

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Invirase 500 mg filmdrasjerte tabletter.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En filmdrasjert tablett inneholder 500 mg sakonavir som sakonavirmesilat.

Hjelpestoff med kjent effekt: laktosemonohydrat: 38,5 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett

Lyseoransje til grålig eller brunoransje filmdrasjert tablett med ovalsyndrisk bikonveks fasong merket med "SQV 500" på den ene siden og "ROCHE" på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Invirase er indisert for behandling av HIV-1 infeksjoner hos voksne. Invirase skal kun gis i kombinasjon med ritonavir og andre antiretrovirale legemidler (se pkt. 4.2 ).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Behandling med Invirase skal initieres av lege med erfaring i behandling av HIV-infeksjon.

#### *I kombinasjon med ritonavir*

Den anbefalte dose av Invirase er 1000 mg (2 x 500 mg filmdrasjerte tabletter) to ganger daglig sammen med ritonavir 100 mg to ganger daglig i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler. For tidligere ubehandlede pasienter som skal starte behandling med Invirase/ritonavir, er anbefalt startdose Invirase 500 mg (1 x 500 mg filmdrasjert tablett) to ganger daglig sammen med ritonavir 100 mg to ganger daglig i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler i de første 7 behandlingsdagene. Etter 7 dager, er anbefalt dose med Invirase 1000 mg to ganger daglig sammen med ritonavir 100 mg to ganger daglig i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler. Pasienter som umiddelbart går over fra behandling med en annen proteasehemmer tatt sammen med ritonavir eller fra et ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer-basert regime, unntatt rilpivirin (se pkt. 4.5), uten en utvaskingsperiode, bør imidlertid starte og fortsette med standard anbefalt Invirase dose med 1000 mg to ganger daglig sammen med ritonavir 100 mg to ganger daglig.

#### ***Nedsatt nyrefunksjon:***

Det kreves ingen dosejustering hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon skal det utvises forsiktighet (se pkt. 4.4).

#### ***Nedsatt leverfunksjon:***

Det kreves ingen dosejustering hos HIV-infiserte pasienter med mild nedsatt leverfunksjon. Basert på begrensede data, er det ikke grunnlag for dosejustering hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Nøyte monitorering av sikkerhet (inkludert tegn på hjertearytmi) og av virologisk respons anbefales på grunn av økt variabilitet av eksponering i denne populasjonen. Invirase/ritonavir er kontraindisert hos pasienter med dekompensert nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 4.4).

*Pediatrik populasjon:* Sikkerhet og aktivitet av sakinavir forsterket med ritonavir hos HIV-infiserte pasienter under 2 år er ikke fastslått. Ingen doseanbefalinger som både er effektive og under grensen med hensyn til forlengelse av QT- og PR-intervall kunne fastslås for pediatriske pasienter  $\geq 2$  år.

#### **Voksne over 60 år:**

Erfaringen med Invirase hos voksne over 60 år er begrenset.

#### Administrasjonsmåte

Invirase filmdrasjerte tabletter bør svelges hele og tas samtidig med ritonavir, sammen med eller etter et måltid (se pkt. 5.2).

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Invirase er kontraindisert hos pasienter med:

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- alvorlig leversvikt (se pkt. 4.4)
- **kongenital eller dokumentert ervervet QT-forlengelse**
- **elektrolyttforstyrrelser, spesielt ukorrigert hypokalemi**
- **klinisk relevant bradykardi**
- **klinisk relevant hjertesvikt med redusert venstre-ventrikulær ejeksjonsfraksjon**
- **symptomatiske arytmier i anamnesen**
- samtidig behandling med noen av følgende legemidler, som kan interagere og resultere i potensielt livstruende bivirkninger (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.8):
  - **legemidler som forlenger QT- og/eller PR-intervallet (se pkt. 4.4 og 4.5)**
  - midazolam administrert peroralt (forsiktighetsadvarsel ved parenteral administrasjon av midazolam, se pkt. 4.5), triazolam (potensielle for forlenget eller økt sedasjon, respiratorisk depresjon)
  - simvastatin, lovastatin (økt risiko for myopati, inkludert rabdomyolyse)
  - ergotalkaloider (for eksempel ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og metylergonovin) (potensielle for akutt ergot-toksisitet)
  - rifampicin (risiko for alvorlig hepatocellulær toksisitet) (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.8).
  - kvetiapin (risiko for koma, se pkt. 4.5)
  - lurasidon (potensielle for alvorlige og/eller livstruende reaksjoner, se pkt. 4.5)

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

**Vurdering ved behandlingsstart med Invirase:** Invirase skal ikke gis som eneste proteasehemmer. Invirase skal kun gis i kombinasjon med ritonavir (se pkt. 4.2). Invirase/ritonavir er ikke anbefalt til bruk sammen med kobicistat siden doseringsanbefalinger for denne kombinasjonen ikke er fastslått.

Pasienter bør informeres om at sakinavir ikke kurerer HIV-infeksjonen, og at de fortsatt kan pådra seg sykdommer som kan forekomme i forbindelse med fremskreden HIV-infeksjon, inklusive opportunistiske infeksjoner. Selv om effektiv viral suppresjon med antiretroviral behandling har vist å redusere risikoen for seksuell overføring av HIV-infeksjon betraktelig, kan en gjenværende risiko ikke utelukkes. Forholdsregler for å forhindre overføring bør tas i henhold til nasjonale retningslinjer.

Pasientene bør også informeres om at de kan få bivirkninger relatert til annen samtidig behandling.

#### **Ledningsforstyrrelser i hjertet og repolarisering:**

Doseavhengig forlengelse av QT- og PR-intervaller har blitt observert hos friske frivillige forsøkspersoner som får Invirase med tillegg av ritonavir (se pkt. 5.1). **Samtidig bruk av Invirase med tillegg av ritonavir sammen med andre legemidler som forlenger QT- og/eller PR-intervallet er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).**

Siden størrelsen på QT- og PR-forlengelsen øker med økende sakinavirkonsentrasjoner, bør anbefalt dose av Invirase med tillegg av ritonavir ikke overskrides. Dosering av Invirase 2000 mg

en gang daglig med tillegg av ritonavir 100 mg en gang daglig har ikke blitt undersøkt med hensyn på risiko for QT-forlengelse og anbefales ikke. Andre legemidler som er kjent for å øke plasmakonsentrasjonen av Invirase med tillegg av ritonavir bør benyttes med forsiktighet.

Kvinner og eldre pasienter kan være mer følsomme for legemiddelassosiert effekt på QT- og/eller PR-intervallet.

• **Klinisk håndtering:**

Hensyn bør tas ved utførelse av elektrokardiogram ved oppstart og oppfølging av behandling, f.eks. hos pasienter som samtidig tar legemidler som er kjent å øke sakinavireksponeringen (se pkt. 4.5). Dersom tegn eller symptomer på mulig hjerterytmie oppstår, bør fortsatt EKG monitorering utføres. Invirase med tillegg av ritonavir bør seponeres hvis arytmier oppstår, eller hvis det oppstår forlengelse av QT- eller PR-intervallet.

**Pasienter som starter behandling med Invirase med tillegg av ritonavir:**

- EKG bør utføres på alle pasienter før oppstart av behandling: pasienter med QT-intervall > 450 msek bør ikke bruke Invirase med tillegg av ritonavir. For pasienter med QT-intervall < 450 msek anbefales en EKG under behandlingen.
- For tidligere ubehandlede pasienter som skal starte behandling med Invirase/ritonavir 500/100 mg to ganger daglig i de første 7 dagene av behandlingen etterfulgt av Invirase 1000 mg to ganger daglig med ritonavir 100 mg to ganger daglig etter 7 dager, og med QT-intervall < 450 msek i utgangspunktet, foreslås det å utføre EKG etter ca. 10 dager på behandlingen.
- Pasienter som får en etterfølgende økning i QT-intervallet til > 480 msek eller forlengelse med > 20 msek i forhold til før behandling, bør behandling med Invirase med tillegg av ritonavir seponeres.

**Pasienter stabile på Invirase med tillegg av ritonavir og det samtidig er nødvendig med annet legemiddel som har potensiale for å øke eksponeringen av sakinavir, eller pasienter som tar legemidler med potensiale for å øke eksponeringen av sakinavir og der det ikke er noen alternativ behandling tilgjengelig enn Invirase med tillegg av ritonavir, og nytteverdien oppveier risikoen:**

- EKG bør utføres før oppstart av samtidig behandling: pasienter med QT-intervall > 450 msek bør ikke starte opp tilleggsbehandling (se pkt 4.5).
- For pasienter med QT-intervall < 450 msek i utgangspunktet, bør EKG utføres under behandlingen. For pasienter som får en etterfølgende økning i QT-intervallet til > 480 msek eller øker med > 20 msek etter startet samtidig behandling, bør legen foreta en klinisk vurdering om enten å seponere behandlingen med Invirase med tillegg av ritonavir eller seponere samtidig behandling, eller seponere begge.

• **Viktig pasientinformasjon:**

*Legen må sørge for at pasientene er tydelig informert om følgende informasjon vedrørende ledningsforstyrrelser i hjertet og repolarisering:*

- Pasienter som starter behandling med Invirase med tillegg av ritonavir, skal advares om risiko for arytmier forbundet med QT- og PR-forlengelse og informeres om å rapportere eventuelle tegn eller symptomer som kan gi mistanke om hjerterytmier (for eks. hjertebank, synkope, presynkope) til sin lege.
- Legen bør spørre om eventuell kjent familiehistorie med plutselig død i ung alder, da dette kan være mulig kogenital QT-forlengelse.
- Pasienter bør informeres om viktigheten av å ikke øke anbefalt dose.
- Hver pasient (eller pasientens omsorgsperson) bør påminnes om å lese pakningsvedlegget som er inkludert i Invirase pakningen.

**Leversykdom:** Sikkerhet og effekt av sakinavir/ritonavir er ikke etablert hos pasienter med betydelig underliggende leversykdom, og derfor bør sakinavir/ritonavir brukes med forsiktighet hos denne pasientgruppen. Invirase/ritonavir er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3). Pasienter med kronisk hepatitt B eller C som behandles med antiretrovirale midler i kombinasjon, har en økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. Ved samtidig behandling med antivirale midler i kombinasjon for hepatitt B eller C, se også preparatomtalene for disse legemidlene.

Pasienter med kjent leverdysfunksjon inkludert kronisk aktiv hepatitt, har en økt frekvens av unormal leverfunksjon ved kombinasjonsbehandling med antiretrovirale midler og bør følges opp i henhold til vanlig praksis. Hvis det er tegn på forverring av leversykdommen hos slike pasienter, bør man vurdere å avbryte eller seponere behandlingen.

Basert på begrensede data, er det ikke grunnlag for dosejustering hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Nøye monitorering av sikkerhet (inkludert tegn på hjertearytmi) og av virologisk respons anbefales på grunn av økt variabilitet av eksponering i denne populasjonen (se pkt. 4.2 og 5.2). Hos pasienter med underliggende hepatitt B eller C, cirrhose, og andre leverabnormaliteter, har det vært rapportert tilfeller av eksaserbasjon av kronisk leverinsuffisiens inkludert portal hypertensjon.

**Nedsatt nyrefunksjon:** Sakinavir utskilles bare i begrenset utstrekning via nyrene, den primære metabolisme og utskillelse av sakinavir finner sted i leveren. Initial dosejustering er derfor ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det finnes imidlertid ingen data fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og man bør derfor utvise forsiktighet ved forskrivning av sakinavir/ritonavir til disse pasientene.

**Pasienter med kronisk diaré eller malabsorpsjon:** Det finnes ingen informasjon om sakinavir i kombinasjon med ritonavir, og kun begrensede opplysninger om sikkerhet og effekt av sakinavir uten tillegg av ritonavir til pasienter som lider av kronisk diaré eller malabsorpsjon. Man vet ikke om behandling av pasienter med disse tilstander vil medføre subterapeutiske konsentrasjoner av sakinavir.

#### **Pediatrik populasjon:**

Sikkerhet og aktivitet av sakinavir forsterket med ritonavir hos HIV-infiserte pasienter under 2 år er ikke fastslått. Ingen doseanbefalinger som både er effektive og under grensen med hensyn til forlengelse av QT- og PR-intervall kunne fastslås for pediatriske pasienter  $\geq 2$  år. Bruk av Invirase er derfor ikke anbefalt i denne populasjonen.

**Voksne over 60 år:** Erfaringen med Invirase hos voksne over 60 år er begrenset. Eldre pasienter kan være mer utsatt for legemiddelassosierte effekter på QT- og/eller PR-intervallet.

**Laktoseintoleranse:** Invirase 500 mg filmdrasjerte tabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon skal ikke ta dette legemidlet.

**Pasienter med hemofili:** Det er rapportert tilfeller av økt blødningstendens, inklusiv spontane hematomer og hemarthroser, hos pasienter med hemofili type A og B som behandles med proteasehemmere. Hos noen pasienter ble det gitt ytterligere faktor VIII. I mer enn halvparten av de rapporterte tilfellene fortsatte behandlingen med proteasehemmerne, eller behandlingen ble gjenopptatt dersom den var seponert. Det er en mulig årsakssammenheng, selv om virkningsmekanismen ikke er klarlagt. Pasienter med hemofili bør gjøres oppmerksom på risikoen for økt blødningstendens.

**Vekt og metabolske parametre:** Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for at det er en effekt av behandlingen, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For

monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for HIV behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

**Osteonekrose:** Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden HIV-sykdom og/eller langtidseksposering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelsesproblemer.

**Immunt reaktiveringssyndrom:** Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinit, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og *Pneumocystis carinii* pneumonier. Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes og om nødvendig bør behandling startes.

Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert i forbindelse med immunreakivering. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart.

**Interaksjoner med CYP3A4:** Sakinavir kan interagere og modifisere farmakokinetikken til andre legemidler som er substrater for CYP3A4 og/eller P-glykoprotein (P-gp) og bør derfor brukes med forsiktighet. Omvendt kan andre legemidler som inducerer CYP3A4 også redusere plasmakonsentrasjoner av sakinavir. Det kan være nødvendig å monitorere plasmakonsentrasjonen av sakinavir. Spesifikke anbefalinger og legemidlene som er kjent og/eller har potensiale til å interagere med sakinavir er oppført i tabell 1, pkt 4.5.

