur innihaldsefni. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

120 filmuhúðaðar töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku  
Filmuhúðuðu töflurnar á að gleypa heilar  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/96/026/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

invirase 500 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

<Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**

**TEXTI FYRIR MIÐA Á GLAS**

**1. HEITI LYFS**

Invirase 500 mg filmuhúðaðar töflur  
Saquinavír

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 500 mg af saquinavíri sem saquinavír mesílat.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur einnig laktósa (einhýdrat) 38,5 mg, litarefni (títantvíoxíð E 171, járn oxíð E 172) og önnur innihaldsefni. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

120 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku  
Filmuhúðuðu töflurnar á að gleypa heilar  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/96/026/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á ekki við

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

Á ekki við

## **B. FYLGISEÐILL**



## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Invirase 500 mg filmhúðaðar töflur Saquinavír

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Invirase og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Invirase
3. Hvernig nota á Invirase
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Invirase
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### **1. Upplýsingar um Invirase og við hverju það er notað**

Invirase inniheldur virka innihaldsefnið saquinavír sem er veirulyf. Það tilheyrir lyfjaflokki sem kallast próteasahemlar. Það er ætlað til meðferðar á sýkingum af völdum HIV veirunnar.

Invirase er notað af fullorðnum einstaklingum sem eru HIV-1-sýktir. Invirase er ætlað til notkunar ásamt rítonavír (Norvir) og öðrum andretróveirulyfjum.

#### **2. ÁÐUR EN BYRJAD ER AÐ TAKA INVIRASE/RÍTONAVÍR**

**Ekki má nota Invirase ef þú hefur:**

- ofnæmi fyrir saquinavíri, rítonavíri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (sjá „Invirase inniheldur laktósa” síðar í þessum kafla og „Hvað inniheldur Invirase” í kafla 6)
- einhvern hjartakvilla sem sést á hjartalínuriti (EKG, skráning á rafvirkni hjartans), hann gæti verið meðfæddur
- mjög hæg hjartslátt (bradycardia)
- veikburða hjarta (hjartabilun)
- sögu um óreglulegan hjartslátt (hjartsláttartruflanir)
- ójafnvægi salta í blóði, einkum lága þéttni kalíums í blóði sem ekki er verið að meðhöndla
- alvarlegan lifrarsjúkdóm eins og t.d. gulu, lifrabólgu eða lifrabilun þar sem maginn fyllist af vökva, þú verður ringlaður og/eða það blæðir úr vélinda (vöðvapípa sem liggur úr koki niður í maga).
- nýlega tekið HIV lyfið rilpivírín.

Ekki taka Invirase ef eitthvert af ofangreindu á við um þig. Ef þú ert í vafa, skalt þú ræða við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú byrjar að taka Invirase.

**Ekki taka Invirase ef þú tekur eitthvert af eftirfarandi lyfjum:**

**Öll lyf sem geta valdið breytingum á hjartslætti, eins og:**

- tiltekin lyf gegn HIV eins og atazanavír, lópinavír, rilpivírín
- tiltekin hjartalýf - amíódarón, bepridíl, dísópyramíð, dófetilíð, flekainíð, hýdrókínidín, íbutilíð, lídókaín, própafenón, kínidín, sótalól
- tiltekin þunglyndislyf - amitryptilín, imipramín, trazódón, maprótilín

- lyf gegn öðrum alvarlegum geðkvillum eins og t.d. clózapín, halóperidól, mesóridazín, fenóthíazín, sertindól, sultópríð, thíórídazín, ziprasídon
- tiltekin sýklalyf eins og klaritrómýcín, dapsón, erytrómýcín, halófantrín, pentamidín, sparfloxacín
- tiltekin sterk verkjalyf (slævandi lyf) eins og alfentanýl, fentanýl, metadón
- lyf gegn rístruflunum - sildenafíl, vardenafíl, tadalafíl
- ýmis önnur lyf: cisapríð, dífemaníl, mízolastín, kínín, vincamín
- tiltekin lyf sem notuð eru til að koma í veg fyrir höfnun nýrra líffæra eftir ígræðslu, svo sem takrólímus
- tiltekin lyf sem notuð eru til að meðhöndla einkenni góðkynja stækkunar blöðruhálskirtils, svo sem alfuzósín
- tiltekin lyf sem vanalegt er að nota við meðhöndlun ofnæmiseinkenna, svo sem terfenadín og astemízól
- tiltekin lyf sem notuð eru við alvarlegum geðrænum vandamálum, svo sem pímozíð
- tiltekin lyf (svokallaðir týrosínkínasahemlar) sem notuð eru við tilteknum tegundum krabbameina, svo sem dasatinib og sunitinib.

