

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INVIRASE® 500 mg film-coated tablets  
ИНВИРАСЕ 500 mg филмирани таблетки

|   |                    |
|---|--------------------|
| МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО                        |                    |
| Приложение към<br>разрешение за употреба № 13939/250406 |                    |
| 700/04.07.06  | <i>[Signature]</i> |

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка Invirase съдържа 500 mg saquinavir като saquinavir mesylate. За помощните вещества, виж раздел 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Светло оранжеви до сивкаво или кафеникаво оранжеви таблетки, двойно изпъкнали, с овална цилиндрична форма с надпис "SQV 500" от едната страна и "ROCHE" от другата страна.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

Invirase е показан за лечение на възрастни, заразени с HIV-1. Invirase трябва да се прилага само в комбинация с ritonavir и други антиретровирусни лекарствени продукти (виж раздел 4.2.).

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Лечението с Invirase трябва да се започне от лекар с опит в лечението на HIV инфекцията.

#### Възрастни и юноши над 16 години

##### *В комбинация с ritonavir*

Препоръчаната доза Invirase е 1000 mg (2 x 500 mg филмирани таблетки) два пъти дневно с ritonavir 100 mg два пъти дневно в комбинация с други антиретровирусни средства. Invirase филмирани таблетки трябва да се приемат едновременно с ritonavir до 2 часа след хранене (виж раздел 5.2.).

##### *В комбинация с други протеазни инхибитори (ПИ) и нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза*

Може да се наложи намаление на дозата, когато Invirase/ritonavir се прилагат с някои други инхибитори на HIV протеазата (напр. nelfinavir, indinavir и delavirdine), тъй като тези лекарствени продукти може да повишат плазмените нива на saquinavir (виж раздел 4.5.).

##### *Бъбречно и чернодробно увреждане*



Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно или леко чернодробно увреждане. Трябва да се внимава при пациенти с тежко или умерено чернодробно увреждане. Invirase/ritonavir е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (виж раздели 4.3. и 4.4.).

#### *Деца и пациенти в напреднала възраст*

Информацията относно безопасността и ефективността на saquinavir при пациенти, инфектирани с HIV, под 16 години и при възрастни над 60 години е ограничена. Поради значително по-ниските плазмени нива на saquinavir при деца в сравнение с възрастните, Invirase не трябва да се използва като единствен ПИ при деца (виж раздел 4.4.).

За допълнителна информация относно приложението при специални групи пациенти виж раздел 4.4., а за фармакокинетичните взаимодействия виж раздели 4.5. и 5.2.

### **4.3. Противопоказания**

Invirase/ritonavir е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към saquinavir, ritonavir или някои от помощните вещества, съдържащи се във филмираната таблетка.

Invirase/ritonavir не трябва да се прилагат едновременно с други лекарствени продукти, които може да взаимодействат и да доведат до потенциално животозастрашаващи нежелани ефекти. Лекарствените продукти, които не трябва да се прилагат с Invirase/ritonavir включват terfenadine, astemizole, pimozide, cisapride, amiodarone, propafenone и flecainide (възможност от животозастрашаващи сърдечни аритмии), midazolam, triazolam (възможност за продължителна или засилена седация, подтискане на дишането), simvastatin, lovastatin (повишен риск от миопатия, включително рабдомиолиза), ерго- алкалоиди (напр. ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine и methylegonovine) (възможност от поява на остра токсичност на ерго- производните) и rifampicin (риск от тежка хепатоцелуларна токсичност) (виж раздели 4.4, 4.5. и 4.8.).

Invirase/ritonavir е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (виж раздел 4.4.).

### **4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**

**Съображения при започване на лечение с Invirase:** Invirase не трябва да се прилага като единствен протеазен инхибитор. Invirase трябва да се дава само в комбинация с ritonavir (виж раздел 4.2.).

Пациентите трябва да знаят, че saquinavir не лекува HIV инфекцията и при тях могат да продължат проявите на заболявания, свързани с напреднал стадий на HIV инфекция, включително и опортюнистични инфекции. На пациентите трябва да се каже също, че при тях могат да се появят признаци на токсичност, свързани с лекарствата, прилагани в комбинираното лечение.

**Чернодробно заболяване:** Безопасността и ефективността на saquinavir при пациенти със съпътстващи значителни чернодробни нарушения не е установена. Invirase/ritonavir е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (виж раздел 4.3.). Болни с хроничен хепатит В или С, лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия, са



изложени на повишен риск от тежки и потенциално летални чернодробни нежелани събития. В случай на едновременно антивирусно лечение за хепатит В или С, моля направете справка със съответната информация за тези продукти.

Пациенти с предшестваща чернодробна дисфункция, включително и хроничен активен хепатит, имат повишена честота на отклонения в чернодробната функция по време на комбинирана антиретровирусна терапия и трябва да се мониторират в съответствие със стандартната практика. При наличие на данни за влошаване на чернодробното заболяване при такива пациенти трябва да се обмисли преустановяване на лечението.

В случаите на леко изразено чернодробно увреждане не се налага промяна в препоръчаната начална доза. Няма проучвания върху употребата на Invirase в комбинация с ritonavir при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Поради липсата на подобни клинични изпитвания лечението трябва да се провежда внимателно, тъй като може да се наблюдава повишение на нивата на saquinavir и/или на чернодробните ензими. Има съобщения за обостряне на хронична чернодробна дисфункция, включително портална хипертония, при пациенти със съпътстващ хепатит В или хепатит С, цирроза или други съпътстващи чернодробни нарушения.

**Бъбречно увреждане:** Бъбречният клирънс представлява незначителен път за елиминиране, като основният път на метаболизъм и излъчване на saquinavir е чернодробният. Поради това при лечение на пациенти с бъбречно увреждане не се налага начална корекция на дозата. Няма проучвания обаче върху пациенти с тежко увредена бъбречна функция и поради това лечението със saquinavir при такива пациенти следва да се провежда особено внимателно.

**Пациенти с хронична диария или малабсорбция:** Има ограничена информация за безопасността и ефективността на saquinavir при пациенти с хронична диария или малабсорбция. Не е известно дали пациенти с такива състояния могат да получават saquinavir в субтерапевтични нива.

**Млади пациенти и болни в напреднала възраст:** Няма данни за безопасността и ефективността на saquinavir при пациенти с HIV инфекция на възраст под 16 години. Има ограничена информация за деца, лекувани с Fortovase, и липсва информация за деца, лекувани с Invirase като единствен протеазен инхибитор. Поради значително по-ниските плазмени нива на saquinavir при деца в сравнение с възрастни, както Invirase, така и Fortovase не трябва да се използват като единствен протеазен инхибитор при деца. Когато Fortovase (50 mg/kg два пъти дневно) се прилага едновременно с nelfinavir или ritonavir при деца, експозицията на saquinavir е много повишена и, при комбиниране с ritonavir, може да се получи до 2 пъти по-голяма експозиция от тази, получена с Fortovase 1200 mg три пъти дневно при възрастни. Опитът с пациенти на възраст над 60 години е ограничен. На пациенти, при които филмираните таблетки 500 mg не са подходящи, може да се приложи Invirase под формата на твърди капсули 200 mg.

**Непоносимост към лактоза:** Invirase 500 mg филмирани таблетки съдържа лактоза. Пациенти с рядката наследствена непоносимост към галактоза, недостатъчност на лактаза на Lapp или синдром на малабсорбция на глюкоза/галактоза не трябва да приемат това лекарство.



*Приложение по време на бременност и кърмене:* виж раздел 4.6.

**Пациенти с хемофилия:** Има съобщения за повишена честота на кървене, включително спонтанни кожни хематоми и хемартрози, при хемофилии тип А и В, лекувани с протеазни инхибитори. На някои пациенти е прилаган допълнително Фактор VIII. При повече от половината съобщени случаи лечението с протеазни инхибитори е продължило или започнало отново в случаите, когато е било прекъснато. Установена е причинно-следствена връзка, макар че механизмът на действие е неясен. Поради това пациентите с хемофилия трябва да бъдат предупредени за възможността от зачестяване на кървенето.

**Захарен диабет и хипергликемия:** при пациенти, лекувани с протеазни инхибитори, се съобщава за отключване на захарен диабет, хипергликемия или обостряне на съществуващо диабетно заболяване. При някои от тези пациенти хипергликемията е тежка и в някои случаи е била свързана и с кетоацидоза. Много от пациентите са били със заболявания, замъгляващи клиничната картина, някои от които са налагали лечение с продукти, свързани с развитие на захарен диабет или хипергликемия.