**Interaksjon med ritonavir:** Anbefalt dose av Inivirase og ritonavir er 1000 mg Inivirase pluss 100 mg ritonavir to ganger daglig. Høyere doser av ritonavir er vist å føre til flere bivirkninger. Samtidig behandling med sakinavir og ritonavir har ledet til alvorlige bivirkninger, hovedsakelig diabetogen ketoacidose og leversymptomer, spesielt hos pasienter som allerede hadde en leversykdom.

**Interaksjon med tipranavir:** Samtidig bruk av sakinavir/ritonavir og tipranavir, gitt i et dobbelt forsterkningsregime sammen med lave doser av ritonavir, resulterer i en signifikant reduksjon av sakinavir plasmakonsentrasjoner (se pkt. 4.5). Derfor anbefales ikke samtidig bruk av sakinavir/ritonavir og tipranavir, sammen med lavdose ritonavir.

**Interaksjoner med HMG-CoA reduktasehemmere:** Forsiktighet må utvises hvis Inivirase/ritonavir brukes samtidig med atorvastatin, som i en mindre grad metaboliseres via CYP3A4. En dosereduksjon av atorvastatin bør vurderes i en slik situasjon. Hvis behandling med en HMG-CoA reduktasehemmer er indisert, anbefales pravastatin eller fluvastatin under nøye overvåkning (se pkt. 4.5).

**Perorale antikonsepsjonsmidler:** Da konsentrasjonen av etinyløstradiol kan reduseres ved samtidig behandling med Inivirase/ritonavir, bør alternative prevensjonsmidler eller tilleggsprevensjon vurderes når østrogenholdige p-piller brukes samtidig (se pkt. 4.5).

**Glukokortikoider:** Samtidig bruk av sakinavir/ritonavir og flutikason eller andre glukokortikoider som metaboliseres via CYP3A4 anbefales ikke, så sant ikke behandlingens nytte står i rimelig forhold til risikoen for systemiske effekter av kortikosteroider, inkludert Cushings syndrom og binyresuppresjon (se pkt. 4.5).

**Interaksjon med efavirenz:** Kombinasjon av sakinavir og ritonavir med efavirenz har vist å ha sammenheng med en økt risiko for levertoksisitet, og leverfunksjonen bør monitoreres når sakinavir og ritonavir administreres sammen med efavirenz. Ingen klinisk signifikant endring av hverken

sakinavir- eller efavirenzkonsentrasjonen ble sett i studier hos friske frivillige eller i HIV-infiserte pasienter (se pkt. 4.5).

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

De fleste studier av legemiddelinteraksjoner med sakinavir er utført med Invirase uten tillegg av ritonavir eller sakinavir myke kapsler uten tillegg av ritonavir. Et begrenset antall studier er utført med Invirase i kombinasjon med ritonavir eller sakinavir myke kapsler i kombinasjon med ritonavir.

Observasjoner fra interaksjonsstudier med sakinavir som eneste proteasehemmer er ikke nødvendigvis representative for effektene som ses med sakinavir/ritonavir behandling. Videre vil resultater med sakinavir myke kapsler ikke nødvendigvis forutsi størrelsen på interaksjonene med Invirase/ritonavir.

Metabolismen av sakinavir medieres av cytokrom P450, hvor med det spesifikke isoenzym CYP3A4 svarer for 90 % av levermetabolismen. I tillegg har in vitro studier vist at sakinavir er substrat og inhibitor for P-glykoprotein (P-gp). Legemidler som deler denne metabolske veien eller modifierer aktiviteten av CYP3A4 og/eller P-gp (se ”*andre potensielle interaksjoner*”), kan påvirke sakinavirs farmakokinetikk. På samme måte kan sakinavir påvirke farmakokinetikken for legemidler som er substrater for CYP3A4 eller P-gp.

Ritonavir kan påvirke farmakokinetikken av andre legemidler siden den er en potent hemmer av CYP3A4 og P-gp. Når sakinavir gis samtidig med ritonavir skal derfor de mulige effektene av ritonavir på andre legemidler vurderes (se preparatomtalen for Norvir).

Basert på funn av doseavhengige forlengelser av QT- og PR-intervaller hos friske frivillige forsøkspersoner som får Invirase/ritonavir (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1), kan tilleggseffekt på forlengelse av QT- og PR-intervall oppstå. Samtidig bruk av Invirase med tillegg av ritonavir sammen med andre legemidler som forlenger QT- og/eller PR-intervallet er derfor kontraindisert. Kombinasjonen av Invirase/ritonavir med andre legemidler som er kjent for å øke sakinavireksponeringen anbefales ikke og bør unngås når andre behandlingsalternativer finnes. Dersom samtidig bruk anses å være nødvendig på grunn av potensiell nytte for pasienten som oppveier risikoen, bør ved vises spesiell forsiktighet (se pkt. 4.4; for informasjon om enkelte legemidler, se tabell 1).

Tabell 1: Interaksjoner og doseanbefalinger med andre legemidler

Legemiddel etter terapeutisk område (Invirase dose brukt i studie)	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
<b><i>Antiretrovirale legemidler</i></b>		
<b><i>Nukleosid reverstranskriptasehemmere (NRTIs)</i></b>		
- Zalcitabin og/eller zidovudin	- Ingen farmakokinetiske interaksjonsstudier er gjennomført.  - Bruk av sakinavir uten tillegg av ritonavir med zalcitabin og/eller zidovudin har blitt studert i voksne. Absorpsjon, distribusjon og eliminasjon for hvert legemiddel er uforandret når de brukes sammen.  - Interaksjon med zalcitabin er ikke sannsynlig på grunn av ulike metabolismeveier og utskillelse. For zidovudin (200 mg hver 8. time) ble det rapportert om en reduksjon i AUC på 25 % når det ble kombinert med ritonavir (300 mg hver 6. time). Farmakokinetikken av ritonavir forble uendret.	- Ingen dosejustering er nødvendig.
Didanosin 400 mg enkeltdose (sakinavir/ritonavir 1600/100 mg en gang daglig)	Sakinavir AUC $\downarrow$ 30 % Sakinavir C <sub>max</sub> $\downarrow$ 25 % Sakinavir C <sub>min</sub> «	Ingen dosejustering er nødvendig.
Tenofovirdisoproksil- fumarat 300 mg en gang daglig (sakinavir/ritonavir 1000/100 mg to ganger daglig)	Sakinavir AUC $\downarrow$ 1 % Sakinavir C <sub>max</sub> $\downarrow$ 7 % Sakinavir C <sub>min</sub> «	Ingen dosejustering er nødvendig.
<b><i>Ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere (NNRTIs)</i></b>		
- Delavirdin (sakinavir/ritonavir)	- Interaksjon med Invirase/ritonavir er ikke undersøkt.	
- Delavirdin (sakinavir uten tillegg av ritonavir)	- Sakinavir AUC $\uparrow$ 348 %. Det finnes begrensede sikkerhetsdata og ingen effektdata foreligger ved bruk av denne kombinasjonen. I en liten preliminær studie, fikk 13 % av forsøkspersonene hepatocellulære enzymforhøyninger i løpet av de første ukene ved kombinasjonsbehandling med delavirdin og sakinavir (6 % grad 3 eller 4).	- Dersom denne kombinasjonen forskrives bør hepatocellulære endringer monitoreres hyppig.



<b>Legemiddel etter terapeutisk område (Invirase dose brukt i studie)</b>	<b>Interaksjon</b>	<b>Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon</b>
Efavirenz 600 mg en gang daglig (sakinavir/ritonavir 1600/200 mg en gang daglig, eller sakonavir/ritonavir 1000/100 mg to ganger daglig, eller sakonavir/ritonavir 1200/100 mg en gang daglig)	Sakinavir « Efavirenz «	Ingen dosejustering er nødvendig. Leverfunksjonen skal monitoreres (se pkt. 4.4).
Rilpavirin		Direkte bytte fra en rilpivirinholdig regime til Invirase /ritonavir er kontraindisert og dette gjelder også samtidig bruk på grunn av potensialet for livstruende hjertearytmi (se pkt. 4.3 og 4.4).
- Nevirapin (sakinavir/ritonavir)	- Interaksjon med Invirase/ritonavir er ikke undersøkt.	
- Nevirapin (sakinavir uten tillegg av ritonavir)	- Sakinavir AUC $\uparrow$ 24 % Nevirapin AUC «	- Ingen dosejustering er nødvendig.
<b>HIV proteasehemmere (PIs)</b>		
Atazanavir 300 mg en gang daglig (sakinavir/ritonavir 1600/100 mg en gang daglig)	Sakinavir AUC $\uparrow$ 60 % Sakinavir C <sub>max</sub> $\uparrow$ 42 % Ritonavir AUC $\uparrow$ 41 % Ritonavir C <sub>max</sub> $\uparrow$ 34 % Atazanavir « Ingen kliniske data foreligger for kombinasjonen sakonavir/ritonavir 1000/100 mg to ganger daglig og atazanavir.	Kontraindisert i kombinasjon med Invirase/ritonavir pga. risiko for livstruende hjertearytmi (se pkt. 4.3 og 4.4).
Fosamprenavir 700 mg to ganger daglig (sakinavir/ritonavir 1000/100 mg to ganger daglig)	Sakinavir AUC $\uparrow$ 15 % Sakinavir C <sub>max</sub> $\uparrow$ 9 % Sakinavir C <sub>min</sub> $\uparrow$ 24 % (fortsatt over grenseverdi for effektiv behandling).	Ingen dosejustering er nødvendig for Invirase/ritonavir.
- Indinavir (sakinavir/ritonavir)	- Lav dose ritonavir øker konsentrasjonen av indinavir.	Økte indinavirkonsentrasjoner kan resultere i nyrestenssykdom.
- Indinavir 800 mg tre ganger daglig (sakinavir 600-1200 mg enkeltdose)	- Sakinavir AUC $\uparrow$ 4,6-7,2 ganger Indinavir « Ingen sikkerhets- og effektdata er tilgjengelig for denne kombinasjonen. Passende dosering for kombinasjonen er ikke fastsatt.	

<b>Legemiddel etter terapeutisk område (Invirase dose brukt i studie)</b>	<b>Interaksjon</b>	<b>Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon</b>
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig (sakinavir 1000 mg to ganger daglig i kombinasjon med 2 eller 3 nukleosid revers-transkriptasehemmere)	Sakinavir « Ritonavir <sup>-</sup> (effektivitet som forsterkningsmiddel ("boosting agent") er ikke modifisert). Lopinavir « (basert på historisk sammenligning med "unboosted" lopinavir)	Kontraindisert i kombinasjon med Invirase/ritonavir pga. risiko for livstruende hjertearytmi (se pkt. 4.3 og 4.4).
- Nelfinavir 1250 mg to ganger daglig (sakinavir/ritonavir 1000/100 mg to ganger daglig)	- Sakinavir AUC ↑ 13 % (90 % KI: 27 ↓ - 74 ↑) Sakinavir C <sub>max</sub> ↑ 9 % (90 % KI: 27 ↓ - 61 ↑) Nelfinavir AUC ↓ 6 % (90 % KI: 28 ↓ - 22 ↑) Nelfinavir C <sub>max</sub> ↓ 5 % (90 % KI: 23 ↓ - 16 ↑)	Kombinasjon anbefales ikke.
Ritonavir 100 mg to ganger daglig (sakinavir 1000 mg to ganger daglig)	Sakinavir ↑ Ritonavir « Hos HIV-infiserte pasienter gir Invirase eller sakinavir myke kapsler, i kombinasjon med ritonavir i doser på 1000/100 mg to ganger daglig, systemisk eksponering av sakinavir i en 24-timers periode tilsvarende eller større enn den som er oppnådd med sakinavir myke kapsler 1200 mg tre ganger daglig (se pkt. 5.2).	Dette er det godkjente kombinasjonsregimet. Ingen dosejustering anbefales.
Tipranavir/ritonavir (sakinavir/ritonavir)	Sakinavir C <sub>min</sub> <sup>-</sup> 78 % Dobbelthforsterket kombinasjonsbehandling med proteasehemmer hos HIV-positive voksne med erfaring fra multippel behandling.	Samtidig administrasjon av tipranavir, sammen med lavdose ritonavir, med sakinavir/ritonavir anbefales ikke. Dersom kombinasjonen vurderes som nødvendig, anbefales sterkt monitorering av plasmanivåene for sakinavir (se pkt. 4.4).
<b><i>HIV fusjonshemmer</i></b>		
Enfuvirtide (sakinavir/ritonavir 1000/100 mg to ganger daglig)	Sakinavir « Enfuvirtide « Ingen klinisk signifikant interaksjon er observert.	Ingen dosejustering er nødvendig.

<b>Legemiddel etter terapeutisk område (Invirase dose brukt i studie)</b>	<b>Interaksjon</b>	<b>Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon</b>
<b><i>HIV CCR5 antagonist</i></b>		
Maraviroc 100 mg to ganger daglig (sakinavir/ritonavir 1000/100 mg to ganger daglig)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> ↑ 8,77 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 3,78 Sakinavir/ritonavir konsentrasjoner ikke målt, ingen effect er forventet.	Ingen dosejustering av sakinavir/ritonavir er nødvendig. Dosen av maraviroc bør reduseres til 150 mg to ganger daglig med monitorering.
<b><i>Legemidler inneholdende kobicistat</i></b>		
Kobicistat	Interaksjon med Invirase/ritonavir er ikke undersøkt. Kobicistat er ikke anbefalt i kombinasjon med regimer som inneholder ritonavir på grunn av lignende effekter av kobicistat og ritonavir på CYP3A.	Det er ikke anbefalt å bruke Invirase/ritonavir samtidig med legemidler som inneholder kobicistat. (se pkt. 4.4).
<b><i>Andre legemidler</i></b>		
<b><i>Alfa1-adrenoreseptorantagonist</i></b>		
Alfuzosin	Samtidig bruk av alfuzosin og sakinavir/ritonavir forventes å øke plasmanivå av alfuzosin.	Kontraindisert i kombinasjon med Invirase/ritonavir pga. potensiell økning av alfuzosinkonsentrasjonen, som kan resultere i hypotensjon og potensielt livstruende hjertearytmi.
<b><i>Antiarytmika</i></b>		
Bepriidil Lidokain (systemisk) Kinidin Hydrokinidin (sakinavir/ritonavir)	Konsentrasjonene av bepridil, systemisk lidokain, kinidin eller hydrokinidin kan øke ved samtidig administrasjon med Invirase/ritonavir.	Kontraindisert i kombinasjon med Invirase/ritonavir pga. risiko for livstruende hjertearytmi (se pkt. 4.3 og 4.4).
Amiodaron Flekainid Propafenon (sakinavir/ritonavir)	Konsentrasjonene av amiodaron, flekainid eller propafenon kan øke ved samtidig administrasjon med Invirase/ritonavir.	Kontraindisert i kombinasjon med sakinavir/ritonavir på grunn av potensielt livstruende hjerterytmearytmi (se pkt. 4.3).
Dofetilid (sakinavir/ritonavir)	Selv om spesifikke studier ikke er utført, så kan samtidig administrasjon av Invirase/ritonavir med legemidler som hovedsakelig metaboliseres via CYP3A4, resultere i forhøyede plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene.	Kontraindisert i kombinasjon med Invirase/ritonavir pga. risiko for livstruende hjertearytmi (se pkt. 4.3 og 4.4).
Ibutilid Sotalol (sakinavir/ritonavir)		Kontraindisert i kombinasjon med Invirase/ritonavir pga. risiko for livstruende hjertearytmi (se pkt. 4.3 og 4.4).
<b><i>Antikoagulasjonsmiddel</i></b>		
Warfarin (sakinavir/ritonavir)	Konsentrasjonen av warfarin kan påvirkes når warfarin administreres samtidig med Invirase/ritonavir.	Monitorering av INR (International Normalised Ratio) anbefales.