Eitthvert eftirtalinn lyfja:

- ergotalkalóíðar við mígreniköstum
- tríazolam og mídazolam (til inntöku) notuð til að bæta svefn eða við kvíða
- rífampicín - til þess að fyrirbyggja eða meðhöndla berkla
- simvastatín og lovastatín - til þess að lækka kólesteról í blóði
- quetiapín – notað sem meðferð við geðklofa, geðhvarfasýki og alvarlegu þunglyndi
- lurasidón – notað sem meðferð við geðklofa

Ekki má taka Invirase samtímis öðrum lyfjum nema ræða fyrst við lækinn. Lyfin sem talin eru upp hér fyrir ofan geta valdið alvarlegum aukaverkunum ef þau eru tekin samtímis Invirase.

Ekki taka Invirase ef eitthvert af ofangreindu á við um þig. Ef þú ert í vafa, skalt þú ræða við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú byrjar að taka Invirase.

### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

Þú þarft að vita að Invirase/rítónavír er ekki lækning á HIV sýkingu og að þú getur áfram fengið sýkingar eða aðra sjúkdóma sem tengjast HIV smiti. Þú átt því að vera áfram í umsjá lækni á meðan þú tekur Invirase/rítónavír.

Sem stendur eru aðeins takmarkaðar upplýsingar fyrirbyggjandi um notkun Invirase/rítónavírs hjá börnum og fullorðnum eldri en 60 ára.

### **Óeðlilegur hjartsláttur (hjartsláttartruflanir):**

Invirase getur haft áhrif á hjartslátt - sem getur verið alvarlegt. Þetta á sérstaklega við um konur og eldri sjúklinga.

- Ef þú tekur einhver lyf sem lækka kalíumgildi í blóði þínu skalt þú ræða við lækinn áður en þú tekur Invirase.
- **Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú færð hjartsláttarónot eða óreglulegan hjartslátt meðan á meðferð stendur.** Læknirinn gæti óskað eftir að taka hjartalínurit til að kanna hjartslátt þinn.

### **Aðrir kvillar**

Áður en eða á meðan á inntöku Invirase/rítónavírs stendur geta ákveðnir kvillar sem þú ert með, eða hefur fengið, krafist sérstakrar meðferðar. Því átt þú að segja læknum þínum frá því áður en þú notar þetta lyf ef þú ert með niðurgang eða ef þú ert með ofnæmi (sjá kafla 4), einnig ef þú ert með óþol gagnvart einhverjum sykrum (sjá kaflann „Invirase inniheldur laktósa”).

Nýrnasjúkdómar: Leitaðu ráða hjá lækni ef þú hefur sögu um nýrnasjúkdóma.

Lifarsjúkdómar: Vinsamlega hafðu samband við lækinn ef þú hefur sögu um lifarsjúkdóma. Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C sem fá meðferð með andretróveirulyfjum eru í aukinni

hættu á að fá alvarlegar og hugsanlega lífshættulegar aukaverkanir frá lifur og gæti þurft blóðprufur til þess að fylgjast með lifrarstarfsemi.

**Sýkingar:** Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu (alnæmi) og sögu um tækifærissýkingu geta einkenni um bólgu vegna fyrri sýkinga komið fram stuttu eftir að HIV meðferð er hafin. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir honum kleift að vinna á sýkingum sem gætu hafa verið til staðar án greinilegra einkenna. Segðu læknum strax frá því ef þú færð einkenni um sýkingu (sjá kafla 4).

Til viðbótar við tækifærissýkingarnar, geta sjálfsnæmissjúkdómar (ástand sem kemur fram þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef) einnig komið fram eftir að þú byrjar að taka lyf til meðhöndlunar á HIV-sýkingunni. Sjálfsnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar. Ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sýkingar eða öðrum einkennum eins og vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færir upp eftir líkamanum í átt að bolnum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu segja læknum strax frá því til að fá nauðsynlega meðferð.

**Beinkvillar:** Hjá sumum sjúklingum, sem eru í samsettri andretróveirumeðferð, getur komið fram sjúkdómur í beinum sem kallast beindrep (beinvefur deyr vegna minnkaðs blóðflæðis til beina). Nokkrir af mörgum áhættuþáttum, fyrir myndun þessa sjúkdóms, geta verið lengd samsettrar andretróveirumeðferðar, notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling og hár líkamsþyngdarstuðull (BMI). Merki um beindrep eru stífleiki, verkir eða sársauki í liðum (einkum í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikar með hreyfingar. Ef þú færð eitthvað af þessum einkennum áttu að segja læknum frá því.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Invirase**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Invirase/rítónavír *má taka* með fjölda annarra lyfja sem er algengt að nota við HIV sýkingu.