**Липодистрофия:** При пациенти с HIV комбинираното антиретровирусно лечение е било свързано с преразпределяне на мастната тъкан (липодистрофия). Понастоящем късните последици от тези събития са неизвестни. Познанията за механизма са непълни. Има хипотеза за връзка между висцералната липоматоза и ПИ и липоатрофията и инхибиторите на обратната транскриптаза (ИОТ). По-висок риск от липодистрофия е бил свързан с индивидуални фактори, като по-напреднала възраст, и фактори, свързани с лекарството, като по-продължително лечение с антиретровирусни средства и свързаните метаболитни нарушения. Клиничните изследвания трябва да включват оценка на физическите белези на преразпределение на мастната тъкан. Трябва да се обмисли изследване на серумните липиди на гладно и кръвната захар. Липидните нарушения трябва да се лекуват според клиничната необходимост (виж раздел 4.8.).

**Синдром на имуно реактивиране:** При пациенти, инфектирани с HIV, с тежък имуен дефицит, при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) може да се появи възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни условни патогени и да предизвика сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено такива реакции са наблюдавани през първите няколко седмици или месеци от началото на КАРТ. Подходящи примери са цитомегаловирус ретинит, генерализирани и/или фокални микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii*. Всички симптоми на възпаление трябва да се оценяват и, при необходимост, да се започне лечение.

**Взаимодействие с ritonavir:** Препоръчаните дози на Invirase и ritonavir са 1000 мг Invirase плюс 100 мг ritonavir два пъти дневно. Доказано е, че прилагането на по-високи дози ritonavir е било свързано с повишена честота на нежеланите събития. Едновременното прилагане на saquinavir и ritonavir е довело до тежки нежелани събития, предимно диабетна кетоацидоза и чернодробни увреждания, особено при пациенти с предхождащо чернодробно заболяване.

**Взаимодействие с инхибитори на HMG-CoA редуктазата:** Трябва да се внимава, ако Invirase/ritonavir се прилагат едновременно с аторвастатин, който се метаболизира в по-малка степен от СУР3А4. При това положение трябва да се обмисли приложение на



намалена доза аторвастатин. Ако е показано лечение с инхибитори на HMG-CoA редуктазата, препоръчва се използването на правастатин или флувастатин (виж 4.5.).

**Орални контрацептиви:** Тъй като концентрацията на ethinyl oestradiol може да се намали при едновременно приложение с Invirase/ritonavir, трябва да се използват алтернативни или допълнителни контрацептивни мерки при приложение на орални контрацептиви на базата на естрогени (виж раздел 4.5.).

**Глюкокортикоиди:** Едновременното приложение на подсилен saquinavir и fluticasone или други глюкокортикоиди, които се метаболизират от CYP3A4, не се препоръчва, освен ако потенциалната полза от лечението надхвърля риска от системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Cushing и подтискане на надбъбрека (виж раздел 4.5.).

#### 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Повечето проучвания върху взаимодействията на saquinavir са проведени с Invirase и Fortovase, без подсилване с други лекарства. Ограничен брой клинични изпитвания са проведени с ritonavir, подсилен с Invirase/Fortovase.

Наблюденията на лекарствените взаимодействия при приложение на неподсилен saquinavir може да не са представителни за ефектите при лечение със saquinavir/ritonavir. Освен това резултатите, получени с Fortovase, може да нямат прогностична стойност за величината на тези взаимодействия с Invirase и обратно.

Метаболизмът на saquinavir се медира от цитохром P450, със специфичен изоензим CYP3A4, който осъществява 90% от чернодробния метаболизъм. Освен това, проучванията *in vitro* показват, че saquinavir е субстрат и инхибитор на P-glycoprotein (P-gp). Поради това лекарства, които имат същия път на метаболизиране или изменят активността на CYP3A4 и/или на P-gp (виж “Други потенциални взаимодействия”), могат да променят фармакокинетиката на saquinavir. Аналогично saquinavir може също да промени фармакокинетиката на други лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4 или P-gp.

Ritonavir може да повлияе фармакокинетиката на други лекарствени продукти, защото е мощен инхибитор на CYP3A4 и P-gp. Поради това, когато saquinavir се прилага едновременно с ritonavir, трябва да се помисли за потенциалните ефекти на ritonavir върху другите лекарства (виж Кратка характеристика на продукта на Norvir).

#### Антиретровирусни средства

*Нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ):*

**Zalcitabine и/или zidovudine: Saquinavir:** Проучено е едновременното приложение на Invirase със zalcitabine и/или zidovudine при възрастни. Резорбцията, разпределението и елиминирането на всяко от лекарствата не се променят, когато те се прилагат едновременно. **Saquinavir/ritonavir:** Не са провеждани проучвания за фармакокинетичните взаимодействия на тези лекарства в комбинация със saquinavir/ritonavir. Взаимодействието със zalcitabine обаче е малко вероятно, тъй като този лекарствен продукт има различни



пътища на метаболизъм и екскреция и няма вероятност да повлияе резорбцията на saquinavir/ritonavir. При комбиниране на zidovudine, прилаган 200 mg през 8 часа, с ritonavir (300 mg през 6 часа) се съобщава за намаление на AUC на zidovudine с 25%, докато фармакокинетиката на ritonavir не се повлиява. Не се налага изменение на дозата на zidovudine, когато той се прилага с ritonavir.

**Didanosine: Saquinavir/ritonavir:** Изследван е ефекта на еднократна доза didanosine 400 mg върху фармакокинетиката на saquinavir при осем здрави доброволци, получавали Fortovase/ritonavir 1600/100 mg веднъж дневно в продължение на 2 седмици. Didanosine е намалил AUC и  $C_{max}$  на saquinavir приблизително 30% и 25% съответно, и не е оказал съществен ефект върху  $C_{min}$  на saquinavir. Тези промени са от съмнително клинично значение.

#### *Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ):*

**Delavirdine: Saquinavir:** едновременното приложение на delavirdine и Invirase е довело до повишаване с 348% на плазмената AUC на saquinavir. Засега данните относно безопасността на тази комбинация са ограничени и липсват данни за ефективността. При едно малко предварително проучване при 13% от изследваните в първите няколко седмици от прилагането на комбинацията от delavirdine и saquinavir е наблюдавано повишаване на стойностите на хепатоцелуларните ензими (6% степен 3 или 4). При предписване на тази комбинация често трябва да се проследяват стойностите, отразяващи хепатоцелуларни промени. **Saquinavir/ritonavir:** Взаимодействието между Invirase/ritonavir и delavirdine не е проучено.

**Efavirenz: Saquinavir:** едновременното приложение на efavirenz (600 mg) и Fortovase (1200 mg три пъти дневно) на 12 здрави доброволци е намалило стойностите на AUC на saquinavir с 62% и на  $C_{max}$  с 50%. Концентрациите на efavirenz също са се понижали с около 10%, но се предполага, че това няма клинично значение. Поради тези резултати се приема, че saquinavir трябва да се дава в комбинация с efavirenz само ако кръвните нива на saquinavir са повишени от добавянето на други антиретровирусни продукти като ritonavir. **Saquinavir/ritonavir:** Не са отбелязани клинично значими промени в концентрациите на saquinavir или efavirenz в едно проучване върху 24 здрави доброволци, получавали Fortovase/ritonavir/efavirenz 1600/200/600 mg веднъж дневно. Две допълнителни изпитвания върху пациенти с HIV са изследвали ефекта от едновременното приложение на efavirenz при подсилена схема на лечение с приложение два пъти дневно (Invirase/ritonavir 1000/100 mg два пъти дневно) (n=32) или веднъж дневно (Fortovase/ritonavir 1200/100 mg веднъж дневно) (n=35). И в двете изпитвания не са намерени клинично значими промени в концентрациите на saquinavir или efavirenz.

**Nevirapine: Saquinavir:** едновременното приложение на nevirapine и Invirase е довело до понижение с 24% на плазмената AUC на saquinavir, без промени в AUC на nevirapine. Счита се, че намалението няма клинична значимост и не се препоръчва коригиране на дозите на Invirase или nevirapine. **Saquinavir/ritonavir:** Взаимодействието между Invirase/ritonavir и nevirapine не е оценявано.

#### *HIV протеазни инхибитори (ПИ):*



**Indinavir: Saquinavir:** едновременното приложение на indinavir (800 mg три пъти дневно) и еднократна доза Invirase (600 mg) или Fortovase (800 mg или 1200 mg) на 6 здрави доброволци е довело до нарастване на плазмената  $AUC_{0-24}$  на saquinavir 4.6 - 7.2 пъти. Плазмените нива на indinavir са останали непроменени. Засега няма данни за ефективност и безопасност при употребата на тази комбинация. Не са установени подходящи дози за комбинацията. **Saquinavir/ritonavir:** Приложението на ниски дози ritonavir повишава концентрациите на indinavir, което може да доведе до нефролитиоза.