<b>Legemiddel etter terapeutisk område (Invirase dose brukt i studie)</b>	<b>Interaksjon</b>	<b>Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon</b>
<b>Midler mot kramper</b>		
- Karbamazepin Fenobarbital Fenytoin (sakinavir/ritonavir)	- Interaksjon med Invirase/ritonavir er ikke undersøkt. Disse legemidlene vil indukere CYP3A4 og kan derfor redusere sakinavirkonsentrasjonen.	Brukes med forsiktighet.  Monitorering av plasmakonsentrasjonen av sakinavir er anbefalt (se pkt. 4.4).
<b>Antidepressiva</b>		
Trisykliske antidepressiva (f.eks. amitriptylin, imipramin, klomipramin) (sakinavir/ritonavir)	Invirase/ritonavir kan øke konsentrasjonene av trisykliske antidepressiva.	Kontraindisert i kombinasjon med Invirase/ritonavir pga. risiko for livstruende hjerterytmie (se pkt. 4.3 og 4.4).
Maprotilin	Metabolismen av maprotilin ser ut til å involvere cytokrom P450 isoenzymene CYP2D6 og CYP1A2 som er assosiert med en forlengelse av QTc-intervaller.	Kontraindisert i kombinasjon med Invirase/ritonavir pga. potensiell livstruende hjerterytmie (se pkt. 4.3 og 4.4).
- Nefazodon (sakinavir/ritonavir)	- Interaksjon med sakinavir/ritonavir er ikke vurdert. - Nefazodon hemmer CYP3A4. Sakinavirkonsentrasjonene kan øke.	Kombinasjonen anbefales ikke. Brukes med forsiktighet pga. mulige hjerterytmier. Monitorering for sakinavirtoksisitet anbefales (se pkt. 4.4).
Trazodon (sakinavir/ritonavir)	Trazodon plasmakonsentrasjoner kan øke. Bivirkninger som kvalme, svimmelhet, hypotensjon og synkope er observert ved samtidig administrasjon av trazodon og ritonavir.	Kontraindisert i kombinasjon med Invirase/ritonavir pga. risiko for livstruende hjerterytmie (se pkt. 4.3 og 4.4).
<b>Midler mot gikt</b>		
Kolkisin	Samtidig bruk av kolkisin og sakinavir/ritonavir forventes å øke plasmanivå av kolkisin pga. P-gp- og/eller CYP3A4-hemming som skyldes proteasehemmerene.	Pga. en potensiell økning av kolkisin-relatert toksisitet (nevromuskulære hendelser inkl. rabdomyolyse), er samtidig bruk av sakinavir/ritonavir ikke anbefalt, spesielt i tilfeller med svekket nyre- eller leverfunksjon (se pkt. 4.4).
<b>Antihistaminer</b>		
Terfenadin Astemizol (sakinavir/ritonavir)	Terfenadin AUC ↑, assosiert med forlengelse av QTc intervall. En lignende interaksjon med astemizol er sannsynlig.	Kontraindisert i kombinasjon med Invirase/ritonavir pga. potensialet for livstruende hjerterytmie (se pkt. 4.3 og 4.4).
Mizolastin (sakinavir/ritonavir)		Kontraindisert i kombinasjon med Invirase/ritonavir pga. risiko for livstruende hjerterytmie (se pkt. 4.3 og 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (Invirase dose brukt i studie)	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
<b>Antiinfektiva</b>		
- Klaritromycin (sakinavir/ritonavir)	- Interaksjon med Invirase/ritonavir er ikke undersøkt. Klaritromycin er et substrat for CYP3A4, og er assosiert med QT-forlengelse.	- Kontraindisert i kombinasjon med Invirase/ritonavir pga. risiko for livstruende hjerterytmie (se pkt. 4.3 og 4.4).
- Klaritromycin 500 mg to ganger daglig (sakinavir uten tillegg av ritonavir, 1200 mg tre ganger daglig)	- Sakinavir AUC ↑ 177 % Sakinavir C <sub>max</sub> ↑ 187 % Klaritromycin AUC ↑ 40 % Klaritromycin C <sub>max</sub> ↑ 40 %	- Kontraindisert i kombinasjon med Invirase/ritonavir pga. risiko for livstruende hjerterytmie (se pkt. 4.3 og 4.4).
- Erytromycin (sakinavir/ritonavir)	- Interaksjon med Invirase/ritonavir er ikke undersøkt. Erytromycin er et substrat for CYP3A4, og er assosiert med QT-forlengelse.	- Kontraindisert i kombinasjon med Invirase/ritonavir pga. risiko for livstruende hjerterytmie (se pkt. 4.3 og 4.4).
- Erytromycin 250 mg fire ganger daglig (sakinavir uten tillegg av ritonavir, 1200 mg tre ganger daglig)	- Sakinavir AUC ↑ 99 % Sakinavir C <sub>max</sub> ↑ 106 %	- Kontraindisert i kombinasjon med Invirase/ritonavir pga. risiko for livstruende hjerterytmie (se pkt. 4.3 og 4.4).
Fusidinsyre (sakinavir/ritonavir)	- Ikke undersøkt. Samtidig administrasjon av fusidinsyre og Invirase/ritonavir kan forårsake økt plasmakonsentrasjon av både fusidinsyre og sakinavir/ritonavir.	
- Streptogramin antibiotika (sakinavir/ritonavir)	- Interaksjon med Invirase/ritonavir er ikke undersøkt. - Streptogramin antibiotika, som quinupristin/dalfopristin, hemmer CYP3A4. Sakinavirkonsentrasjonene kan øke.	Brukes med forsiktighet grunnet mulige hjerterytmier. Monitorering for sakinavirtoksisitet anbefales (se pkt. 4.4).
- Halofantrin Pentamidin Sparflokscin (sakinavir/ritonavir)		- Kontraindisert i kombinasjon med Invirase/ritonavir pga. risiko for livstruende hjerterytmie (se pkt. 4.3 og 4.4).
<b>Antifungale midler</b>		
Ketokonazol 200 mg en gang daglig (sakinavir/ritonavir 1000/100 mg to ganger daglig)	Sakinavir AUC « Sakinavir C <sub>max</sub> « Ritonavir AUC « Ritonavir C <sub>max</sub> « Ketokonazol AUC ↑ 168 % (90 % KI 146 %-193 %) Ketokonazol C <sub>max</sub> ↑ 45 % (90 % KI 32 %-59 %)	Ingen dosejustering er nødvendig når sakinavir/ritonavir kombineres med ketokonazol £ 200 mg/dag. Høye doser av ketokonazol (> 200 mg/dag) anbefales ikke.

<b>Legemiddel etter terapeutisk område (Invirase dose brukt i studie)</b>	<b>Interaksjon</b>	<b>Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon</b>
- Itrakonazol (sakinavir/ritonavir)	- Interaksjon med Invirase/ritonavir er ikke undersøkt.	
	- Itrakonazol er en middels potent hemmer av CYP3A4. En interaksjon er mulig.	Brukes med forsiktighet grunnet mulige hjertearytmier. Monitorering for sakinavirtoksisitet anbefales (se pkt. 4.4).
Flukonazol/mikonazol (sakinavir/ritonavir)	Interaksjon med Invirase/ritonavir er ikke undersøkt. Begge legemidlene er hemmere av CYP3A4 og kan øke plasmakonsentrasjonen av sakinavir.	Brukes med forsiktighet grunnet mulige hjertearytmier. Monitorering for sakinavirtoksisitet anbefales (se pkt. 4.4).
<b>Antimykobakterielle midler</b>		
Rifampicin 600 mg en gang daglig (sakinavir/ritonavir 1000/100 mg to ganger daglig)	I en klinisk studie utviklet 11 av 17 (65 %) friske frivillige etter 1 til 5 dagers samtidig bruk, alvorlig hepatocellulær toksisitet med transaminaseforhøyninger opptil > 20 ganger den øvre normale grensen.	Rifampicin er kontraindisert i kombinasjon med Invirase/ritonavir (se pkt. 4.3).
Rifabutin 150 mg hver tredje dag (sakinavir/ritonavir 1000/100 mg to ganger daglig) i friske frivillige	<p>Sakinavir AUC<sub>0-12</sub> ↓ 13 % (90 % KI: 31<sup>-</sup> - 9<sup>↑</sup>)</p> <p>Sakinavir C<sub>max</sub> ↓ 15 % (90 % KI: 32<sup>-</sup> - 7<sup>↑</sup>)</p> <p>Ritonavir AUC<sub>0-12</sub> « (90 % KI: 10<sup>-</sup> - 9<sup>↑</sup>)</p> <p>Ritonavir C<sub>max</sub> « (90 % KI: 8<sup>-</sup> - 7<sup>↑</sup>)</p> <p>Rifabutin aktiv fraksjon* AUC<sub>0-72</sub> ↑ 134 % (90 % KI 109 %-162 %)</p> <p>Rifabutin aktiv fraksjon* C<sub>max</sub> ↑ 130 % (90 % KI 98 %-167 %)</p> <p>Rifabutin AUC<sub>0-72</sub> 53 % (90 % KI 36 %-73 %)</p> <p>Rifabutin C<sub>max</sub> 86 % (90 % KI 57 %-119 %)</p> <p>* Sum rifabutin + 25-O-desacetyl rifabutin metabolitt</p>	<p>For å hindre mulig utvikling av rifabutin resistens i TB og HIV ko-infiserte pasienter, er den anbefalte dosen av rifabutin 150 mg annenhver dag eller tre ganger i uken, med uendret dose sakinavir / ritonavir (1000/100 mg to ganger daglig).</p> <p>Monitorering av nøyтроpeni og leverenzymnivå anbefales på grunn av en forventet økning i eksponering for rifabutin.</p>
<b>Antipsykotika</b>		
Lurasidon	Konsentrasjonen av lurasidon er forventet å øke på grunn av at sakinavir/ritonavir hemmer CYP3A.	Samtidig administrering av Invirase og lurasidon er kontraindisert da det kan øke lurasidon-relatert toksisitet (se pkt. 4.3).
Kvetiapin	Konsentrasjonen av kvetiapin er forventet å øke på grunn av at sakinavir/ritonavir hemmer CYP3A.	Samtidig administrering av Invirase og kvetiapin er kontraindisert da det kan øke kvetiapin-relatert toksisitet. Økt plasmakonsentrasjon av kvetiapin kan føre til koma (se pkt. 4.3).

<b>Legemiddel etter terapeutisk område (Invirase dose brukt i studie)</b>	<b>Interaksjon</b>	<b>Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon</b>
Pimozid (sakinavir/ritonavir)	Samtidig administrasjon av Invirase/ritonavir kan øke konsentrasjonen av pimozid. Pimozid er et substrat for CYP3A4, og er assosiert med QT-forlengelse.	Kontraindisert i kombinasjon med Invirase/ritonavir grunnet potensialet for livstruende hjertearytmi (se pkt. 4.3 og 4.4)
Klozapin Haloperidol Klorpromazin Mesoridazin Fenotiaziner Sertindol Sultoprid Tioridazin Ziprasidon (sakinavir/ritonavir)		Kontraindisert i kombinasjon med Invirase/ritonavir grunnet potensialet for livstruende hjertearytmi (se pkt. 4.3 og 4.4)
<b><i>Benzodiazepiner</i></b>		
Midazolam 7,5 mg enkelt dose (oral) (sakinavir/ritonavir 1000/100 mg to ganger daglig)	Midazolam AUC ↑ 12,4 ganger Midazolam C <sub>max</sub> ↑ 4,3 ganger Midazolam t <sub>1/2</sub> ↑ fra 4,7 timer til 14,9 timer. Det finnes ingen data på samtidig bruk av sakonavir med tillegg av ritonavir med intravenøs midazolam. Studier med andre CYP3A modulatorer og intravenøs midazolam antyder en mulig 3-4 ganger økning av midazolamnivå i plasma.	Samtidig administrasjon av Invirase/ritonavir med oralt administrert midazolam er kontraindisert (se pkt. 4.3). Det må utvises forsiktighet ved samtidig administrasjon av Invirase og parenteral midazolam. Dersom Invirase administreres samtidig med parenteral midazolam, bør dette gjøres i en intensivavdeling ved et sykehus eller under lignende forhold som sikrer nøye klinisk monitorering og tilfredsstillende medisinsk oppfølging i tilfelle respiratorisk depresjon og/eller forlenget sedasjon. Dosejustering bør vurderes, spesielt hvis det er administrert mer enn en enkelt dose midazolam.
Alprazolam Clorazepat Diazepam Flurazepam (sakinavir/ritonavir)	Konsentrasjonene av disse legemidlene kan øke ved samtidig administrasjon med Invirase/ritonavir.	Nøye monitorering av pasientene med hensyn til sedative effekter er påkrevet. Det kan være behov for en reduksjon av benzodiazepindosen.
Triazolam (sakinavir/ritonavir)	Konsentrasjonen av triazolam kan øke ved samtidig administrasjon med Invirase/ritonavir.	Kontraindisert i kombinasjon med sakonavir/ritonavir, på grunn av risiko for potensielt forlenget eller økt sedasjon og respiratorisk depresjon (se pkt. 4.3).
<b><i>Kalsiumkanalblokkere</i></b>		
Felodipin, nifedipin, nikardipin, diltiazem, nimodipin, verapamil, amlodipin, nisoldipin, isradipin (sakinavir/ritonavir)	Konsentrasjonene av disse legemidlene kan øke ved samtidig administrasjon med Invirase/ritonavir.	Forsiktighet må utvises og klinisk monitorering av pasientene anbefales.