Sum lyf má ekki taka með Invirase/rítónavíri (sjá kaflann "Ekki taka Invirase ef þú tekur eitthvert af eftirfarandi lyfjum" hér að ofan). Í nokkrum tilvikum gæti þurft að minnka skammta lyfsins eða Invirase eða rítónavíri (sjá kaflann "Lyf sem geta milliverkað við saquinavír eða rítónavír eru meðal annars" hér að neðan). Leitið upplýsinga hjá lækni eða lyfjafræðingi um töku Invirase/rítónavírs með öðrum lyfjum.

Lyf sem geta milliverkað við saquinavír eða rítónavír eru meðal annars:

- önnur HIV lyf eins og nelfínavír, indínavír, nevírapín, delavirdín, efavírenz, maravíroc, cobicistat
- sum lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið eins og ciklósporín, sírolimus (rapamýcín), takrólímus
- ýmsir sterar eins og dexametasón, etínýlestradíól, flútikasón
- ákveðin hjartalýf eins og kalsíumgangalokar, kínidín, dígoxín
- lyf notuð til þess að lækka kólesteról í blóði eins og statín
- sveppalyf - ketókónazól, ítrakónazól, flúkónazól, míkónazól
- flogaveikilyf - eins og fenóbarbital, fenýtóín, karbamazepín
- róandi lyf - eins og mídazólám gefið sem stungulyf
- ákveðin sýklalyf - eins og kínupristín/dalfóprístín, rífabútín, fúsídínsýra
- lyf sem eru notuð við þunglyndi - eins og nefazódón, þríhringlaga þunglyndislyf
- segavarnarlyf - warfarín
- náttúruleg lyf sem innihalda jóhannesarjurt eða hvítlaukshylki
- ákveðin lyf sem eru notuð við sjúkdómum sem tengjast magasýru eins og ómeprazól eða aðrir prótonpumpuhemlar
- lyf sem notuð eru til að meðhöndla astma eða aðra öndunarfærasjúkdóma eins og langvinna lungnateppu (COPD) eins og salmeteról
- lyf við þvagsýrugigt eins og colchicin

- lyf sem notuð eru til að meðhöndla hána blóðþrýsting í lungnaslagæðum (sjúkdómur sem þekktur er undir heitinu lungnaháþrýstingur) eins og bósentan

Því skaltu ekki taka Invirase/rítónavír með öðrum lyfjum án samþykkis læknisins.

Ef þú tekur getnaðarvarnarlyf til inntöku til þess að koma í veg fyrir þungun ættir þú að nota viðbótar eða aðra gerð getnaðarvarnar þar sem rítónavír getur dregið úr áhrifum getnaðavarnarlyfja til inntöku.

### **Notkun Invirase með mat eða drykk**

Taka skal Invirase ásamt rítónavíri og með eða eftir mat.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en nokkur lyf eru notuð. Segðu læknum þínum frá því ef þú ert þunguð eða hefur í hyggju að verða þunguð. Þetta lyf ætti aðeins að taka á meðgöngu eftir samráð við lækinn þinn.

***Ekki er mælt með*** brjóstgjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Ef þú ert með barn á brjósti eða fíhugar brjóstgjöf ***átt þú að ræða það við lækinn eins fljótt og auðið er.***

### **Akstur og notkun véla**

Invirase hefur ekki verið prófað hvað varðar áhrif á hæfni til aksturs og stjórnunar véla. Þó hefur verið tilkynnt um sundl, þreytu og sjónskerðingu við meðferð með Invirase. Ef þessi einkenni koma fram á hvorki að aka né stjórna vélum.

### **Invirase inniheldur laktósa**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur laktósa (vatnsfrían) 38,5 mg. Ef þér hefur verið sagt af lækni að þú hafir óþol fyrir ákveðnum sykrum skaltu hafa samband við lækinn áður en þú tekur þetta lyf.

## **3. Hvernig nota á Invirase**

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. Invirase fæst sem 500 mg filmuhúðuð tafla. Lækinn mun ávísa Invirase ásamt rítónavír (Norvir) og öðrum alnæmislyfjum.

### **Inntaka lyfsins**

- Takið Invirase a sama tíma og rítónavír (Norvir) hylkin
- Takið Invirase filmuhúðaðar töflur með mat eða eftir mat
- Gleypið í heilu lagi með vatni

### **Hversu mikið á að taka**

#### **Ráðlagður skammtur**

- Takið tvær 500 mg Invirase filmuhúðaðar töflur tvisvar á dag
- Takið eitt 100 mg rítónavír (Norvir) hylki tvisvar á dag

### **Ef þetta er fyrsta lyfið gegn HIV sem þú tekur eða í fyrsta skipti sem þú tekur rítónavír (Norvir).**

Þú átt að taka minni skammt af Invirase fyrstu vikuna.