**Nelfinavir: Saquinavir:** едновременното прилагане на еднократна доза от 1200 mg Fortovase на четвъртия ден от многократно прилаган nelfinavir (750 mg три пъти дневно) на 14 заразени с HIV пациенти, е довело до стойности на AUC и  $C_{max}$  които са били 392% и 179% по-високи от получените при прилагане само на saquinavir. Прилагането на еднократна доза от 750 mg nelfinavir на четвъртия ден от многократно прилаган Fortovase (1200 mg три пъти дневно) при същите пациенти е довело до нарастване стойностите на AUC на nelfinavir с 18% в сравнение със самостоятелно прилаган nelfinavir. Стойностите на  $C_{max}$  са останали непроменени. Четворна терапия, включваща Fortovase и nelfinavir в комбинация с два нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, е довела до по-продължителен отговор (удължаване на времето до вирусологичния рецидив) в сравнение с тройна терапия с всеки от протеазните инхибитори поотделно. Схемите на лечение обикновено са се понасяли добре. Едновременното приложение на nelfinavir и Fortovase обаче е довело до умерено увеличение на честотата на диария. **Saquinavir/ritonavir:** Взаимодействието между Invirase/ritonavir и nelfinavir не е оценявано.

**Ritonavir:** Установено е, че saquinavir не променя фармакокинетиката на ritonavir след еднократно или многократно перорално приложение при здрави доброволци. Ritonavir в голяма степен потиска метаболизма на saquinavir, което води до чувствително повишаване на плазмените концентрации на saquinavir. Стойностите за  $AUC_{0-24}$  и  $C_{max}$  в равновесно състояние, получени при 10 пациенти, лекувани с Invirase 600 mg три пъти дневно, са били съответно 2598 ng.h/ml и 197 ng/ml. Invirase, даван в доза 1000 mg два пъти дневно в комбинация с ritonavir 100 mg два пъти дневно, е довел до плазмена концентрация на saquinavir в равновесно състояние както следва (n=24):  $AUC_{0-24}$  29214 ng.h/ml,  $C_{max}$  2623 ng/ml и  $C_{min}$  371 ng/ml.

При пациенти с HIV инфекция Invirase или Fortovase в комбинация с ritonavir в дози от 1000/100 mg два пъти дневно са осигурили системна експозиция на saquinavir за период над 24 часа, подобна или по-голяма от тази, постигната с Fortovase 1200 mg три пъти дневно (виж раздел 5.2.).

*Инхибитор на сливането на HIV:*

**Enfuvirtide: Saquinavir/ritonavir:** При проучване върху 12 пациенти с HIV, получавали enfuvirtide едновременно с Fortovase/ritonavir 1000/100 mg два пъти дневно, не са наблюдавани клинически значими взаимодействия.

#### Други лекарствени продукти

*Антиаритмични средства:*

**Verpridil, системно приложени lidocaine, quinidine:** Концентрациите на тези лекарствени



продукти може да се повишат, когато се прилагат едновременно с Invirase/ritonavir. Препоръчва се внимание и по възможност проследяване на терапевтичните концентрации, ако тези антиаритмични средства се прилагат с Invirase/ritonavir.

Amiodarone, flecainide и propafenone: Концентрациите на тези лекарствени продукти може да се повишат, когато се прилагат едновременно с Invirase/ritonavir. Поради възможността от животозастрашаваща сърдечна аритмия приложението на amiodarone, flecainide и propafenone е противопоказано при лечение с Invirase/ritonavir (виж раздел 4.3.).

*Антикоагуланти:*

Warfarin: Концентрациите на warfarin може да се повлияят. Препоръчва се да се мониторира INR (международния нормализиран коефициент).

*Антиконвулсанти:*

Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin: Тези лекарствени продукти индуцират CYP 3A4 и може да намалят концентрациите на saquinavir, ако Invirase се приема с ritonavir. Взаимодействието между Invirase/ritonavir и тези лекарствени продукти не е оценявано.

*Антидепресанти:*

Трициклични антидепресанти (напр. amitriptyline, imipramine): Invirase/ritonavir може да повишат концентрациите на трицикличните антидепресанти. Препоръчва се проследяване на терапевтичните концентрации на трицикличните антидепресанти, когато се прилагат с Invirase/ritonavir.

Nefazodone: Той инхибира CYP3A4 и може да повиши концентрациите на saquinavir. Ако nefazodone се прилага едновременно със saquinavir, препоръчва се проследяване на токсичността на saquinavir. Взаимодействието между Invirase/ritonavir и nefazodone не е оценявано.

*Антихистамини:*

Terfenadine, astemizole: едновременното прилагане на terfenadine и Fortovase води до повишаване на плазмената експозиция на terfenadine (AUC), което е свързано с удължаване на QTc интервала. Поради това terfenadine е противопоказан при пациенти, провеждащи лечение със saquinavir или saquinavir/ritonavir. Saquinavir или saquinavir/ritonavir не трябва да се прилагат и с astemizole, тъй като са възможни подобни взаимодействия (виж раздел 4.3.).

*Антиинфекциозни средства:*

Clarithromycin; Saquinavir: едновременното приложение на clarithromycin (500 mg два пъти дневно) и Fortovase (1200 mg три пъти дневно) на 12 здрави доброволци е довело до стойности за AUC и  $C_{max}$  в равновесно състояние, които са били 177% и 187% по-високи от тези при прилагане само на saquinavir. Стойностите на AUC и  $C_{max}$  за clarithromycin са били около 40% по-високи от регистрираните при самостоятелно прилагане на clarithromycin. Не се налага корекция на дозата на двата лекарствени продукта, когато се прилагат





едновременно за ограничен период от време в изследваните дози. **Saquinavir/ritonavir**: взаимодействието между Invirase/ritonavir и clarithromycin не е оценявано.

**Erythromycin**: **Saquinavir**: едновременното приложение на erythromycin (250 mg четири пъти дневно) и Fortovase (1200 mg три пъти дневно) на 22 пациенти с HIV е довело до стойности за AUC и  $C_{max}$  в равновесно състояние, които са били 99% и 106% по-високи от тези при прилагане само на saquinavir. Не се налага корекция на дозата, когато двете лекарства се прилагат едновременно. **Saquinavir/ritonavir**: взаимодействието между Invirase/ritonavir и erythromycin не е оценявано.

**Стрептограминови антибиотици като quinupristin/dalfopriston**: Те инхибират CYP3A4 и може да повишат концентрациите на saquinavir. Ако тези лекарствени продукти се прилагат едновременно със saquinavir, препоръчва се проследяване на токсичността на saquinavir. Взаимодействието между Invirase/ritonavir и quinupristin/dalfopriston не е оценявано.

#### *Антимикотични средства:*

**Ketoconazole**: **Saquinavir**: едновременното приложение на ketoconazole (200 mg един път дневно) и Invirase (600 mg три пъти дневно) на 12 здрави доброволци е довело до повишаване на AUC на saquinavir с около 160% в равновесно състояние (ден 6 от лечението), без промяна на елиминационния полуживот или скоростта на резорбция. Съпътстващото приложение на saquinavir в доза 600 mg три пъти дневно не е повлияло фармакокинетичните показатели на ketoconazole. Не се налага корекция на дозата, когато двата лекарствени продукта се прилагат едновременно в проучваните дози. **Saquinavir/ritonavir**: Взаимодействието между Invirase/ritonavir и ketoconazole не е оценявано.

**Itraconazole**: **Saquinavir**: Както ketoconazole, itraconazole е умерен инхибитор на изоензим CYP3A4 и е възможно взаимодействие от подобна величина. Ако itraconazole се прилага едновременно със saquinavir, препоръчва се проследяване на токсичността на saquinavir. **Saquinavir/ritonavir**: Взаимодействието между Invirase/ritonavir и itraconazole не е оценявано.

**Fluconazole/ miconazole**: Не са провеждани специфични проучвания на лекарствените взаимодействия с тези лекарствени продукти.