<b>Legemiddel etter terapeutisk område (Invirase dose brukt i studie)</b>	<b>Interaksjon</b>	<b>Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon</b>
<b><i>Kortikosteroider</i></b>		
- Deksametason (sakinavir/ritonavir)	- Interaksjon med Invirase/ritonavir er ikke undersøkt. - Deksametason induserer CYP3A4 og kan redusere sakinavirkonsentrasjonen.	Brukes med forsiktighet. Monitorering av plasmakonsentrasjonen av sakinavir anbefales (se pkt. 4.4).
Flutikasonpropionat 50 mikrogram fire ganger daglig intranasalt (ritonavir 100 mg to ganger daglig)	Flutikasonpropionat ↑ Kroppens eget kortisol ↓ 86 % (90 % KI 82 %-89 %) Større effekt kan forventes når flutikasonpropionat inhaleres. Systemiske kortikosteroideffekter, inkludert Cushing's syndrom og binyresuppresjon, er rapportert hos pasienter som har fått ritonavir og inhalert eller intranasalt administrert flutikasonpropionat. Dette kan også forekomme for andre kortikosteroider som metaboliseres via P450 3A-systemet, f.eks. budesonid.  Effekt av høy systemisk flutikasoneksponering på plasmanivå av ritonavir er ennå ikke kjent.	Samtidig administrasjon av sakinavir med tillegg av ritonavir og flutikasonpropionat og andre kortikosteroider som metaboliseres via P450 3A -systemet (f.eks. budesonid) anbefales ikke, med mindre den potensielle nytten av behandlingen overgår risikoen for systemiske kortikosteroideffekter (se pkt. 4.4). Reduksjon av glukokortikoiddosen bør overveies, med nøye monitorering av lokale og systemiske effekter, eller bytte til et annet glukokortikoid som ikke er substrat for CYP3A4 (f.eks. beklometason). I tilfelle seponering av glukokortikoider, kan dosen behøve reduseres suksessivt over en lengre periode.
<b><i>Endotelinreseptorantagonist</i></b>		
Bosentan	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av bosentan og sakinavir/ritonavir kan øke plasmanivå av bosentan og kan redusere plasmanivå av sakinavir/ritonavir.	Dosejustering av bosentan kan være nødvendig. Når bosentan administreres samtidig med sakinavir/ritonavir, bør pasientens tolerabilitet for bosentan monitoreres. Monitorering av pasientens HIV-behandling anbefales også.
<b><i>Legemidler som er substrater av p-glycoprotein</i></b>		
<b><i>Digitalisglykosider</i></b>		
Digoksin 0,5 mg enkeltdose (sakinavir/ritonavir 1000/100 mg to ganger daglig)	Digoksin AUC <sub>0-72</sub> ↑ 49 % Digoksin C <sub>max</sub> ↑ 27 % Digoksinnivåene kan være forskjellig over tid. Store økninger av digoksin kan forventes når sakinavir/ritonavir initieres hos pasienter som allerede behandles med digoksin.	Det bør utvises forsiktighet når Invirase/ritonavir og digoksin administreres samtidig. Serumkonsentrasjonen av digoksin bør monitoreres og en dosereduksjon av digoksin bør overveies om nødvendig.
<b><i>Histamin H<sub>2</sub>-reseptorantagonister</i></b>		
- Ranitidin (sakinavir/ritonavir) - Ranitidin (sakinavir uten tillegg av ritonavir).	- Interaksjon med Invirase/ritonavir er ikke undersøkt. - Sakinavir AUC ↑ 67 %	- Økning er ikke ansett å være klinisk relevant. Det anbefales ingen dosejustering av sakinavir.



<b>Legemiddel etter terapeutisk område (Invirase dose brukt i studie)</b>	<b>Interaksjon</b>	<b>Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon</b>
<b><i>HMG-CoA reductasehemmere</i></b>		
Pravastatin Fluvastatin (sakinavir/ritonavir)	Interaksjon er ikke undersøkt. Metabolisme av pravastatin og fluvastatin er ikke avhengig av CYP3A4. Interaksjon via effekt på transportproteiner kan ikke utelukkes.	Interaksjon er ikke kjent. Dersom ingen alternativ behandling er tilgjengelig, brukes kombinasjonen med nøye monitorering (se pkt. 4.4).
Simvastatin Lovastatin (sakinavir/ritonavir)	Simvastatin ↑↑ Lovastatin ↑↑ Plasmakonsentrasjonene er høyst avhengig av CYP3A4 metabolisme.	Økte konsentrasjoner av simvastatin og lovastatin er assosiert med rhabdomyolyse. Disse legemidlene er kontraindisert ved bruk sammen med Invirase/ritonavir (se pkt. 4.3).
Atorvastatin (sakinavir/ritonavir)	Atorvastatin er mindre avhengig av CYP3A4 for metabolisme.	Ved bruk sammen med Invirase/ritonavir, bør lavest mulig dose av atorvastatin administreres og pasienten skal monitoreres nøye for tegn/symptomer på myopati (muskelsvakhet, muskelsmerter, forhøyet kreatininkinase i plasma, se pkt. 4.4).
<b><i>Immunsuppressive midler</i></b>		
Takrolimus	Takrolimus er et substrat for CYP3A4 og P-glykoprotein. Samtidig bruk av takrolimus og sakinavir/ritonavir er forventet å øke plasmanivåene av takrolimus. Takrolimus kan være assosiert med torsades de pointes.	Kontraindisert i kombinasjon med Invirase/ritonavir pga. risiko for livstruende hjertearytmi (se pkt. 4.3 og 4.4).
Ciklosporin Rapamycin (sakinavir/ritonavir)	Konsentrasjonene av disse legemidlene øker flere ganger når de administreres samtidig med Invirase/ritonavir.	En nøye terapeutisk legemiddelmonitorering av disse immunsuppressive midlene er nødvendig når de administreres samtidig med Invirase/ritonavir.
<b><i>Langtidsvirkende beta2-adrenoseptoragonist</i></b>		
Salmeterol	Samtidig bruk av salmeterol og sakinavir/ritonavir forventes å øke plasmanivå av salmeterol.	Kombinasjon anbefales ikke, da det kan resultere i økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger forbundet med salmeterol, inkludert QT-forlengelse, palpitasjoner og sinus takykardi (se pkt. 4.4).
<b><i>Narkotiske analgetika</i></b>		
Metadon 60-120 mg en gang daglig (sakinavir/ritonavir 1000/100 mg to ganger daglig)	Metadon AUC - 19 % (90 % KI 9 % til 29 %) Ingen av de 12 pasientene opplevde abstinenssymptomer.	Kontraindisert i kombinasjon med Invirase/ritonavir pga. risiko for livstruende hjertearytmi (se pkt. 4.3 og 4.4).
<b><i>Orale antikonsepsjonsmidler</i></b>		
Etinyløstradiol (sakinavir/ritonavir)	Konsentrasjonen av etinyløstradiol kan reduseres ved samtidig administrasjon med Invirase/ritonavir.	Alternative prevensjonsmidler eller tilleggsprevensjon bør brukes når østrogenbaserte orale prevensjonsmidler administreres samtidig med Invirase/ritonavir (se pkt. 4.4).

<b>Legemiddel etter terapeutisk område (Invirase dose brukt i studie)</b>	<b>Interaksjon</b>	<b>Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon</b>
<b>Fosfodiesterase type 5 (PDE5) hemmere</b>		
- Sildenafil (sakinavir/ritonavir)	- Interaksjon med Invirase/ritonavir er ikke undersøkt.	
- Sildenafil 100 mg (enkelt dose) (sakinavir uten tillegg av ritonavir, 1200 mg tre ganger daglig)	- Sakinavir « Sildenafil $C_{max}$ ↑ 140 % Sildenafil AUC ↑ 210 % - Sildenafil er et substrat for CYP3A4.	- Kontraindisert i kombinasjon med Invirase/ritonavir pga. risiko for livstruende hjerterytmie (se pkt. 4.3 og 4.4).
Vardenafil (sakinavir/ritonavir)	Konsentrasjonen av vardenafil kan øke når det administreres samtidig med Invirase/ritonavir.	Kontraindisert i kombinasjon med Invirase/ritonavir pga. risiko for livstruende hjerterytmie (se pkt. 4.3 og 4.4).
Tadalafil (sakinavir/ritonavir)	Konsentrasjonen av tadalafil kan øke når det administreres samtidig med Invirase/ritonavir.	Kontraindisert i kombinasjon med Invirase/ritonavir pga. risiko for livstruende hjerterytmie (se pkt. 4.3 og 4.4).
<b>Protonpumpehemmere</b>		
Omeprazol 40 mg en gang daglig (sakinavir/ritonavir 1000/100 mg to ganger daglig)	Sakinavir AUC ↑ 82 % (90 % KI 44-131 %) Sakinavir $C_{max}$ ↑ 75 % (90 % KI 38-123 %) Ritonavir «	Kombinasjon anbefales ikke.
Andre protonpumpehemmere (sakinavir/ritonavir 1000/100 mg to ganger daglig)	Det finnes ikke tilgjengelig data for samtidig bruk av Invirase/ritonavir og andre protonpumpehemmere.	Kombinasjon anbefales ikke.
<b>Tyrosinkinasehemmere</b>		
Alle tyrosinkinasehemmere med risiko for QT-forlengelse, f.eks. dasatinib, sunitinib	Interaksjon med Invirase/ritonavir er ikke studert	Kontraindisert i kombinasjon med Invirase/ritonavir grunnet potensialet for livstruende hjerterytmie (se pkt. 4.3 og 4.4)
<b>Andre</b>		
Ergotalkaloider (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og metylergonovin) (sakinavir/ritonavir)	Invirase/ritonavir kan øke eksponering av ergotalkaloider, og som en konsekvens, øke potensialet for akutt ergot-toksisitet.	Samtidig administrasjon av Invirase/ritonavir og ergotalkaloider er kontraindisert (se pkt. 4.3).
- Grapefruktjuice (sakinavir/ritonavir)	- Interaksjon med Invirase/ritonavir er ikke undersøkt.	
- Grapefruktjuice (enkelt dose) (sakinavir uten tillegg av ritonavir)	- Sakinavir ↑ 50 % (normal styrke grapefrukt juice) - Sakinavir ↑ 100 % (dobbel styrke grapefrukt juice)	- Økning ikke anslått å være klinisk relevant. Ingen dosejustering er nødvendig.
- Hvitløkspiller (sakinavir/ritonavir)	- Interaksjon med Invirase/ritonavir er ikke undersøkt.	

<b>Legemiddel etter terapeutisk område (Invirase dose brukt i studie)</b>	<b>Interaksjon</b>	<b>Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon</b>
- Hvitløksskapsler (dose ca. ekvivalent til to hvitløksskapsler á 4 g daglig) (sakinavir uten tillegg av ritonavir, 1200 mg tre ganger daglig)	- Sakinavir AUC <sup>-</sup> 51 % Sakinavir C <sub>trough</sub> <sup>-</sup> 49 % (8 timer etter dosering) Sakinavir C <sub>max</sub> <sup>-</sup> 54 %.	- Pasienter som behandles med sakinavir må ikke ta hvitløksskapsler på grunn av risiko for reduserte plasmakonsentrasjoner og tap av virologisk respons, og mulig resistens overfor en eller flere komponenter i antiretroviralt regime.
- Johannesurt (sakinavir/ritonavir)	- Interaksjon med Invirase/ritonavir er ikke undersøkt.	
- Johannesurt (sakinavir uten tillegg av ritonavir)	- Plasmanivå av sakinavir uten tillegg av ritonavir kan reduseres ved samtidig bruk av Johannesurt ( <i>Hypericum perforatum</i> ). Dette er på grunn av at Johannesurt inducerer legemiddelmetaboliserende enzymer og/eller transportproteiner.	- Preparater som inneholder Johannesurt må ikke brukes samtidig med Invirase. Dersom en pasient allerede bruker Johannesurt, skal bruk av Johannesurt seponeres, virusnivå kontrolleres og hvis mulig sakinavirnivå. Sakinavirnivå kan øke ved seponering av Johannesurt, og det kan være behov for å justere sakinavirdosen. Den induerende effekten av Johannesurt kan vedvare i minst 2 uker etter avsluttet bruk.
<b><u>Andre potensielle interaksjoner</u></b>		
<b><u>Legemidler som er substrater av CYP3A4</u></b>		
F.eks. dapson, disopyramid, kinin, fentanyl og alfentanyl	Selv om spesifikke studier ikke er utført, kan samtidig administrasjon av Invirase/ritonavir med legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A4, resultere i forhøyede plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene.	Kontraindisert i kombinasjon med Invirase/ritonavir pga. risiko for livstruende hjertearytmi (se pkt. 4.3 og 4.4).
<b><u>Gastroenterologiske legemidler</u></b>		
Metoklopramid	Det er ikke kjent om legemidler som reduserer gastrointestinal transitid kan føre til lavere sakinavirkonsentrasjoner i plasma	
Cisaprid (sakinavir/ritonavir)	Selv om spesifikke studier ikke er utført, så kan samtidig administrasjon av Invirase/ritonavir med legemidler som hovedsakelig metaboliseres via CYP3A4, resultere i forhøyede plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene.	Kontraindisert i kombinasjon med Invirase/ritonavir pga. risiko for livstruende hjertearytmi (se pkt. 4.3 og 4.4).
Difemanil (sakinavir/ritonavir)		Kontraindisert i kombinasjon med Invirase/ritonavir pga. risiko for livstruende hjertearytmi (se pkt. 4.3 og 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (Invirase dose brukt i studie)	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
<i>Vasodilatorer (perifere)</i>		
Vincamin i.v.		Kontraindisert i kombinasjon med Invirase/ritonavir pga. risiko for livstruende hjertearytmi (se pkt. 4.3 og 4.4).