Vika 1:

- Takið eina 500 mg filmuhúðaða Invirase töflu tvisvar á dag.
- Takið eitt 100 mg hylki af rítónavír (Norvir) tvisvar á dag.

Vika 2 og þar eftir:

- Haldið áfram á stöðluðum skammti.

### **Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef þú hefur tekið meira en ávísaðan skammt af Invirase skaltu hafa samband við lækinn eða í apótek.

### **Ef gleymist að taka Invirase**

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Ef einn skammtur gleymist, skaltu taka hann strax og þú manst eftir með mat. Síðan skaltu halda áfram samkvæmt áætlun eins og mælt er fyrir um. Breyttu ekki ávísuðum skammti upp á eigin spýtur.

### **Ef hætt er að nota Invirase**

Haltu áfram að taka lyfið þitt þar til læknirinn ráðleggur þér annað.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Á meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitu er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Við meðferð alnæmissýkingar er ekki alltaf hægt að greina á milli aukaverkana af völdum Invirase/rítónavír eða einhverra annarra lyfja sem þú tekur á sama tíma eða kvilla sem tengjast sýkingunni. Þar af leiðandi er mjög mikilvægt að þú segir læknum þínum frá því ef breytingar verða á ástandi þínu.

Algengustu (*hjá meira en tíu af hverjum hundrað einstaklingum*) aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá þegar saquinavír er tekið með rítónavíri tengjast meltingarvegi, þar sem ógleði, niðurgangur, þreyta, uppköst, vindgangur og kviðverkir eru algengust. Einnig er mjög algengt að breytingar á rannsóknargildum (t.d. í blóð- eða þvagprufum) séu tilkynntar.

Aðrar tilkynntar aukaverkanir (*hjá meira en einum af hundraði en minna en einum af hverjum tíu einstaklingum*), sem geta komið fram eru: Útbrot, kláði, exem og þurr húð, hárlós, munnþurrkur, höfuðverkur, útaugakvilli (truflun í taugum fóta og handa sem getur komið fram sem dofi, nálardofi, stingandi eða brennandi sársauki), þróttleysi, sundl, truflanir á kynhvöt, breytingar á bragðskyni, munnsár, þurrar varir, óþægindi í kviði, meltingartruflanir, þyngdartap, hægðatregða, aukin matarlyst, vöðvakrampi og mæði.

Aðrar aukaverkanir sem sjaldnar eru tilkynntar (*hjá meira en einum af þúsund einstaklingum en minna en einum af hundrað einstaklingum*) eru: minnkuð matarlyst, sjóntruflanir, bólga í lifur, flog, ofnæmisviðbrögð, blöðrur, syfja, óeðlileg nýrnastarfsemi, brisbólga, gullitun húðar eða augnhvítu vegna lifrarástandamála og Steven's Johnson heilkenni (alvarlegur kvilli með blöðrumyndun á húð, augum, munn og kynfærum).

Hjá sjúklingum með dreypasýki af tegund A og B hefur verið greint frá aukinni blæðingu við notkun þessa lyfs eða annars próteasahemils. Komi þetta fram hjá þér skaltu strax leita ráða hjá lækni.

Greint hefur verið frá vöðvaverkjum, viðkvæmni eða þróttleysi, sérstaklega í samsetningu með andretróveirulyfjum þ.á m. próteasahemlum og núkleósíða hliðstæðum. Í mjög sjaldgæfum tilfellum geta þessir vöðvakvillar verið alvarlegir (rákvöðvasundrun).

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Invirase**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasinu og öskjunni.

Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður Invirase.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **Invirase inniheldur**

- Virka innihaldsefnið er saquinavír. Ein filmuhúðuð tafla af Invirase inniheldur 500 mg af saquinavíri sem saquinavírmesílat.
- Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi, kroskarmellósanatríum, póvídón, laktósi (einhýdrat) 38,5 mg, magnesíumsterat, hýprómellósi, títan tvíoxíð (E171), talkúm, glýseról þríasetat, járnnoxíð gult (E172) og rautt járnnoxíð (E172) (sjá kafla 2 „Invirase inniheldur laktósa“).

### **Lýsing á útliti Invirase og pakkningastærðir**

Invirase 500 mg filmuhúðaðar töflur eru ljósappelsínugular til gráleitar eða brúnleitar appelsínugular sporöskjulaga töflur með merkingunni „SQV 500” á annarri hliðinni og „ROCHE” á hinni hliðinni. Eitt plast (HDPE) glas inniheldur 120 töflur.

### **Markaðsleyfishafi og framleiðandi**

#### **Markaðsleyfishafi**

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

#### **Framleiðandi**

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

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað.

**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 Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

**Eesti**

Hoffmann Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

**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

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201 5

**Suomi/Finland**

Roche Oy

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

Hoffmann Latvija SIA  
Tel: +371 - 67 039831

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.