#### *Антимикобактериални средства:*

**Rifampicin**: **Saquinavir**: установено е, че rifampicin (600 mg един път дневно) намалява плазмената концентрация на saquinavir с 80%. Тъй като това може да доведе до субтерапевтични концентрации на saquinavir, rifampicin не трябва да се прилага едновременно с Invirase. **Saquinavir/ritonavir**: При едно клинично изпитване, изследвайки взаимодействието между rifampicin 600 mg веднъж дневно и Invirase 1000 mg/ritonavir 100 mg два пъти дневно, 11 от 17 (65%) здрави доброволци, са развили тежка хепатоцелуларна токсичност с повишение на трансаминазите до > 20 пъти над горната референтна стойност след 1 до 5 дни на едновременно приложение. Поради това употребата на rifampicin е противопоказана при пациенти, лекувани с Invirase, подсилени с ritonavir като част от антиретровирусна терапия (виж раздел 4.3.).



**Rifabutin: Saquinavir:** Rifabutin намалява плазмените концентрации на saquinavir с 40%. Rifabutin и Invirase не трябва да се прилагат заедно. **Saquinavir/ritonavir:** Едновременното приложение на rifabutin с Invirase/ritonavir 400 mg/400 mg не е оказало клинично значим ефект върху експозицията на saquinavir при 24 пациенти с HIV.

*Бензодиазепини:*

**Midazolam: Saquinavir:** едновременното приложение на еднократна перорална доза midazolam (7.5 mg) след 3 или 5 дни лечение с Fortovase (1200 mg три пъти дневно) при 12 здрави доброволци в едно двойно-сляпо, кръстосано проучване е повишило  $C_{max}$  на midazolam с 235% и на AUC с 514% в сравнение с контролите. Saquinavir е повишил елиминационния полуживот на перорално приложениия midazolam от 4.3 на 10.9 часа и абсолютната бионаличност от 41 на 90%. При доброволците се е наблюдавало увреждане на психомоторните умения и повишаване честотата на седативните ефекти. Поради това при едновременно приложение със saquinavir дозата на пероралния midazolam следва да бъде значително понижена, а комбинацията трябва да се използва внимателно. При комбиниране с венозно приложен midazolam (0.05 mg/kg), saquinavir понижава клирънса на midazolam с 56% и удължава елиминационния полуживот от 4.1 на 9.5 часа, но само субективното усещане за ефекта на midazolam се засилва. Поради това болусни дози на midazolam могат да се прилагат интравенозно в комбинация с Fortovase. По време на продължителна инфузия на midazolam се препоръчва общо намаление на дозата с 50%. **Saquinavir/ritonavir:** Взаимодействието между Invirase/ritonavir и midazolam не е оценявано. Приложението на midazolam заедно с Invirase/ritonavir е противопоказано поради възможен риск от възникване на продължителна или засилена седация и респираторна депресия (виж раздел 4.3.).

**Alprazolam, clorazepate, diazepam, flurazepam:** Концентрациите на тези лекарствени продукти може да се повишат при едновременно приложение с Invirase/ritonavir. Необходимо е внимателно мониториране на пациенти за седативни ефекти, може да се наложи намаление на дозата на бензодиазепините.

**Triazolam:** Концентрацията на triazolam може да се повиши при едновременно приложение с Invirase/ritonavir. Приложението на triazolam заедно с Invirase/ritonavir е противопоказано поради възможен риск от възникване на продължителна или засилена седация и респираторна депресия (виж раздел 4.3.).

*Калциеви антагонисти:*

**Felodipine, nifedipine, nicardipine, diltiazem, nimodipine, verapamil, amlodipine, nisoldipine, isradipine:** Концентрациите на тези лекарствени продукти може да се повишат при едновременно приложение с Invirase/ritonavir. Препоръчва се внимание и клинично мониториране на пациентите.

*Кортикостероиди:*

**Dexamethasone:** Той индуцира CYP3A4 и може да намали концентрациите на saquinavir. Трябва да се използва внимателно. Saquinavir може да бъде по-малко ефективен при пациенти, които едновременно приемат тези лекарствени продукти. Взаимодействието



между Inivirase/ritonavir и dexamethasone не е оценявано.

**Fluticasone propionate (взаимодействие с ritonavir):** В едно клинично изпитване, при което ritonavir 100 mg капсули два пъти дневно са били прилагани с 50 µg fluticasone propionate интраназално (4 пъти дневно) в продължение на 7 дни при здрави индивиди, плазмените нива на fluticasone propionate са се повишили значително, докато вътрешните нива на кортизола са се намалили с приблизително 86% (90% интервал на доверителност 82-89%). Може да се очакват по-изразени ефекти при инхалиране на fluticasone propionate. Има съобщения за системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Cushing и подтискане на надбъбрека, при пациенти, получаващи ritonavir и инхалиран или интраназално приложен fluticasone propionate. Това може да се случи и с други кортикостероиди, метаболитирани по пътя на P450 3A, напр. budesonide. Поради това едновременното приложение на подсилен saquinavir и тези глюкокортикостероиди не се препоръчва, освен ако потенциалната полза от лечението не надхвърля риска от системни кортикостероидни ефекти (виж раздел 4.4.). Трябва да се обмисли намаление на дозата на глюкокортикоида с внимателно проследяване на локалните и системните ефекти или преминаване към глюкокортикостероид, който не е субстрат на CYP3A4 (напр. beclomethasone). Освен това, в случай на преустановяване на приложението на глюкокортикостероидите, може да се наложи прогресивно намаляване на дозата за по-продължителен период. Ефектите на висока системна експозиция на fluticasone върху плазмените нива на ritonavir все още не са известни.

**Антагонисти на хистаминовите H<sub>2</sub>-рецептори:**

**Ranitidine: Saquinavir:** Наблюдава се увеличаване на експозицията на saquinavir, когато Inivirase се прилага едновременно с ranitidine и храна, в сравнение с Inivirase, прилаган само с храна. В резултат стойностите на AUC на saquinavir се повишават с 67%. Приема се, че това увеличение няма клинично значение и не се налага корекция в дозата на saquinavir.  
**Saquinavir/ritonavir:** Взаимодействието между Inivirase/ritonavir и ranitidine не е оценявано.

**Инхибитори на HMG-CoA редуктазата:**

**Pravastatin, fluvastatin:** Те не се метаболизират от CYP3A4 и не се очакват взаимодействия с протеазни инхибитори, включително ritonavir. Ако е показано лечение с инхибитори на HMG-CoA редуктазата, препоръчва се използването на pravastatin или fluvastatin.

**Simvastatin, lovastatin:** Метаболизмът им зависи в голяма степен от CYP3A4 и при едновременно приложение с Inivirase/ritonavir плазмените концентрации са подчертано повишени. Повишените концентрации на тези лекарствени продукти са били свързани с рабдомиолиза, и те са противопоказани за употреба с Inivirase/ritonavir (виж раздел 4.3.).

**Atorvastatin:** Метаболизмът на atorvastatin зависи в по-малка степен от CYP3A4. Когато се прилага с Inivirase/ritonavir, трябва да се използва най-ниската възможна доза atorvastatin и пациентите трябва да се проследяват внимателно за признаци/симптоми на миопатия (мускулна слабост, мускулна болка, повишение на плазмените нива на креатин киназата).

**Имуносупресори:**



Cyclosporin, tacrolimus, rapamycin: Концентрациите на тези лекарствени продукти може да се повишат при едновременно приложение с Invirase/ritonavir. Препоръчва се мониториране на терапевтичните концентрации на имуносупресорите при едновременно приложение с Invirase/ritonavir.

*Наркотични аналгетици:*

Methadone: Концентрацията на methadone може да се намали при едновременно приложение с Invirase/ritonavir. Може да се наложи увеличение на дозата на methadone.

*Невролептици:*

Pimozide: Концентрацията на pimozide може да се увеличи при едновременно приложение с Invirase/ritonavir. Поради възможност от поява на животозастрашаващи сърдечни аритмии, приложението на Invirase/ritonavir с pimozide е противопоказано (виж раздел 4.3.).

*Орални контрацептиви:*

Ethinyl oestradiol: Концентрацията на ethinyl oestradiol може да се намали при едновременно приложение с Invirase/ritonavir. При прилагане на орални контрацептиви на базата на естрогени трябва да се използват алтернативни или допълнителни контрацептивни методи.

*Инхибитори на фосфодиестераза тип 5 (ФДЕ5):*

Sildenafil: едновременното приложение на Fortovase в равновесно състояние (1200 mg три пъти дневно) и sildenafil (еднократна доза от 100 mg), субстрат на CYP3A4, е довело до повишение на стойностите на  $C_{max}$  със 140% и на AUC с 210% на sildenafil. Sildenafil не е повлиял фармакокинетичните показатели на saquinavir. Едновременното приложение на sildenafil с Invirase/ritonavir трябва да става внимателно в намалени дози от не повече от 25 mg на 48 часа при засилено мониториране на нежеланите събития.