Tegnforklaring: - redusert, ↑ økt, « uendret, ↑↑ økt betydelig

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

**Graviditet:** Evaluering av eksperimentelle dyrestudier indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige effekter på utvikling av embryo eller foster, gestasjonsfasen samt peri- og postnatal utvikling. Klinisk erfaring fra gravide kvinner er begrenset: Medfødte misdannelser, fødselsskader og andre defekter (uten medfødt misdannelse) er sjelden rapportert hos gravide kvinner som har fått sakinavir i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler. Imidlertid er så langt tilgjengelige data utilstrekkelige og identifiserer ingen spesifikk risiko for det ufødte barn. Sakinavir bør kun brukes under graviditet dersom de potensielle fordeler for moren oppveier den potensielle risikoen for fostret (se pkt. 5.3).

**Amming:** Det finnes ingen dyre- eller humandata tilgjengelig vedrørende sekresjon av sakinavir i brystmelk. Risikoen for bivirkninger av sakinavir hos diende spedbarn kan derfor ikke evalueres og amming skal derfor avbrytes før behandling med sakinavir begynner. Det anbefales at HIV-infiserte kvinner ikke skal amme sine barn uansett for å unngå overføring av HIV.

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Invirase kan ha en liten innvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet, tretthet og svekket syn er rapportert under behandling med Invirase. Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

#### 4.8 Bivirkninger

##### a Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Begrensede data fra to kliniske studier er tilgjengelig hvor sikkerheten av sakinavir myke kapsler (1000 mg to ganger daglig) i kombinasjon med lav dose ritonavir (100 mg to ganger daglig) i minst 48 uker ble studert i 311 pasienter.

Følgende hendelser, med i det minste en mulig sammenheng med bruk av sakinavir med tillegg av ritonavir (dvs. bivirkninger), er vanligst rapportert: kvalme, diaré, tretthet, oppkast, flatulens og smerte fra mage/buk.

Følgende bivirkninger ble rapportert som mest alvorlig (grad 3 og 4): anemi, diabetes mellitus, diaré, kvalme, oppkast og fatigue.

For utførlige anbefalinger om dosejusteringer og informasjon om legemiddelrelaterte bivirkninger for ritonavir og andre legemidler brukt i kombinasjon med sakinavir, vennligst se Preparatomtalen (SPC) for hvert enkelt av disse legemidlene.

##### b Tabellarisk liste over bivirkninger

Bivirkninger fra to pivotale studier av sakinavir myke kapsler (1000 mg to ganger daglig) i kombinasjon med lav dose ritonavir (100 mg to ganger daglig) i minst 48 uker er oppsummert i tabell

2. Alvorlige og ikke-alvorlige bivirkninger fra spontanrapporter etter markedsføring, hvor en kausal sammenheng med sakinavir ikke kan utelukkes, er også inkludert.

Bivirkninger er presentert etter MedDRA-organklassesystem. Frekvensen er gruppert etter MedDRAs klassifiseringssystem: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Tabell 2: Insidens av bivirkninger og betydelige laboratorieavvik i kliniske studier og erfaring etter markedsføring hos voksne pasienter.

<b>Organsystem Bivirkningsfrekvens</b>	<b>Bivirkninger</b>
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	
Svært vanlig	Økt antall blodplater
Vanlige	Anemi, lavt haemoglobin, lavt antall lymfocytter, lavt antall hvite blodceller
Mindre vanlige	Neutropeni
<i>Øyesykdommer</i>	
Mindre vanlig	Synsforstyrrelser
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	
Vanlig	Hypersensitivitet
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	
Svært vanlig	Økt kolesterol i blodet, økt triglyserider i blodet
Vanlig	Diabetes mellitus, anoreksi, økt appetitt
Mindre vanlig	Nedsatt appetitt
<i>Psykiatriske lidelser</i>	
Vanlig	Redusert libido, søvnforstyrrelser
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
Vanlig	Paraestesi, perifer neuropati, svimmelhet, smaksforstyrrelser, hodepine
Mindre vanlig	Søvnighet, kramper
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	
Vanlig	Dyspné
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Svært vanlig	Diaré, kvalme
Vanlig	Oppkast, abdominal distensjon, abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter, forstoppelse, munntørhet, dyspepsi, raping, flatulens, tørre lepper, løs avføring
Mindre vanlige	Pancreatitt
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	
Svært vanlig	Økt ALAT, økt ASAT, økt LDL
Vanlig	Økt bilirubin i blodet, økt amylase i blodet
Mindre vanlig	Hepatitt, gulsott
<i>Sykdommer i nyre-og urinveier</i>	
Vanlig	Økt kreatinin i blodet
Mindre vanlig	Nedsatt nyrefunksjon
<i>Hud-og underhudssykdommer</i>	
Vanlig	Alopeci, tørr hud, eksem, lipoatrofi, kløe, utslett
Mindre vanlig	Stevens Johnson syndrom, bulløs dermatitt
<i>Sykdommer i bindevev og skjelett</i>	
Vanlig	Muskelkramper
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	
Vanlig	Asteni, fatigue, økt fettvev, utilpasshet
Mindre vanlig	Mucosal sår dannelse

### **c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger**

#### *Metabolske parametre*

Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Økt blødningstendens, inklusive spontane hematomer i hud og hemartrose, er rapportert hos hemofilpasienter type A og B, som ble behandlet med proteasehemmere (se pkt. 4.4).

Økning av CPK, myalgi, myositt og sjelden rhabdomyolyse, er rapportert for proteasehemmere, særlig i kombinasjon med nukleosidanaloger. Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden HIV-sykdom eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

### **d. Pediatrisk populasjon**

Begrensede sikkerhetsdata er tilgjengelig fra en pediatrisk studie (NV20911, n = 18) der sikkerheten har blitt studert hos pediatriske pasienter i alderen 4 måneder til 6 år, hvor sakinavir harde kapsler (50 mg / kg to ganger daglig, skal ikke overskride 1000 mg to ganger daglig) brukes i kombinasjon med en lavdose ritonavir mikstur (3 mg / kg to ganger daglig for kroppsvekt fra 5 til < 15 kg, 2,5 mg / kg to ganger daglig for kroppsvekt 15-40 kg og 100 mg 2 ganger daglig for kroppsvekt > 40 kg).

Fire pasienter i studien opplevde fem uønskede hendelser som ble vurdert til å være relatert til studiebehandlingen. Disse hendelsene var oppkast (3 pasienter), magesmerter (1 pasient) og diaré (1 pasient). Ingen uventede bivirkninger ble observert i denne studien.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Det er begrenset erfaring angående overdosering med sakinavir. Akutt eller kronisk overdosering med sakinavir alene har ikke resultert i store komplikasjoner. I kombinasjon med andre proteasehemmere er det observert overdoseringssymptomer og tegn som generell svakhet, utmattelse, diaré, kvalme, oppkast, hårtap, munntørrehet, hyponatremi, vekttap og ortostatisk hypotensjon. Det finnes ingen spesifikk antidot ved overdosering av sakinavir. Behandling av overdosering med sakinavir bør bestå av generell støttebehandling, inkludert overvåking av vitale tegn og EKG, og observasjoner av pasientens kliniske status. Dersom det er indisert, kan forebygging av videre absorpsjon vurderes. Siden sakinavir har sterk proteinbinding, er det usannsynlig at bruk av dialyse er fordelaktig for signifikant fjerning av aktiv substans.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiviralt middel, ATC-kode: J05 A E01

**Virkningsmekanisme:** HIV-protease er et viralt enzym, som er nødvendig for den spesifikke spaltningen av viral gag (glykosaminglykol) og gag-pol polyproteiner. Sakinavir hemmer selektivt HIV-protease, og forebygger dermed dannelsen av fullverdige infeksjose viruspartikler.

**QT- og PR-forlengelse på elektrokardiogram:** Effekt av terapeutiske (1000/100 mg to ganger daglig) og supratherapeutiske doser (1500/100 mg to ganger daglig) av Invirase/ritonavir på QT-intervallet ble undersøkt i en 4-sidig crossover, dobbelt-blind, placebo- og aktiv kontrollert (moksifloksacin 400 mg) studie med friske, frivillige forsøkspersoner av begge kjønn i alderen 18 til 55 år (N=59). På dag 3 av doseringen ble EKG målinger utført over en periode på 20 timer. Dag 3 ble valgt fordi den farmakokinetiske eksponeringen var høyest på denne dagen i en tidligere 14-dagers farmakokinetisk studie med multipl dosering. På dag 3 var gjennomsnittlig  $C_{max}$  verdi ca. 3 ganger og 4 ganger høyere med henholdsvis terapeutiske og supratherapeutiske doser, i forhold til gjennomsnittlig  $C_{max}$  observert ved steady state med terapeutisk dose administrert til HIV pasienter. På dag 3 var øvre, 1-sidige 95 % konfidensintervall for maksimal gjennomsnittlig forskjell i pre-dosert "baseline"-korrigert QTcS (studiespesifikk QT korrigert for hjertefrekvens) mellom aktiv- og placeboarmene > 10 msek for de to gruppene som fikk Invirase med tillegg av ritonavir (se resultater i tabell 3). Mens den supratherapeutiske dosen av Invirase/ritonavir tilsynelatende hadde en større effekt på QT-intervallet enn den terapeutiske dosen av Invirase/ritonavir, er det ikke sikkert om maksimal effekt av begge doser har blitt observert. I den terapeutiske og den supratherapeutiske armen hadde henholdsvis 11 % og 18 % av forsøkspersonene en QTcS mellom 450 og 480 msek. Det var ingen QT-forlengelse > 500 msek og ingen "torsade de pointes" i studien (se også pkt. 4.4).

Tabell 3: Maksimal, gjennomsnittlig ddQTcS † (msek) på dag 3 med terapeutisk dose Invirase/ritonavir, supratherapeutisk dose Invirase/ritonavir og aktiv kontroll moksifloksacin hos friske, frivillige forsøkspersoner i «Thorough» QT (TQT) studien

Behandling	Postdoserings tidspunkt	Gjennomsnittlig ddQTcS	"Standard Error"	Øvre 95 %-KI av ddQTcS
Invirase/ritonavir 1000/100 mg to ganger daglig	12 timer	18,86	1,91	22,01
Invirase/ritonavir 1500/100 mg to ganger daglig	20 timer	30,22	1,91	33,36
Moksifloksacin <sup>^</sup>	4 timer	12,18	1,93	15,36

† Teoretisk forskjell i predoserings "baseline"-justert QTcS mellom aktiv behandling og placebo

<sup>^</sup> 400 mg ble administrert kun på dag 3

Merk: QTcS i denne studien var  $QT/RR^{0.319}$  for menn og  $QT/RR^{0.337}$  for kvinner, som er det samme som Fridericias korreksjon ( $QTcF=QT/RR^{0.333}$ ).

I denne studien ble PR-intervall på > 200 msek også observert på dag 3 hos henholdsvis 40 % og 47 % av forsøkspersonene som fikk Invirase/ritonavir 1000/100 mg to ganger daglig og 1500/100 mg to ganger daglig. PR-intervaller på > 200 msek ble observert hos 3 % av forsøkspersonene i den aktive kontrollgruppen (moksifloksacin) og hos 5 % i placeboarmen. Maksimal gjennomsnittlig endring i PR-intervall i forhold til "baseline"-verdier før dosering var henholdsvis 25 msek og 34 msek i de to gruppene som fikk 1000/100 mg to ganger daglig og 1500/100 mg to ganger daglig med Invirase med tillegg av ritonavir (se også pkt. 4.4).

Tilfeller av synkope/presynkope oppstod med en høyere frekvens enn forventet og ble observert hyppigere under behandling med sakinavir (11 av 13). Den kliniske betydningen av disse funnene, fra denne studien med friske frivillige forsøkspersoner og bruk av Invirase/ritonavir i HIV-infiserte pasienter, er ikke tydelig, men doser høyere enn Invirase/ritonavir 1000/100 mg to ganger daglig bør unngås.

Effekten på QTc-intervall, farmakokinetikk (FK) og virusmengde ved behandlingsstart ble evaluert i en åpen to-ukers observasjonsstudie med 23 HIV-1 smittede, tidligere ubehandlede pasienter ved oppstart av Invirase/ritonavir-behandling. Doseringsregimet var Invirase/ritonavir 500/100 mg to ganger daglig i kombinasjon med 2 NRTIs de første syv dagene av behandlingen, og deretter Invirase/ritonavir 1000/100 mg to ganger daglig i kombinasjon med 2 NRTIs i de etterfølgende 7 dagene. EKG og farmakokinetiske målinger ble samlet inn på behandlingsdag 3, 4, 7, 10 og 14 ved modifisert Invirase/ritonavir-behandling. Studiens primære variabel var maksimal endring fra gjennomsnittlig predose «baseline» («dense») ved oppstart i QTcF ( $\Delta\text{QTcF}_{\text{dense}}$ ). Det modifiserte Invirase/ritonavir-regimet reduserte gjennomsnittlig maksimal  $\Delta\text{QTcF}_{\text{dense}}$  i den første uken av behandlingen sammenlignet med samme verdi hos friske frivillige som fikk standard Invirase/ritonavir doseringsregime i TQT-studien ved dag 3 (tabell 4), basert på en krysstudie-sammenligning i en annen populasjon. Bare 2/21 (9 %) av pasientene på tvers av alle studiedager hadde maksimal QTcF-endring fra «dense» predose ved oppstart  $\geq 30$  msek etter administrering av det modifiserte Invirase/ritonavir-regimet ved behandling av den tidligere ubehandlede HIV-1 smittede pasientgruppen, og den maksimale gjennomsnittlige endringen fra «dense» predose ved oppstart i QTcF var  $< 10$  msek på tvers av alle studiedager. Disse resultatene tyder på at QTc tilbøyelighet reduseres med det modifiserte Invirase/ritonavir doseringsregimet, basert på en krysstudie-sammenligning i en annen populasjon (tabell 4). Andelen pasienter med rapportert PR-intervall  $> 200$  msek i denne studien varierte fra 3/22 (14 %) (dag 3) til 8/21 (38 %) (day14).

Etter det modifiserte Invirase/ritonavir-regimet var sakinavir-eksponering høyest i løpet av den første uken på dag 3 og falt til den laveste eksponeringen på dag 7, med ritonavir-induserende effekt. Dag 14 sakinavir FK-parametere (etter fulle doser av Invirase/ritonavir den andre uken) nærmet seg nivået av tidligere gjennomsnittsverdier for sakinavir steady state hos HIV-1 smittede pasienter (tabell 9). Gjennomsnittlig Invirase  $C_{\text{max}}$  ved det modifiserte Invirase/ritonavir-regimet var ca. 53-83 % lavere på tvers av studiedager hos HIV-1 smittede pasienter i forhold til gjennomsnittlig  $C_{\text{max}}$  oppnådd hos friske frivillige i TQT-studien ved dag 3. Kontinuerlig nedgang i HIV-RNA ble observert i alle pasienter som tidligere var ubehandlet og fikk det modifiserte Invirase/ritonavir doseringsregimet over en to-ukers behandlingsperiode, noe som tyder på viral suppresjon av HIV ved dette tidspunktet av studien. Ingen langtidseffekt ble evaluert ved det modifiserte regimet.

Tabell 4: Sammendrag av elektrokardiogramparametere etter administrasjon av modifisert Invirase/ritonavir-regime hos behandlingsnaive HIV-1 smittede pasienter som starter behandling med Invirase/ritonavir

Parameter	Dag 3 500/100 mg (n = 22)	Dag 4 500/100 mg (n = 21)	Dag 7 500/100 mg (n = 21)	Dag 10 1000/100 mg (n = 21)	Dag 14 1000/100 mg (n = 21)	TQT- Studien Dag 3* (n = 57)
Gjennomsnittlig max. $\Delta\text{QTcF}_{\text{dense}}$ msek (SD)	3,26 $\pm$ 7,01	0,52 $\pm$ 9,25	7,13 $\pm$ 7,36	11,97 $\pm$ 11,55	7,48 $\pm$ 8,46	32,2 $\pm$ 13,4
Pasienter med max. $\Delta\text{QTcF}_{\text{dense}} \geq 30$ msek (%)	0	0	0	2/21 (9 %)	0	29/57 (51 %)

\*Historiske data fra «thorough» QT studien utført i friske frivillige.

**Antiviral aktivitet in vitro:** Sakinavir viser antiviral aktivitet mot et utvalg laboratoriestammer og kliniske isolater av HIV-1 med typiske  $\text{EC}_{50}$  og  $\text{EC}_{90}$  verdier i området 1-10 nM og 5-50 nM, uten at det framgår forskjeller mellom subtype B og ikke-subtype B. Det tilsvarende serumjusterte (50 % humanserum)  $\text{EC}_{50}$  lå i området fra 25-250 nM. Kliniske isolater av HIV-2 viste  $\text{EC}_{50}$  verdier i området 0,3-2,4 nM.



## Resistens

Antiviral aktivitet i henhold til genotype og fenotype ved "baseline":

Genotypisk og fenotypisk kliniske "cut-offs" for å forutsi klinisk effekt av sakonavir med tillegg av ritonavir er utledet fra retrospektive analyser fra de kliniske studiene RESIST 1 og 2, og analyser fra en stor sykehuskohort (Marcelin et al 2007).

"Baseline" sakonavirfenotype (forandring i følsomhet i forhold til referanse, PhenoSense Assay) viste seg å være en prediktiv faktor for virologisk resultat. Det ble først observert en nedgang i virologisk respons når forholdstallet overskred 2,3-ganger; mens virologisk nytteverdi ikke ble observert når forholdstallet overskred 12-ganger.

Marcelin et al (2007) identifiserte ni protease kodon (L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M) som var assosiert med nedsatt virologisk respons overfor sakonavir/ritonavir (1000/100 mg to ganger daglig) i 138 sakonavirnaive pasienter. Nærvær av 3 eller flere mutasjoner ble assosiert med redusert respons overfor sakonavir/ritonavir. Forholdet mellom antallet av disse sakonavir-assosierte resistensmutasjonene og virologisk respons ble bekreftet i en uavhengig klinisk studie (RESIST 1 og 2) som inkluderte en pasientgruppe med tyngre behandlingserfaring, inkludert 54 % som tidligere hadde fått sakonavir (p=0,0133, se tabell 5). Mutasjonen G48V, tidligere identifisert in vitro som en sakonavir signatur-mutasjon, kunne påvises i virus fra tre pasienter ved "baseline", ingen av dem responderte på behandling.

Tabell 5: Virologisk respons overfor sakonavir/ritonavir, stratifisert i henhold til antall sakonavir-assosierte resistensmutasjoner ved "baseline"

Antall sakonavir-assosierte resistens-mutasjoner ved "baseline"*	Marcelin et al (2007) Sakonavir naiv populasjon		RESIST 1 & 2 Sakonavir naiv/erfaren populasjon	
	N=138	Endring i "baseline" plasma HIV-1 RNA uke 12-20	N=114	Endring i "baseline" plasma HIV-1 RNA uke 4
0	35	-2,24	2	-2,04
1	29	-1,88	3	-1,69
2	24	-1,43	14	-1,57
3	30	-0,52	28	-1,41
4	9	-0,18	40	-0,75
5	6	-0,11	17	-0,44
6	5	-0,30	9	0,08
7	0	-	1	0,24

\* Sakonavir mutasjon "score" mutasjoner: L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M

## Kliniske resultater fra studier utført med behandling av naive pasienter og tidligere behandlede pasienter

I "MaxCmin 1"-studien ble sikkerhet og effekt for sakonavir myke kapsler/ritonavir 1000/100 mg to ganger daglig pluss 2 NRTIs/ ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere (NNRTIs) sammenlignet med indinavir/ritonavir 800/100 mg to ganger daglig pluss 2 NRTIs/NNRTIs hos mer enn 300 (inkluderer både tidligere ubehandlede pasienter og pasienter med erfaring fra behandling med proteasehemmere) pasienter. Kombinasjonen av sakonavir og ritonavir viste en superior virologisk aktivitet sammenlignet med kombinasjonen av indinavir og ritonavir når "switch" fra randomisert behandling ble målt i form av sviktende virologisk respons.

I ”MaxCmin2”-studien ble sikkerhet og effekt for sakinavir myke kapsler/ritonavir 1000/100 mg to ganger daglig pluss 2 NRTIs/ ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere (NNRTIs) sammenlignet med lopinavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig pluss 2 NRTIs/NNRTIs hos over 324 pasienter (inkluderer både tidligere ubehandlede pasienter og pasienter med erfaring fra behandling med proteasehemmere). Ingen av pasientene i lopinavir/ritonavir-gruppen hadde tidligere fått lopinavir, mens 16 pasienter i sakinavir/ritonavir-gruppen tidligere var behandlet med sakinavir.

Tabell 6: Pasientdemografi ”MaxCmin1” og ”MaxCmin2”<sup>†</sup>

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

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

Tabell 7: Resultater ved uke 48, ”MaxCmin1” og ”MaxCmin2”<sup>†</sup>

<b>Resultater</b>	<b>MaxCmin1</b>		<b>MaxCmin2</b>	
	<b>SQV/r</b>	<b>IDV/r</b>	<b>SQV/r</b>	<b>LPV/r</b>
Initiert anvist behandling, n (%)	148 (94 %)	158 (99 %)	161 (94 %)	163 (98 %)
Avbrudt anvist behandling, n (%)	40 (27 %)	64 (41 %)	48 (30 %)	23 (14 %)
	P=0,01		P=0,001	
Svikt i virologisk respons ITT/e* <sup>#</sup>	36/148 (24 %)	41/158 (26 %)	53/161 (33 %)	29/163 (18 %)
	P=0,76		P=0,002	
Andel med VL < 50 kopier/ml uke 48, ITT/e <sup>#</sup>	97/144 (67 %)	106/154 (69 %)	90/158 (57 %)	106/162 (65 %)
	P > 0,05 <sup>‡</sup>		P=0,12	
Andel med VL < 50 kopier/ml uke 48, under behandling	82/104 (79 %)	73/93 (78 %)	84/113 (74 %)	97/138 (70 %)
	P > 0,05 <sup>‡</sup>		P=0,48	
Median økning i CD4 celledtall uke 48 (celler/mm <sup>3</sup> )	85	73	110	106

\* For begge studiene: For pasienter som kom med i studien med VL < 200 kopier/ml, ble VF definert som ≥ 200 kopier/ml. MaxCmin1: For de som kom inn med VL ≥ 200 kopier/ml, ble VF definert som enhver økning ≥ 0,5 log og/eller VL ≥ 50 000 kopier/ml uke 4, ≥ 5000 kopier/ml uke 12, eller ≥ 200 kopier/ml uke 24 eller deretter. MaxCmin2: enhver stigning ≥ 0,5 log ved et spesifikt besøk; ≤ 0,5 log reduksjon hvis VL ≥ 200 kopier/ml uke 4; ≤ 1,0 log reduksjon fra utgangsverdien hvis VL ≥ 200 kopier/ml uke 12; og en VL ≥ 200 kopier/ml uke 24.

<sup>#</sup> ITT/e = ”Intent-to-treat”/eksponert

<sup>†</sup> Data fra klinisk studierapport

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

## Kliniske resultater fra pediatriske studier

Farmakokinetikk, sikkerhet og effekt av sakonavir er evaluert i en åpen multisenter studie med 18 barn i alderen fra 4 måneder til under 6 år, der sakonavir (50 mg/kg to ganger daglig opp til voksendose på 1000 mg to ganger daglig) ble administrert i kombinasjon med ritonavir oral oppløsning (3 mg/kg to ganger daglig for kroppsvekt fra 5 til < 15 kg, 2,5 mg/kg to ganger daglig for kroppsvekt fra 15 til 40 kg og 100 mg to ganger daglig for kroppsvekt > 40 kg) og  $\geq 2$  andre antiretrovirale legemidler som bakgrunnsbehandling. Spedbarna og de unge barna ble inndelt i to grupper: Gruppe A "Lav aldersgruppe" fra 4 måneder til under 2 år (n=5), og gruppe B "Høy aldersgruppe" barn fra 2 år til under 6 år (n=13).

I "Høy aldersgruppe" var antallet pasienter med virusmengde < 400 kopier/ml i uke 48, 11 av 13. Antallet pasienter med virusmengde < 50 kopier/ml var 9 av 13 i den samme perioden. CD4 lymfocyt-tallet (uttrykt som gjennomsnittlig CD4 i prosent), økte med gjennomsnittlig 2,97 % i den samme 48 ukers perioden. Størrelsen på studien var for liten til å tillate konklusjoner vedrørende klinisk nytte.

### 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Sakonavir metaboliseres nesten fullstendig via CYP3A4. Ritonavir inhiberer metabolismen av sakonavir og øker ("boosting") dermed plasmanivå av sakonavir.

**Absorpsjon:** Den systemiske eksponering over en 24 timers periode hos HIV-infiserte voksne pasienter, som fikk Invirase i kombinasjon med ritonavir i doser på 1000/100 mg to ganger daglig, var tilsvarende eller større enn det som ble oppnådd med sakonavir myke kapsler 1200 mg tre ganger daglig (se tabell 8). Sakonavirs farmakokinetikk er stabil under langtidsbehandling.

Tabell 8: Middel (% CV)-AUC,  $C_{\max}$  og  $C_{\min}$  for sakonavir hos pasienter etter behandling med Invirase, sakonavir myke kapsler, Invirase/ritonavir og sakonavir myke kapsler/ritonavir i multiple doser

Behandling	N	AUC $\tau$ (ng·time/ml)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·time/ml) †	$C_{\max}$ (ng/ml)	$C_{\min}$ (ng/ml)
Invirase (harde kapsler) 600 mg tre ganger daglig	10	866 (62)	2,598	197 (75)	75 (82)
Sakonavir myke kapsler 1200 mg tre ganger daglig	31	7,249 (85)	21,747	2,181 (74)	216 (84)
Invirase (tablett) 1000 mg to ganger daglig pluss ritonavir 100 mg to ganger daglig* (fastende)	22	10,320 (2,530-30,327)	20,640	1509 (355-4,101)	313 (70-1,725) ††
Invirase (tablett) 1000 mg to ganger daglig pluss ritonavir 100 mg to ganger daglig* (fettholdig måltid)	22	34,926 (11,826- 105,992)	69,852	5208 (1,536-14,369)	1,179 (334-5,176) ††

$\tau$  = doseringsintervall, dvs. 8 timer for dosering tre ganger daglig og 12 timer for dosering to ganger daglig

$C_{\min}$  = de observerte plasmakonsentrasjoner ved slutten av doseringsintervallet.

\* resultatene er geometrisk gjennomsnitt (min - maks)

† avledet fra doseringsplan tre ganger daglig eller to ganger daglig

††  $C_{\text{trough}}$  verdier

Absolutt biotilgjengelighet var i gjennomsnitt 4 % (CV 73 %, spredning: 1 % til 9 %) hos 8 friske frivillige som fikk en enkelt 600 mg dose (3 x 200 mg harde kapsler) Invirase etter et stort frokostmåltid. Den lave biotilgjengelighet skyldes en kombinasjon av dårlig absorpsjon og omfattende “first pass”-metabolisme. Ventrikkel-pH er vist kun å være av mindre betydning ved den store økning i biotilgjengelighet som sees ved samtidig inntak av mat. Den absolutte biotilgjengeligheten av sakinavir administrert samtidig med ritonavir er ikke etablert hos mennesker.

I kombinasjon med ritonavir ble det vist bioekvivalens mellom Invirase harde kapsler og filmdrasjerte tabletter sammen med mat.

Effektiv terapi hos tidligere ubehandlede pasienter er assosiert med en  $C_{min}$  på ca 50 ng/ml og  $AUC_{0-24}$  på ca 20,000 ng·time/ml. Effektiv terapi ved behandling av etablerte pasienter er assosiert med en  $C_{min}$  på ca 100 ng/ml og  $AUC_{0-24}$  på minst 20,000 ng·time/ml.

Hos tidligere ubehandlet HIV-1 smittede pasienter som startet med behandling med et modifisert Invirase/ritonavir doseringsregime med Invirase 500 mg to ganger daglig og ritonavir 100 mg to ganger daglig de første 7 dagene og økt til Invirase 1000 mg to ganger daglig og ritonavir 100 mg to ganger daglig i de påfølgende 7 dagene, økte sakinavir systemisk eksponering generelt, eller overskred området for tidligere steady state verdier med standard doseringsregime med Invirase/ritonavir 1000 mg/100 mg to ganger daglig, på tvers av studie dager (se tabellene 9 og 8).