Vardenafil: Концентрацията на vardenafil може да се увеличи при едновременно приложение с Invirase/ritonavir. Едновременното приложение на vardenafil с Invirase/ritonavir трябва да става внимателно в намалени дози от не повече от 2,5 mg на 72 часа при засилено мониториране на нежеланите събития.

Tadalafil: Концентрацията на tadalafil може да се увеличи при едновременно приложение с Invirase/ritonavir. Едновременното приложение на tadalafil с Invirase/ritonavir трябва да става внимателно в намалени дози от не повече от 10 mg на 72 часа при засилено мониториране на нежеланите събития.

*Други:*

Ерго-алкалоиди (напр. ergotamine, dihydroergotamine и methylergonovine): Invirase/ritonavir може да увеличат експозицията на ерго-алкалоидите и по този начин да увеличат възможността за поява на остра токсичност на ерго-алкалоидите. Поради това едновременната употреба на Invirase/ritonavir и ерго-алкалоиди е противопоказана (виж раздел 4.3.).



Сок от грейпфрут: Saquinavir: едновременното еднократно прилагане на Invirase и сок от грейпфрут при здрави доброволци, води до увеличена експозиция на saquinavir с 50% и 100% съответно при нормално и двойно концентриран сок. Приема се, че това увеличение няма клинично значение и не се препоръчва корекция на прилаганата доза Invirase. **Saquinavir/ritonavir:** Взаимодействието между Invirase/ritonavir и сок от грейпфрут не е оценявано.

Капсули с чесън: Saquinavir: Едновременното приложение на капсули с чесън (доза, приблизително еквивалентна на 4 г чесън дневно) и saquinavir (Fortovase) 1200 mg три пъти дневно на девет здрави доброволци е довело до намаляване на AUC на saquinavir с 51% и намаление на средните минимални нива с 49% 8 часа след приложението. Средните нива на  $C_{max}$  на saquinavir са се понижали с 54%. Следователно пациенти, лекувани със saquinavir, не трябва да приемат капсули с чесън поради риска от намаление на плазмените концентрации и загуба на вирусологичния отговор и възможна резистентност към една или повече съставки на схемата на антиретровирусното лечение. **Saquinavir/ritonavir:** Взаимодействието между Invirase/ritonavir и капсулите с чесън не е оценявано.

Жълт кантарион (*Hypericum perforatum*): Saquinavir: плазмените нива на saquinavir може да се намалят при едновременно приложение с билковия продукт жълт кантарион (*Hypericum perforatum*). Това се дължи на индуциране на лекарство-метаболизиращи ензими и/или транспортни протеини от жълтия кантарион. Билкови продукти, съдържащи жълт кантарион, не трябва да се прилагат едновременно с Invirase. Ако пациентът вече приема жълт кантарион, той трябва да се преустанови, да се проверят вирусните нива и по възможност нивата на saquinavir. Нивата на saquinavir може да се повишат след спирането на жълтия кантарион и може да се наложи да се коригира дозата на saquinavir. Индуциращият ефект на жълтия кантарион може да персистира в продължение на най-малко 2 седмици след спирането на лечението. **Saquinavir/ritonavir:** Взаимодействието между Invirase/ritonavir и жълт кантарион не е оценявано.

#### Други възможни взаимодействия

##### *Лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4*

Въпреки че не са проведени специфични изпитвания, едновременното приложение на Invirase/ritonavir с лекарствени продукти, които се метаболизират предимно чрез системата CYP3A4 (напр. dapsone, disopyramide, quinine, fentanyl и alfentanyl), може да доведе до повишаване на плазмените им концентрации. Поради това тези комбинации трябва да се прилагат внимателно.

##### *Лекарствени продукти, които са субстрати на P-гликопротеин*

Едновременното приложение на Invirase/ritonavir с лекарствени продукти, които са субстрати на P-гликопротеин (P-gp) (напр. digoxin), може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на тези лекарствени продукти, поради което се препоръчва мониториране за токсичност.

*Лекарствени продукти, които намаляват времето за преминаване през стомашно-чревния тракт*



Не е известно доколко лекарствените продукти, които скъсяват времето за преминаване през стомашно-чревния тракт (напр. metoclopramide), могат да причинят понижаване на плазмените концентрации на saquinavir.

#### 4.6. Бременност и кърмене

**Бременност:** Проучванията с експериментални животни не показват данни за пряк или косвен увреждащ ефект на лекарственото вещество върху развитието на ембриона или плода, протичането на бременността, пери- и постнаталното развитие. Клиничният опит с бременни жени е ограничен. Вродени малформации, дефекти при раждане и други увреждания (без вродени малформации) са наблюдавани рядко при бременни жени, които са получавали saquinavir в комбинация с други антиретровирусни средства. Независимо от това, за момента наличните данни са недостатъчни и не свидетелстват за специфични рискове за нероденото дете. Saquinavir трябва да бъде прилаган при бременни жени само, ако ползата за майката оправдава възможния риск за плода (виж раздел 5.3.).

**Кърмене:** Няма проучвания върху лабораторни животни или хора върху отделянето на saquinavir в кърмата. Потенциала за нежелани реакции към saquinavir при кърмени бебета не може да се определи и затова кърменето трябва да бъде прекратено, преди приемане на saquinavir. Препоръчва се жени, заразени с HIV, да не кърмят децата си при никакви обстоятелства, за да се избегне предаването на HIV.

#### 4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Не е известно дали saquinavir може да повлияе способността за шофиране или работа с машини.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

**Нежелани лекарствени реакции от клиничните изпитвания с Invirase без подсилване**

Най-често съобщаваните нежелани реакции при пациенти, получавали монотерапия с Invirase 600 мг три пъти дневно (под формата на Invirase 200 mg твърди капсули) по време на клиничните изпитвания (без токсичните явления, за които се знае, че са свързани с прилагането на zidovudine и/или zalcitabine при комбинирано лечение), са били диария, коремен дискомфорт и гадене.

Изброените по-долу нежелани реакции са наблюдавани по време на пилотно проучване (n=327), включващо и лечение със saquinavir като самостоятелно прилагано лекарствено средство (600 мг три пъти дневно). Нежеланите реакции (леки, умерени и тежки) с честота > 2%, преценени от изследователите като най-слабо свързани със saquinavir, са обобщени в Таблица 1:

Таблица 1: Честота на нежеланите ефекти по време на клиничните изпитвания, които се считат най-слабо свързани с лечението с Invirase - леки, умерени и тежки по интензитет, възникнали при повече от 2% от пациентите.  
(Много чести  $\geq 10\%$ , чести  $\geq 1\%$  и  $< 10\%$ ).



| Телесна система   | Нежелана реакция  |
|---|---|
| <b>Честота на реакция</b>   |   |
| <i>Нарушения на нервната система</i>                              |   |
| Чести   | Главоболие, периферна невропатия, изтръпване на крайниците, замайване                     |
| <i>Стомашно-чревни нарушения</i>                                  |   |
| Много чести   | диария, гадене  |
| Чести   | улцерации на букалната лигавица, коремен дискомфорт, повръщане, коремна болка, метеоризъм |
| <i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>                     |   |
| Чести   | обрив, сърбеж   |
| <i>Мускулно-скелетни, съединително-тъканни и костни нарушения</i> |   |
| Чести   | болка   |
| <i>Общи нарушения и състояния на мястото на приложение</i>        |   |
| Чести   | умора, астения, фебрилитет  |

Invirase не променя и не добавя нищо към профила на токсичност на zalcitabine и/или zidovudine, когато се прилага в комбинация.

Сериозни нежелани реакции, които са възможно най-малко свързани с Invirase, наблюдавани при клиничните изпитвания, където Invirase е използван като единствен протеазен инхибитор

Сериозните нежелани реакции, които са възможно най-малко свързани с употребата на saquinavir, съобщавани по време на клиничните изпитвания, с честота под 2% и неспоменати по-горе, са изброени по-долу. Тези нежелани реакции са част от база данни, включваща над 6000 пациенти, като повече от 100 от тях са провеждали лечение със saquinavir в продължение на над 2 години. Пациентите са били лекувани със saquinavir като монотерапия или в комбинация с широка гама от други антиретровирусни лекарствени средства (нуклеозидни аналози, нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза и протеазни инхибитори).

Объркване, атаксия и слабост, остра миелобластна левкемия, хемолитична анемия, суицидни опити, синдром на Stevens-Johnson, тежка кожна реакция, свързана с повишени стойности на чернодробните функционални тестове, тромбоцитопения и вътречерепен кръвоизлив, обостряне на хронично чернодробно заболяване с повишаване стойностите на функционалните чернодробни тестове от 4 степен, иктер, асцит, лекарствена треска, булозни кожни обриви и полиартрит, нефролитиаза, панкреатит, чревна обструкция, портална хипертония и периферна вазоконстрикция.

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните изпитвания с Fortovase, са представени за пълнота.

**Нежелани лекарствени реакции по време на клиничните изпитвания с Fortovase (saquinavir меки капсули) без подсилване**

Безопасността на Fortovase е проучена при повече от 500 пациенти, които са получавали лекарствения продукт самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни средства. Повечето от нежеланите реакции са били слабо изразени. Най-често



наблюдаваните нежелани реакции при пациенти, провеждащи лечение с Fortovase, са били диария, гадене, коремен дискомфорт и диспепсия.

Клиничните нежелани реакции, поне умерени по тежест, които са възникнали при  $\geq 2\%$  от пациентите по време на едно отворено проучване на безопасността (NV15182) и в едно двойно сляпо клинично изпитване (NV15355), сравняващо Fortovase и Invirase, са обобщени в Таблица 2.

Таблица 2: Честота на нежеланите ефекти\* с поне умерена тежест по време на клиничните изпитвания, които се считат свързани с лечението с Fortovase, възникнали при  $\geq 2\%$  от пациентите.

(Много чести  $\geq 10\%$ , чести  $\geq 1\%$  и  $< 10\%$ ).

| Телесна система<br>Честота на реакция                                      | Нежелана реакция  |
|--|---|
| <i>Психични нарушения</i><br>Чести   | депресия, безсъние, тревожност, нарушения на либидото   |
| <i>Нарушения на нервната система</i><br>Чести                              | Главоболие  |
| <i>Стомашно-чревни нарушения</i><br>Много чести<br>Чести                   | диария, гадене<br>коремен дискомфорт, диспепсия, метеоризъм,<br>повръщане, коремна болка, запек |
| <i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i><br>Чести                     | брадавици   |
| <i>Мускулно-скелетни, съединително-тъканни и костни нарушения</i><br>Чести | болка   |
| <i>Общи нарушения и състояния на мястото на приложение</i><br>Чести        | умора, намаление на апетита, болка в гърдите  |
| <i>Сетивни нарушения</i><br>Чести  | промяна на вкуса  |

\* Включват нежелани събития поне възможно свързани с изследваното лекарство или с неизвестен интензитет и/или връзка с лечението (съответстващи на АСТГ Степен 3 и 4).

Нежелани лекарствени реакции, поне възможно свързани с лечението, съобщени по време на клиничните изпитвания, при които Fortovase е прилаган като единствен протеазен инхибитор

Сериозните нежелани реакции, поне възможно свързани с приложението на Fortovase, наблюдавани при клиничните изпитвания с честота под 2% са:  
нефролитиаза, панкреатит, тромбоцитопения, еритема, дехидратация, оригване, раздуване на корема.

Fortovase не променя вида, честотата и тежестта на известните основни токсични ефекти, свързани с нуклеозидните аналози. За изчерпателност по отношение препоръките за корекция на дозата и свързаните с лекарствата нежелани реакции на други лекарствени продукти, използвани в комбинацията, лекарите трябва да направят справка в кратката характеристика на продукта на всеки от тези продукти.





### **Нежелани лекарствени реакции по време на клиничните изпитвания с Fortovase с подсилване**

Безопасността на Fortovase (1000 мг два пъти дневно) при приложение в комбинация с ritoonavir (100 мг два пъти дневно) в продължение на най-малко 48 седмици е проучена при 148 пациенти. Най-често наблюдаваните нежелани реакции при пациенти, получавали тази подсилена схема на лечение с протеазен инхибитор като част от антиретровирусната им терапия, са били гадене, диария, умора, повръщане, метеоризъм и коремна болка.

Нежеланите реакции с тежест степен 3 и 4, които са били считани за поне възможно свързани с употребата на Fortovase, или които са били с неизвестна причинно-следствена връзка или тежест, възникнали с честота най-малко 2% по време на пилотното проучване (n=148), са били гадене (4.1%), повръщане (2%), анемия (2%) и умора (2%).

### **Лабораторни отклонения при приложение на Invirase**

Най-често съобщаваните лабораторни отклонения, наблюдавани при лечение със схеми, включващи saquinavir (като единствен протеазен инхибитор или в комбинация с ниски дози ritoonavir) по време на клиничните изпитвания, са били: изолирано повишаване на СРК, понижаване на глюкозата, повишаване на глюкозата, повишени стойности на трансаминазите и неутропения.

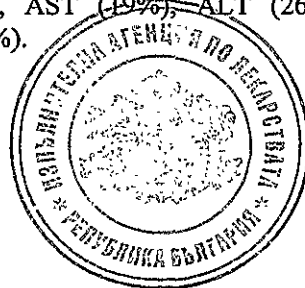
### **Лабораторни отклонения при приложение на Fortovase**

Изразени клинично-лабораторни отклонения (промяна от степен 0 до степен 3 или 4, или промяна от степен 1 до степен 4), наблюдавани при повече от 2% от пациентите, лекувани с 1200 mg три пъти дневно, при отворено проучване на безопасността, включват понижена глюкоза (6.4%), повишена СРК (7.8%), повишена гама глутамилтрансфераза (5.7%), повишена ALT (5.7%), повишена AST (4.1%), повишени стойности на калий (2.7%) и неутропения (2.9%).

След лечение със схеми, съдържащи Fortovase (saquinavir) като единствен протеазен инхибитор, са наблюдавани и следните допълнителни изразени клинично-лабораторни отклонения: калций (нисък/висок), фосфат (нисък), билирубин (висок), амилаза (висока), калий (нисък), натрий (нисък/висок), хемоглобин (нисък), тромбоцити (ниски), алкална фосфатаза (висока), глюкоза (висока), триглицериди (високи).

При изпитването за безопасност през период на проучване от 48 седмици са били наблюдавани отклонения в ALT и AST по-високи или равни на степен 1 с честота от 27-33%. От тях 46% са еднократни абнормни стойности. Само 3-4% от пациентите са имали отклонения в трансаминазите с по-висока или равна на 3 степен, а пациентите, които е трябвало да прекратят участието си в изпитването поради повишаване стойностите на чернодробните функционални тестове, са били под 0.5%.

Изразени лабораторни отклонения (степен 1-4), които са били наблюдавани при лечение с Fortovase в комбинация с ritoonavir (на 48 седмица), са включвали ниски нива на хемоглобин (4%), бели кръвни клетки (3%), тромбоцити (11%) и лимфоцити (5%), високи нива на амилаза (2%), креатинин (2%), билирубин (7%), AST (19%), ALT (26%), холестерол (27%), LDL-холестерол (62%) и триглицериди (32%).



## Постмаркетингов опит с Invirase и Fortovase

Сериозни и не толкова сериозни нежелани реакции от постмаркетингови спонтанни доклади (където Fortovase и Invirase са били прилагани като единствен протеазен инхибитор или в комбинация с ritonavir), които не са споменати по-горе в раздел 4.8., за които не може да се изключи причинно-следствена връзка със saquinavir, са обобщени по-долу (редки  $\geq 0.01\%$  и  $<0.1\%$ , много редки  $< 0.01\%$ ):

- Инфекции и опаразитяване: хепатит (рядко).
- Нарушения на имунната система: алергични реакции (много рядко)
- Нарушения на нервната система: сънливост (много рядко), гърчове (рядко)
- Бъбречни и пикочни нарушения: абнормна бъбречна функция (много рядко)
- Метаболизъм и хранителни нарушения:
  - захарен диабет или хипергликемия, понякога свързана с кетоацидоза (рядко) (виж раздел 4.4.)
  - Липодистрофия: Комбинираното антиретровирусно лечение е било свързано с преразпределение на телесните мазнини (липодистрофия) при пациенти с HIV, включително загуба на периферна и лицева подкожна мазнина, повишено натрупване на интраабдоминална и висцерална мастна тъкан, хипертрофия на гърдите и натрупване на мазнина в дорзоцервикалната област (бизонска гърбица). (рядко)
  - Комбинираната антиретровирусна терапия е била свързана с метаболитни отклонения като хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия, инсулинова резистентност, хипергликемия и хиперлактатемия (много рядко; виж раздел 4.4.).
- Съдови нарушения: Има съобщения за повишена честота на кървене, включително спонтанни кожни хематоми и хемартроза, при хемофилици тип А и В, лекувани с протеазни инхибитори (рядко) (виж раздел 4.4.).
- Мускулно-скелетни, съединително-тъканни и костни нарушения: Съобщава се за повишаване на СРК, миалгия, миозит и рядко за рабдомиолиза при лечение с протеазни инхибитори, особено в комбинация с нуклеозидни аналози (рядко).
- При пациенти с HIV с тежък имуен дефицит при започване на комбинираната антиретровирусна терапия (КАРТ) може да възникне възпалителна реакция или остатъчни опортюнистични инфекции (виж раздел 4.4.).