Tabell 9: Gjennomsnittlig (CV %) FK-parametere etter administrering av modifisert Invirase/ritonavir doseringsregime hos behandlingsnaive HIV-1 smittede pasienter som starter behandling med Invirase/ritonavir

Parameter	Dag 3 500/100 mg (n = 22)	Dag 4 500/100 mg (n = 21)	Dag 7 500/100 mg (n = 21)	Dag 10 1000/100 mg (n = 21)	Dag 14 1000/100 mg (n = 21)
$AUC_{0-12}$ (ng·time/ml)	27100 (35,7)	20300 (39,9)	12600 (54,5)	34200 (48,4)	31100 (49,6)
$C_{max}$ (ng/ml)	4030 (29,1)	2960 (40,2)	1960 (53,3)	5300 (36,0)	4860 (46,8)
$C_{12}$ (ng/ml)	899 (64,9)	782 (62,4)	416 (98,5)	1220 (91,6)	1120 (80,9)

In vitro studier har vist at sakinavir er et substrat for P-glycoprotein (P-gp)

**Effekt av mat:** I en cross-over studie med 22 HIV-infiserte pasienter behandlet med Invirase/ritonavir 1000 mg/100 mg to ganger daglig og som fikk tre etterfølgende doser i fastende tilstand eller etter et fettholdig, kaloririkt måltid (46 g fett, 1,091 Kcal), var  $AUC_{0-12}$ ,  $C_{max}$  og  $C_{trough}$  verdiene for sakinavir ca. 70 % lavere i fastende tilstand enn med et fettriikt måltid. Alle unntatt én pasient fikk  $C_{trough}$  verdier for sakinavir over terapeutisk nivå (100 ng/ml) i fastende stadium. Det var ingen klinisk signifikant forskjell i den farmakokinetiske profilen for ritonavir under fastende eller fettholdige forhold, men ritonavir  $C_{trough}$  (geometrisk gjennomsnitt 245 vs. 348 ng/ml) var lavere i fastende stadium sammenlignet med administrasjon samtidig med et måltid. Invirase/ritonavir bør administreres sammen med eller etter et måltid.

**Distribusjon hos voksne:** Sakinavir fordeles i høy grad til vev. Gjennomsnittlig steady-state distribusjonsvolum etter intravenøst inntak av en 12 mg dose av sakinavir var 700 l (CV 39 %). Sakinavir er ca 97 % proteinbundet i plasma ved konsentrasjoner opp til 30 mg/ml. Hos to pasienter som ble behandlet med 600 mg Invirase tre ganger daglig, var konsentrasjonene i cerebrospinalvæske av sakinavir ubetydelige sammenliknet med konsentrasjoner fra tilsvarende plasmaprøver.

**Biotransformasjon og eliminering hos voksne:** In vitro studier hvor humane levermikrosomer er brukt har vist at sakinavirs metabolisme er P450-mediert med det spesifikke isoenzym, CYP3A4,

som er ansvarlig for over 90 % av den hepatiske metabolisme. In vitro undersøkelser har vist at sakonavir metaboliseres raskt til en rekke mono- og dihydroksylerte inaktive stoffer. I en massebalanse undersøkelse med bruk av 600 mg <sup>14</sup>C-sakinavir (n=8), gjenfant man henholdsvis 88 % og 1 % av den peroralt inntatte radioaktivitet i fæces og i urin innenfor 4 døgn etter inntatt dose. Hos ytterligere 4 personer som fikk 10,5 mg <sup>14</sup>C-sakinavir intravenøst, ble henholdsvis 81 % og 3 % av det administrerte legemidlet gjenfunnet i fæces og urin innen 4 døgn etter doseinntak. Ved peroral administrering ble 13 % gjenfunnet i form av uomdannet virkestoff og resten som metabolitter. Etter intravenøs administrasjon finnes 66 % av sirkulerende sakonavir som uforandret virkestoff og resten som metabolitter, hvilket tyder på at sakonavir undergår uttalt “first pass” metabolisme. In vitro studier har vist at levermetabolismen av sakonavir mettes ved konsentrasjoner over 2 mg/ml.

Systemisk clearance av sakonavir var høy, 1,14 l/t/kg (CV 12 %), noe over leverens plasmagjennomstrømning og konstant etter intravenøse doser på 6, 36 og 72 mg. Mean Residence Time for sakonavir var 7 timer (n=8).

### **Spesielle populasjoner**

**Effekt av kjønn etter behandling med Invirase/ritonavir:** I bioekvivalensstudien som sammenlignet Invirase 500 mg filmdrasjerte tabletter med Invirase 200 mg harde kapsler, begge i kombinasjon med ritonavir, ble det observert en kjønnsforskjell der kvinner viste høyere eksponering av sakonavir enn menn (AUC gjennomsnittlig 56 % høyere og  $C_{max}$  gjennomsnittlig 26 % høyere). I denne studien var det ingen bevis for at alder og kroppsvekt forklarte kjønnsforskjellen. Begrensede data fra kontrollerte kliniske studier med det godkjente doseringsregimet, indikerer ingen stor forskjell på effekt og sikkerhetsprofil mellom menn og kvinner.

**Pasienter med nedsatt leverfunksjon:** Effekten av nedsatt leverfunksjon på steady state farmakokinetikken til sakonavir/ritonavir (1000 mg/100 mg 2 ganger daglig i 14 dager) ble undersøkt hos 7 HIV-infiserte pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh Grad B score 7 til 9). Studien inkluderte en kontrollgruppe som besto av 7 HIV-infiserte pasienter med normal leverfunksjon jamført med pasienter med nedsatt leverfunksjon med hensyn til alder, kjønn, vekt og bruk av tobakk. Gjennomsnittsverdier (% variasjonskoeffisient i parentes) for sakonavir  $AUC_{0-12}$  og  $C_{max}$  var henholdsvis 24,3 (102 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{time}/\text{ml}$  og 3,6 (83 %)  $\mu\text{g}/\text{ml}$  hos HIV-infiserte pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Tilsvarende verdier hos kontrollgruppen var 28,5 (71 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{time}/\text{ml}$  og 4,3 (68 %)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Geometrisk gjennomsnittsverdi (ratio av farmakokinetiske parametre hos pasienter med nedsatt leverfunksjon og pasienter med normal leverfunksjon) (90 % konfidensintervall) var 0,7 (0,3 til 1,6) for både  $AUC_{0-12}$  og  $C_{max}$ , som antyder ca. 30 % reduksjon i farmakokinetisk eksponering hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Resultater er basert på totalkonsentrasjoner (proteinbundet og ubundet). Konsentrasjoner, ubundet ved steady-state, var ikke vurdert. Basert på begrensede data, er det ikke grunnlag for dosejustering hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Nøyte monitorering av sikkerhet (inkludert tegn på hjertearytmi) og av virologisk respons anbefales på grunn av økt variabilitet av eksponering i denne populasjonen (se pkt. 4.2 og 4.4).

**Pediatrike pasienter:** “Steady state” farmakokinetikkinformasjon er tilgjengelig fra HIV-infiserte pediatrike pasienter fra studie NV20911. I denne studien, der 5 pasienter var < 2 år og 13 var mellom 2 til <6 år og fikk 50 mg/kg sakonavir to ganger daglig (uten å overstige 1000 mg to ganger daglig) med tillegg av ritonavir 3 mg/kg for pasienter med kroppsvekt fra 5 til < 15 kg eller 2,5 mg/kg for pasienter med kroppsvekt fra 15 til 40 kg (uten å overstige 100 mg to ganger daglig)). 16 av 18 barn kunne ikke svelge Invirase harde kapsler og fikk legemidlet ved å åpne kapslene og blande innholdet med ulike midler. Farmakokinetiske eksponeringsparametre for “Høy aldersgruppe” er listet i tabell 10 under. Resultater fra “Lav aldersgruppe” er ikke vist da dataene er begrenset fordi størrelsen på gruppen er liten.

Tabell 10 Farmakokinetiske parametre av sakonavir ved “steady-state” hos HIV-infiserte pедиатriske pasienter

			Gjennomsnitt ± Standardavvik (%CV) sakonavir farmakokinetikkparametre*		
Studie	Aldersgruppe (år)	N	AUC <sub>0-12t</sub> (ng•time/ml)	C <sub>trough</sub> (ng/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)
NV20911	2 til < 6 år	13	38000 ± 18100 (48 %)	1860 ± 1060 (57 %)	5570 ± 2780 (50 %)

\* Alle parametre normalisert til en 50 mg/kg dose

Steady state eksponering for sakonavir observert i pедиатriske studier var vesentlig høyere enn historiske data hos voksne hvor dose- og eksponeringsavhengig QTc- og PR-forlengelse ble observert (se pkt. 4.4).

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

**Akutt og kronisk toksisitet:** Sakonavir ble godt tolerert i perorale akutte og kroniske toksisitetsundersøkelser på mus, rotte, hund og silkeape.

**Mutagenitet:** Studier for mutagenitet og genotoksisitet, med og uten metabolsk aktivering, har vist at sakonavir ikke har mutagen aktivitet *in vitro* hverken i bakterieceller (Ames test) eller i pattedyrceller (Chinese hamster lung V79/HPRT test). Sakonavir inducerer ingen kromosomskade *in vivo* ved mikronukleustest hos mus, eller *in vitro* i humane perifere lymfocytter i blod, og inducerer ingen primær DNA-skade *in vitro* ved test for ”unscheduled DNA synthesis”.

**Karsinogenitet:** Det var ingen tegn til karsinogen aktivitet etter administrering av sakonavirmesilat i 96 til 104 uker til rotte og mus. Plasmaeksponering (AUC-verdier) for rotter (maksimal dose 1000 mg/kg/dag) og mus (maksimal dose 2500 mg/kg/dag) var lavere enn forventet plasmaeksponering som sees hos menneske ved anbefalt klinisk dose av Inivirase i kombinasjon med ritonavir..

**Reproduksjonstoksitet:** Fertilitet, peri- og postnatal utvikling ble ikke påvirket, og embryotoksisk/teratogen effekt ble ikke observert hos rotte eller kanin ved plasmaeksponering som var lavere enn hva som sees hos menneske ved anbefalt klinisk dose av Inivirase i kombinasjon med ritonavir. Fordelingsstudier hos disse arter viste at sakonavir passerer placenta i lav grad (mindre enn 5 % av morens plasmakonsentrasjoner).

**Sikkerhetsfarmakologi:** Klonet human kaliumkanaltransport i hjertet (“cardiac potassium channel (hERG) trafficking”) *in vitro* var hemmet med 75 % på 30 µM sakonavir. Sakonavir hemmet både hERG transporten og L-type Ca<sup>++</sup> kanaltransporten med henholdsvis IC<sub>50</sub> på 4,7 og 6,3 µM. I en distribusjonsstudie av hjertemuskel hos rotte ble det observert en ca. fordoblet sakonavirakkumulasjon i hjertet sammenlignet med plasma etter samtidig administrering av sakonavir og ritonavir. Klinisk relevans av disse prekliniske resultatene er ikke kjent, imidlertid har ledningsforstyrrelser i hjertet og repolarisering hos mennesker blitt observert ved kombinasjonsbehandling med sakonavir og retonavir (se pkt. 4.4 og 5.1).

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

*Tablettkjerne:*

Cellulose, mikrokrySTALLinsk  
Krysskarmellosenatrium,  
Povidon,  
Laktose (monohydrat),

Magnesiumstearat

*Tablettdrasjering:*

Hypromellose,

Titandioksid (E 171),

Talkum,

Glyseroltriacetat,

Jernoksid, gul og rød (E 172).

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant

## **6.3 Holdbarhet**

3 år.

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Plastflasker (HDPE) som inneholder 120 tabletter.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Tyskland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/96/026/002

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

MT-dato første gang: 4. oktober 1996

Dato for siste fornyelse: 4. oktober 2006

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**



## **A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.)

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **· Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **· Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**TEKST FOR YTTERKARTONGEN**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Invirase 500 mg filmdrasjerte tablett  
Sakinavir

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjert tablett inneholder 500 mg sakonavir som sakonavirmesilat.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også laktose (monohydrat) 38,5 mg, fargestoff (titandioksid E 171, jernoksid E 172) og andre hjelpestoffer. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

120 filmdrasjerte tablett

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Oral bruk  
Filmdrasjerte tablett bør svelges hele  
Les pakningsvedlegget før bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/96/026/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

invirase 500 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**

**TEKST FOR MERKELAPP TIL BOKS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Invirase 500 mg filmdrasjerte tabletter  
Sakinavir

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjert tablett inneholder 500 mg sakonavir som sakonavirmesilat.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også laktose (monohydrat) 38,5 mg, fargestoff (titandioksid E 171, jernoksid E 172) og andre hjelpestoffer. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

120 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Oral bruk  
Filmdrasjerte tabletter bør svelges hele  
Les pakningsvedlegget før bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/96/026/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Ikke relevant

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

Ikke relevant

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**



## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Invirase 500 mg filmdrasjerte tabletter Sakinavir**

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om**

1. Hva Invirase er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta vite før du bruker Invirase
3. Hvordan du bruker Invirase
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Invirase
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

#### **1. Hva Invirase er og hva det brukes mot**

Invirase inneholder virkestoffet sakinavir som er et antiviralt legemiddel. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles proteasehemmere. Det brukes til behandling av HIV (humant immunsviktvirus)-infeksjoner.

Invirase brukes av HIV-1-infiserte voksne personer. Invirase forskrives til bruk i kombinasjon med ritonavir (Norvir) og andre antiretrovirale legemidler.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Invirase**

##### **Bruk ikke Invirase hvis du har:**

- allergi overfor sakinavir, ritonavir eller et av de andre innholdsstoffene (se ”Invirase inneholder laktose” senere i dette pkt. og ”Sammensetning av Invirase” i pkt. 6).
- hjerteproblemer som vises i et elektrokardiografi (EKG, registrering av elektrisk aktivitet i hjertemuskulaturen) - hjerteproblemene kan være medfødte
- en svært langsom hjertefrekvens (bradykardi)
- et svakt hjerte (hjertesvikt)
- en sykdomshistorie med hjerterytmeforstyrrelser (arytmier)
- en ubalanse av salter i blodet, spesielt lave nivåer av kalium i blodet (hypokalemi) som ikke er korrigert med behandling
- alvorlige leverproblemer slik som gulsott, leverbetennelse (hepatitt) eller leversvikt – der bukhinnen fylles med væske, du blir forvirret eller får blødning i spiserøret (røret fra munnen til magen din)
- tatt HIV medisinen rilpivirin nylig

Ikke ta Invirase hvis noe av dette ovenfor gjelder deg. Hvis du ikke er sikker, snakk med legen din eller apoteket før du tar Invirase.