### 4.9. Предозиране

Има две съобщения за пациенти, предозирали Invirase. Един пациент е надвишил препоръчаната дневна доза saquinavir и е приел 8000 mg наведнъж. До два часа след приемането на свръхдозата на пациента е било приложено лечение с провокирано повръщане. При пациента не са наблюдавани никакви последствия. Вторият пациент е приел 2.4 g Invirase в комбинация с 600 mg ritonavir. Появила се е болка в гърлото, която е продължила 6 часа и след това е отзвучала. Едно малко изпитване с научна цел с перорално прилагане на saquinavir в доза 3600 mg дневно не е показало данни за засилена токсичност през първите 16 седмици от лечението.



Има съобщения за два случая на предозиране на Fortovase (1 случай с неустановено количество Fortovase и друг случай с 3.6 до 4.0 g, приети наведнъж). И при двата случая не се съобщава за нежелани реакции.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусно средство, АТС код J05AE01.

**Механизъм на действие:** HIV протеазата разцепва специфично вирусните прекурсорни протеини, когато вирионите напускат заразените клетки, което представлява основен етап в окончателното формиране на инфекциозни вирусни частици. Тези вирусни прекурсорни протеини съдържат специфично място за разцепване, което се разпознава само от HIV и тясно свързаните с вируса протеази. Saquinavir представлява миметик на такова място на разцепване и се свързва тясно с активните участъци на HIV-1 и HIV-2 протеазата, действайки като обратим и селективен инхибитор. Saquinavir има приблизително 50000 пъти по-висок афинитет към HIV протеазите отколкото към човешките протеази. При изследвания *in vitro* saquinavir блокира образуването на инфекциозни вируси, а по този начин и разпространението на инфекцията в незасегнати клетки.

**Антивирусна активност *in vitro*:** За разлика от нуклеозидните аналози (zidovudine и др.), saquinavir действа директно върху вирусния таргетен ензим. Не се налага метаболитно активиране. Това разпростира потенциалната ефективност на лекарството върху клетките в покой. В наномоларни концентрации saquinavir е активен върху лимфобластоидни и моноцитни клетъчни линии и върху първични култури на лимфоцити и моноцити, заразени с лабораторни щамове на клинично изолирани HIV-1. Опитите върху клетъчни култури показват, че saquinavir в двойна и тройна комбинация с различни инхибитори на обратната транскриптаза (включително zidovudine, zalcitabine, didanosine, lamivudine, stavudine и nevirapine) предизвиква адитивен до синергичен противовирусен ефект срещу HIV-1, без това да увеличава цитотоксичността и има категорично синергичен ефект в двойна комбинация с lopinavir.

**Фармакодинамични ефекти:** Ефектите на saquinavir в комбинация със zalcitabine и zidovudine върху биологични маркери (брой CD4 клетки и плазмена РНК) са проучени при заразени с HIV-1 пациенти.

### Клинични изпитвания с Invirase (saquinavir mesylate)

При едно от проучванията (NV14256) върху предварително лекувани със zidovudine пациенти ( $CD4 \geq 50 \leq 300$  клетки/ $mm^3$ ) е установено, че комбинацията Invirase плюс zalcitabine, в сравнение с монотерапия със zalcitabine, удължава периода до първите прояви на характерно за СПИН заболяване или смърт. При това изпитване комбинираното лечение намалява риска от развитие на характерно за СПИН заболяване или смърт с 53%. По отношение само на смъртен изход комбинирането на Invirase със zalcitabine намалява риска със 72%. Това отговаря на понижаване на честотата на характерно за СПИН заболяване или смърт от 29.4% на 16.0% за 18-месечен период. Аналогично по отношение само на смъртния изход честотата е била намалена от 8.6% на 4.1% за наблюдавания 18-



месечен период. В трите групи на лечение средната продължителност на лечение е била 11 до 13 месеца при среден период на проследяване 17 месеца.

В това проучване изходното ниво на средния брой CD4 клетки във всички терапевтични групи е било 156 до 176 клетки/mm<sup>3</sup>. Средната промяна от изходната стойност за 16 седмици (средно DAVG16) за saquinavir плюс zalcitabine е била +26 клетки/mm<sup>3</sup> за броя CD4 клетки и -0.6 log<sub>10</sub> РНК копия/ml плазма за вирусно натоварване. Максималното средно повишение на броя CD4 клетки е било 47 клетки/mm<sup>3</sup> на седмица 16. Максималното средно намаление на вирусното натоварване е било 0.7 log<sub>10</sub> РНК копия/ml на седмица 12.

SV14604 е рандомизирано, многоцентрово, двойно-сляпо паралелно клинично изпитване фаза III на zidovudine + zalcitabine в сравнение със saquinavir + zidovudine и saquinavir + zidovudine + zalcitabine, при нелекувани или минимално лекувани, заразени с HIV пациенти. Четвърта група е лекувана само със zidovudine, но монотерапията е преждевременно прекратена и пациентите, провеждащи първоначално монотерапия със zidovudine, са преминали към комбинирано лечение saquinavir + zidovudine + zalcitabine, формирайки група на “късна” тройна схема на лечение.

Общо 3485 patients са били лекувани и проследени и данните от тях са обработени (популация с намерение за лечение). Средната изходна стойност на CD4 при трите групи е била 199-204 клетки/mm<sup>3</sup>, а средната изходна стойност за HIV РНК е била 5.0-5.1 log<sub>10</sub> копия/ml. Средната продължителност на лечението по време на изпитването е била приблизително 14 месеца и средната продължителност на проследяване за наличие на СПИН-определящи събития и летален изход е била приблизително 17 месеца.

Прогресирането до първото СПИН-определящо събитие или смъртен изход е било значимо намалено при пациентите, лекувани със saquinavir + zidovudine + zalcitabine, със 76 първи събития на СПИН/летален изход в сравнение със 142 събития при групата, провеждаща лечение със zidovudine + zalcitabine (p = 0.0001). Сравнението на провеждащите от началото на изпитването лечение с комбинация saquinavir + zidovudine + zalcitabine и групата, провеждаща “късно” лечение с тройната комбинация, показва предимство на началното тройно лечение със 76 свързани със СПИН събития или смърт в първата група срещу 116 в групата с начална монотерапия със zidovudine - “късна” тройна схема на лечение (p = 0.0001).

Пациентите, получаващи тройна комбинация са били с по-изразено повишение на броя CD4 клетки, средно 71 клетки/mm<sup>3</sup> увеличение над изходната стойност, в сравнение с 40 клетки/mm<sup>3</sup> средно увеличение при прилаганите двойна комбинация zidovudine + zalcitabine. Аналогично, намалението на HIV РНК е било по-изразено при тройната схема на лечение с -1.5 log<sub>10</sub> копия/ml средна промяна от изходното ниво в сравнение с -1.1 log<sub>10</sub> копия/ml средна промяна при комбинация zidovudine + zalcitabine. И при двата показателя (CD4 и HIV РНК) сравнението след 48 седмици между тройната схема и двойната схема на лечение zidovudine + zalcitabine показва статистическа значимост (p = 0.0001).

#### **Клинично изпитване с Fortovase (saquinavir) и Invirase (saquinavir mesylate)**

Проучване NV15355 е отворено, рандомизирано, паралелно клинично изпитване за сравнение на Fortovase (n=90) и Invirase (n=81) в комбинация с два нуклеозидни инхибитора на обратната транскриптаза по избор при пациенти, нелекувани дотогава. Средната изходна стойност на CD4 е била 429 клетки/mm<sup>3</sup>, а средната изходна стойност за плазмената HIV РНК е била 4.8 log<sub>10</sub> копия/ml. След 16 седмици лечение/е наблюдавано



средно потискане на вирусното натоварване с  $-2.0 \log_{10}$  копия/ml при лекуваните с Fortovase в сравнение с  $-1.6 \log_{10}$  копия/ml при лекуваните с Invirase. Размерът на редукция на вирусния товар е бил ограничен от чувствителността на прилагания метод, особено при лекуваните с Fortovase, където 80% от пациентите са имали вирусен товар под границата на количествено определяне ( $< 400$  копия/ml) на 16 седмица в сравнение с 43% от пациентите, лекувани с Invirase ( $p = 0.001$ ). На 16 седмица CD4 клетките са се повишили съответно за Fortovase и Invirase с 97 и 115 клетки/ml<sup>3</sup>.