### **Ikke ta Invirase dersom du tar noen av følgende legemidler:**

**Andre legemidler som kan endre dine hjerteslag, slike som:**

- visse legemidler mot HIV -, slike som atazanavir, lopinavir, rilpivirine
- visse hjertemedisiner - amiodaron, bepridil, disopyramid, dofetilid, flekainid, hydrokinidin, ibutilid, lidokain, propafenon, kinidin, sotalol
- visse legemidler mot depresjon - amitryptilin, imipramin, trazodon, maprotilin
- legemidler brukt mot andre alvorlige mentale helseproblemer - slike som klozapin, haloperidol, mesoridazin, fenotiazin, sertindol, sultoprid, tioridazin, ziprasidon
- visse legemidler mot infeksjoner - slike som klaritromycin, dapson, erytromycin, halofantrin, pentamidin, sparfloksacin
- visse sterke smertestillende legemidler (narkotika) - slike som alfentanyl, fentanyl, metadon
- legemidler mot erektil dysfunksjon (ereksjonssvikt) -sildenafil, vardenafil, tadalafil
- visse legemidler som kan brukes mot ulike ting: cisaprid, difemanil, mizolastin, kinin, vincamin
- visse legemidler som brukes til å forhindre avstøtning av nye organer etter en transplantasjonsoperasjon, slik som takrolimus
- legemidler som brukes for å behandle symptomer på godartet prostatahyperplasi (økt størrelse på prostata), slik som alfuzosin
- visse legemidler som vanligvis brukes mot allergi symptomer slike som terfenadin og astemizol
- visse legemidler mot alvorlige psykiske lidelser slik som pimozide
- visse legemidler (kalt tyrosinkinase hemmere) som brukes til å behandle enkelte typer kreft slik som dasatinib og sunitinib

Noen av disse andre legemidlene:

- ergotalkaloider -for migreaneanfall
- triazolam og midazolam (tatt via munnen) - for å hjelpe deg til å sove eller lindre angst
- rifampicin - for å forebygge eller behandle tuberkulose
- simvastatin og lovastatin - for å senke kolesterolnivået i blodet.
- kvetiapin – brukes til behandling av schizofreni, bipolar lidelse og alvorlig depressiv lidelse
- lurasidon - brukes til behandling av schizofreni

Ikke ta Invirase sammen med noen andre legemidler med mindre du har snakket med legen din først. Du kan få alvorlige bivirkninger hvis du tar legemidlene listet ovenfor sammen med Invirase.

Ikke ta Invirase hvis noe av dette ovenfor gjelder deg. Hvis du ikke er sikker, snakk med legen din eller apoteket før du tar Invirase.

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Du bør vite at sakinavir ikke kurerer HIV-infeksjonen, og at du fortsatt kan pådra deg infeksjoner eller andre sykdommer som kan forekomme i forbindelse med HIV-infeksjon. Du skal derfor ha regelmessig kontakt med din lege når du tar Invirase/ritonavir.

Du kan fremdeles overføre HIV-infeksjon til andre mens du tar dette legemidlet, selv om risikoen er lavere med effektiv antiretroviral behandling. Snakk med legen din om hvilke forholdsregler som er nødvendig for å unngå å smitte andre personer.

Det er hittil kun begrenset informasjon tilgjengelig for bruk av Invirase/ritonavir hos barn og hos voksne over 60 år.

### **Hjerterytmeforstyrrelser (arytmier):**

Invirase kan endre hvordan hjertet ditt slår – dette kan være alvorlig. Dette kan skje, spesielt hvis du er kvinne eller eldre.

- Hvis du tar legemidler som senker ditt kaliumnivå i blodet, så snakk med legen din før du tar Invirase.
- **Kontakt legen din umiddelbart dersom du får hjertebank eller unormale hjerteslag under behandlingen.** Legen din kan ønske å utføre EKG for å kontrollere hjerteslagene dine.

## **Andre sykdommer**

Det finnes noen sykdommer, som du kanskje har eller har hatt, som krever spesiell forsiktighet før eller under tiden du tar Invirase/ritonavir. Før behandling med Invirase starter skal du derfor informere lege din dersom du har diaré eller allergier (se pkt. 4), eller hvis du har intoleranse overfor noen sukkertyper (se pkt. "Invirase inneholder laktose").

Nyresykdom: Rådfør deg med legen din om du har eller tidligere har hatt en nyresykdom.

Leversykdom: Snakk med legen din hvis du har eller tidligere har hatt en leversykdom. Pasienter med kronisk hepatitt B eller C som behandles med antiretrovirale legemidler har en økt risiko for alvorlige og potensielt fatale bivirkninger fra lever, slik at blodprøvekontroller for å teste leverfunksjonen kan bli nødvendig.

Infeksjon: Hos noen pasienter med langt kommet HIV infeksjon (AIDS), og som tidligere har hatt opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner forekomme like etter at behandling mot HIV-infeksjon er startet opp. Det antas at disse symptomene skyldes en bedring i kroppens immunforsvar, noe som gjør at kroppen kan bekjempe infeksjoner som kan ha vært tilstede uten merkbare symptomer. Hvis du merker noen som helst symptomer på infeksjon, må du umiddelbart informere legen din (se pkt. 4).

I tillegg til de opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med medisiner for din HIV-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte legen umiddelbart for å få nødvendig behandling.

Benproblemer: Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling kan utvikle en bensykdom som kalles osteonekrose (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet). Blant annet kan varigheten av den antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, bruk av alkohol, alvorlig immunsuppresjon (undertrykkelse av kroppens eget immunforsvar) og høyere kroppsmasseindeks, være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen. Kjennetegn på osteonekrose er leddstivhet, verk og smerter (spesielt i hofter, kne og skulder) og bevegelingsproblemer. Informer legen din dersom du opplever noen av disse symptomene.

## **Andre legemidler og Invirase**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Invirase/ritonavir *kan tas* samtidig med en rekke andre legemidler som er vanlige å bruke ved HIV infeksjon.

Det er noen medisiner som aldri skal tas sammen med Invirase/ritonavir (se pkt. "Bruk ikke Invirase dersom du tar noen av følgende legemidler:" ovenfor). Det er også noen legemidler som *krever dosereduksjon* enten for dette legemidlet eller Invirase eller ritonavir (se pkt. "Medisiner som kan interagere med sakinavir eller ritonavir inkluderer:" under). Spør legen din eller apoteket om mer informasjon om bruk av Invirase/ritonavir sammen med andre legemidler.

Medisiner som kan interagere med sakinavir eller ritonavir inkluderer:

- andre HIV legemidler – slike som nelfinavir, indinavir, nevirapin, delavirdin, efavirenz, maravirockobicistat
- noen legemidler som påvirker immunsystemet – slike som ciklosporin, sirolimus (rapamycin), takrolimus
- ulike steroider – slike som deksametason, etinyløstradiol, flutikason
- visse hjertemedisiner – slike som kalsiumkanalblokkere, kinidin, digoksin
- legemidler som brukes for å senke kolesterol i blodet – slik som statiner

- midler mot sopp - ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, mikonazol
- midler mot kramper – slike som fenobarbital, fenytoin, karbamazepin
- beroligende midler – slik som midazolam gitt som injeksjon
- visse antibiotika – slike som quinipristin/dalfopristin, rifabutin, fucidinsyre
- midler mot depresjon – slike som nefazodon, trisykliske antidepressiva
- midler mot blodpropp - warfarin
- urtepreparater som inneholder Johannesurt eller hvitløkskapsler,
- noen legemidler til behandling av sykdommer relatert til mavesyre – slike som omeprazol eller andre protonpumpehemmere
- legemidler som brukes for å behandle astma eller andre sykdommer i brystet, slik som kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), slik som salmeterol
- legemidler mot gikt, slik som kolkisin
- legemidler for behandling av høyt blodtrykk i lungearterier (en sykdom kjent som pulmonal arteriell hypertensjon), slik som bosentan.

Du bør derfor ikke ta Invirase/ritonavir samtidig med andre legemidler uten at din lege er rådført.

Hvis du bruker p-piller som prevensjonsmiddel bør du bruke tilleggsprevensjon eller et annet prevensjonsmiddel siden ritonavir kan redusere effekten av p-piller.

### **Inntak av Invirase sammen med mat og drikke**

Invirase skal tas sammen med ritonavir, og sammen med eller etter et måltid.

### **Graviditet og amming**

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin. Fortell din lege hvis du er eller planlegger å bli gravid. Denne medisinen bør tas under graviditet kun etter at du har rådført deg med din lege.

Du skal ikke amme ditt barn dersom du bruker Invirase/ritonavir.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Svimmelhet, tretthet og svekket syn er imidlertid rapportert under behandling med Invirase. Ikke kjør bil eller bruk maskiner hvis du merker disse symptomene.

### **Invirase inneholder laktose**

Hver filmdrasjert tablett inneholder 38,5 mg laktose (monohydrat). Hvis du er fortalt av legen din at det er visse sukkerformer du ikke tåler, skal du kontakte legen før du tar dette legemidlet.

## **3. Hvordan du bruker Invirase**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt legen eller apoteket hvis du er usikker. Invirase finnes som en 500 mg filmdrasjert tablett. Legen din vil foreskrive Invirase til bruk sammen med ritonavir (Norvir) og andre legemidler mot HIV.

### **Hvordan bruke det**

- Ta Invirase på samme tidspunkt som ritonavir (Norvir) kapsler.
- Ta dine Invirase filmdrasjerte tabletter sammen med eller etter et måltid.
- Svelg dem hele sammen med vann.

### **Hvor mye skal tas**

#### **Standard dose**

- Ta to 500 mg filmdrasjerte tabletter Invirase to ganger daglig.
- Ta en 100 mg kapsel ritonavir (Norvir) to ganger daglig.

**Hvis dette er ditt første legemiddel mot HIV eller første gang du tar ritonavir (Norvir) skal du ta en lavere dose av Invirase i den første uken.**

Uke 1:

- Ta en 500 mg filmdrasjert tablett Invirase to ganger daglig.
- Ta en 100 mg kapsel ritonavir (Norvir) to ganger daglig.

Uke 2 og videre:

- Fortsett med standard dose.

### **Dersom du tar for mye av Invirase**

Dersom du har tatt en større dose enn forskrevet må du ta kontakt med din lege eller apoteket.

### **Dersom du har glemt å ta Invirase**

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Skulle du glemme å ta en dose, ta denne så snart du oppdager dette sammen med litt mat. Fortsett deretter med det vanlige skjemaet som foreskrevet. Du må ikke endre den foreskrevne dosen selv.

### **Dersom du avbryter behandling med Invirase**

Fortsett å ta medisinen til din lege ber deg om å slutte.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Behandling av HIV kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av HIV legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Ved behandling av HIV-infeksjon er det ikke alltid mulig å skille mellom bivirkninger forårsaket av Invirase eller forårsaket av andre legemidler du tar samtidig eller komplikasjoner relatert til infeksjonen. Det er derfor meget viktig at du informerer din lege om alle forandringer i din tilstand.

De vanligste (*hos flere enn 10 av 100 personer*) bivirkningene som er rapportert for sakinavir tatt sammen med ritonavir gjelder mave-tarmkanalen, hvor uvelhet, diaré, tretthet, oppkast, luft i magen og smerter fra mave/buk er de vanligste. Svært vanlig rapportert er også endringer i laboratoriemarkører (f.eks. blod-eller urinprøver).

Andre rapporterte bivirkninger (*hos flere enn 1 av 100, men færre enn 1 av 10 personer*) som kan oppstå er: utslett, kløe, eksem og tørr hud, håravfall, munntørrehet, hodepine, perifer neuropati (en forstyrrelse av nervene i føttene og hendene som ytrer seg som nummenhet, nålestikk, huggende eller brennende smerte), svakhet, svimmelhet, nedsatt seksualdrift, smaksforandringer, munnsår, tørre lepper, abdominal ubehag, dårlig fordøyelse, vekttap, forstoppelse, økt appetitt, muskelkramper og kortpustethet.

Andre, mindre hyppig rapporterte bivirkninger (*hos flere enn 1 av 1000, men færre enn 1 av 100 personer*) inkluderer: Nedsatt appetitt, synsforstyrrelser, betennelse i leveren, kramper, allergiske reaksjoner, blemmer, søvnighet, unormal nyrefunksjon, betennelse i bukspyttkjertelen, gulfarging av hud eller det hvite i øynene forårsaket av leverproblemer, og Steven Johnson syndrom (en alvorlig sykdom med blemmer i huden, øyne, munn og kjønnsorganer)

Hos pasienter med hemofili type A og B, har det vært rapporter om økt blødningstendens når de har tatt denne behandling eller en annen proteasehemmer. Dersom dette skjer deg må du omgående kontakte din lege.

Muskelsmerter, -ømheter eller -svakhet har vært rapportert, særlig for antiretroviral kombinasjonsbehandling som inkluderer proteasehemmere og nukleosidanaloger. I sjeldne tilfeller har disse muskelsymptomene vært alvorlige (rabdomyolyse).

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#)\*. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Invirase**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på flasken og kartongen. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Invirase krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som ikke er nødvendige lenger skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Invirase**

- Virkestoff er sakinavir. En Invirase filmdrasjert tablett inneholder 500 mg sakinavir som sakinavirmesilat.
- Andre innholdsstoffer (hjelpestoffer) er mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, povidon, laktose (monohydrat) 38,5 mg, magnesiumstearat, hypromellose, titandioksid (E 171), talkum, glyseroltriacetat, gul jernoksid (E 172) og rød jernoksid (E 172).

### **Hvordan Invirase ser ut og innholdet i pakningen**

Invirase 500 mg filmdrasjerte tabletter er lyseoransje til grålig eller brunoransje tabletter med oval fasong merket med "SQV 500" på den ene siden og "ROCHE" på den andre siden. En plastflaske (HDPE) inneholder 120 tabletter.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

#### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

#### **Tilvirker**

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Magyarország**

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

**Česká republika**

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

**Malta**

(See Ireland)

**Danmark**

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

**Nederland**

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

**Deutschland**

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

**Norge**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

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

**Polska**

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

**España**

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

**Portugal**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**România**

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

**Hrvatska**

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

**Slovenija**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 – 6 7 039831

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre inforamsjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (EMA).