#### Клинични изпитвания с Fortovase (saquinavir)

В проучването MaxCmin 1 безопасността и ефективността на Fortovase/ritonavir 1000/100 мг два пъти дневно плюс 2 НИОТ/ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ) са били сравнявани с indinavir/ritonavir 800/100 мг два пъти дневно плюс 2 НИОТ/ННИОТ при повече от 300 индивида (нелекувани и лекувани дотогава с протеазен инхибитор). Средната изходна стойност на CD4 е била 272 клетки/mm<sup>3</sup>, а средната изходна стойност за плазмената HIV РНК е била  $4.0 \log_{10}$  копия/ml в групата със saquinavir/ritonavir. Средната изходна стойност на CD4 е била 280 клетки/mm<sup>3</sup>, а средната изходна стойност на плазмената HIV РНК е била  $3.9 \log_{10}$  копия/ml в групата с indinavir/ritonavir. На седмица 48 средното повишение на броя на CD4 клетките е било 85 и 73 клетки/mm<sup>3</sup> съответно за групите със saquinavir и indinavir. При анализа на намерението за лечение (преминаване към друго лечение = неуспех) на седмица 48 процентът на пациентите в групата със saquinavir с вирусно натоварване под границата на измерване ( $< 400$  копия/ml) е бил 69% ( $n=102$ ) в сравнение с 53% ( $n=84$ ) в групата с indinavir. Комбинацията от saquinavir и ritonavir е показала по-добра вирусологична активност в сравнение с групата с indinavir и ritonavir, когато смяната на определеното лечение е била считана за вирусологичен неуспех. Това би трябвало да се очаква, тъй като по-голям процент индивиди от групата с indinavir/ritonavir (40%) в сравнение с групата със saquinavir/ritonavir (27%;  $p=0.01$ ) са сменили определеното им чрез рандомизиране лечение. Освен това пациентите, рандомизирани за лечение с indinavir/ritonavir, са имали повишен риск от ограничаващи лечението нежелани събития и нежелани събития степен 3 и/или 4 (41% в групата с indinavir/ritonavir срещу 24% в групата със saquinavir/ritonavir;  $p = 0.002$ ).

В проучването MaxCmin 2 безопасността и ефективността на Fortovase/ritonavir 1000/100 мг два пъти дневно плюс 2 НИОТ/ННИОТ са били сравнявани с lopinavir/ritonavir 400/100 мг два пъти дневно плюс 2 НИОТ/ННИОТ при 324 индивида (нелекувани и лекувани дотогава с протеазен инхибитор). Средната изходна стойност на CD4 и средната изходна стойност на плазмената HIV РНК са били 241 клетки/mm<sup>3</sup> и  $4.4 \log_{10}$  копия/ml в групата със saquinavir/ritonavir и 239 клетки/mm<sup>3</sup> и  $4.6 \log_{10}$  копия/ml в групата със lopinavir/ritonavir съответно. Никой от индивидите в групата с lopinavir/ritonavir не е бил лекуван с lopinavir преди рандомизирането, докато 16 лица от групата със saquinavir/ritonavir са били експонирани на saquinavir преди това.

При анализа на първичната ефективност, честотата на вирусологичен неуспех, включващ всички лица, които са приели поне една доза от изпитваното лекарство (ITT/експонирана популация), са били наблюдавани 29 случая на неуспех в групата с lopinavir/ritonavir и 53 случая на неуспех в групата със saquinavir/ritonavir (коэффициент на риск: 0.5; 95% CI 0.3 – 0.8). На седмица 48 процентът на пациентите с HIV РНК под границата на измерване ( $< 50$  копия/ml) е бил 53% ( $n=161$ ) в групата със saquinavir в сравнение с 60% ( $n=163$ ) в групата с lopinavir при анализа на намерението за лечение (преминаване към друго лечение = неуспех) и 74% ( $n=114$ ) в групата със saquinavir срещу 70% ( $n=141$ ) в групата с lopinavir



при on-treatment анализа ( $p = ns$  за двете сравнения). Комбинацията от saquinavir и ritonavir е показала сравнима вирусологична активност с групата с lopinavir и ritonavir, когато смяната на определеното лечение е била считана за вирусологичен неуспех. На седмица 48 в двете групи е бил наблюдаван подобен имунологичен отговор със средно повишение на броя на CD4 клетките от 106 клетки/mm<sup>3</sup> в групата с lopinavir/ritonavir и 110 клетки/mm<sup>3</sup> в групата със saquinavir/ritonavir. Повече лица от групата със saquinavir/ritonavir (30%) отколкото в групата с lopinavir/ritonavir (14%) са преустановили преждевременно определеното им лечение ( $p = 0.001$ ). Основните причини за преустановяване на лечението са били нелетални нежелани събития и избор на индивид. Не е наблюдавана разлика между двете групи в честотата на нежелани събития от степен 3 и/или 4.

### **Потенциал за развитие на резистентност и кръстосана резистентност към saquinavir:**

**Резистентност:** Целта на антиретровирусната терапия е да подтисне вирусната репликация до под границата на количествено определение. Непълното вирусно подтискане може да доведе до развитие на лекарствена резистентност към един или повече компоненти на схемата. Лекарствената резистентност се измерва с промените във вирусната чувствителност към лекарството в култура (= “фенотипна резистентност”) или в последователността на протеазните аминокиселини (= “генотипна резистентност”).

В резистентни изолати след лечение са намерени две първични мутации на вирусната протеаза (L90M и G48V, като първата преобладава, а комбинацията е рядка дори и при монотерапия със saquinavir). Мутациите G48V и L90M предизвикват слабо (обикновено под 10 пъти) намаление на чувствителността към saquinavir. В едно проучване 24 клинични изолати, съдържащи G48V и/или L90M, след лечение с Invirase, използван като единствен протеазен инхибитор, са показали средно геометрично намаление на чувствителността (увеличение на IC<sub>50</sub>) 7.3 пъти по отношение на изходния вирус (граница от 1.2 до 97 пъти). В друго проучване 32 пациенти, нелекувани дотогава със saquinavir, от които 26 са били резистентни на ritonavir и/или indinavir, са били лекувани с Invirase 1000 мг в комбинация с ritonavir 100 мг два пъти дневно, efavirenz и нуклеозидни аналози. В началото 19/32 са били чувствителни към saquinavir. Нива на HIV РНК под 50 копия/мл са били постигнати на седмица 24 при 58% от пациентите, носители на чувствителни към saquinavir вируси, и при 25% от болните, носители на вирус с намалена (повече от 10 пъти) чувствителност към saquinavir.

Вторични мутации (напр. L101/V, K20R, M36I/L, A71T, V82X) може да придружават или да предшестват мутациите на първична резистентност и да предизвикат по-голямо намаление на чувствителността към saquinavir.

Общата честота на протеазна генотипна резистентност към saquinavir, наблюдавана при кохорта от 51 пациенти, нелекувани дотогава с антиретровирусни средства, след средно 46 седмици (граница от 15 до 50 седмици) лечение с Fortovase 1200 мг три пъти дневно в комбинация с 2 НИОТ, е била 4%.

**Кръстосана резистентност:** Мутациите, определящи резистентността, селектирани от едно лекарство, по принцип може да доведат до намалена чувствителност към други лекарства, особено към лекарства от същия клас. Когато това се случи, то се нарича кръстосана резистентност.



Кръстосаната резистентност може да доведе до отслабен вирусологичен отговор към медикаментозното лечение. Прилагането на данните от изпитванията за фенотипна и/или генотипна резистентност след непълно вирусно подтискане или вирусологичен неуспех може да подобри отговора към последващото лечение.

*Кръстосана резистентност между saquinavir и инхибитори на обратната транскриптаза:* Възникването на кръстосана резистентност между saquinavir и инхибитори на обратната транскриптаза е малко вероятно поради различните ензимни мишени. HIV изолатите, резистентни на zidovudine, са чувствителни към saquinavir и обратно, HIV изолати, резистентни на saquinavir, са чувствителни към zidovudine.

*Кръстосана резистентност към други протеазни инхибитори:* При изследване на вирусни изолати от четири клинични изпитвания с Invirase като единствен протеазен инхибитор 22 вирусни изолата са идентифицирани като резистентни на saquinavir след лечение в продължение на 24-147 седмици. Изпитвана е чувствителността на всеки изолат към indinavir, ritonavir, nelfinavir и amprenavir. От тях 6/22 не са показали кръстосана резистентност с останалите инхибитори, а 4/22 са били с широко проявена кръстосана резистентност. Останалите 12/22 са запазили активност срещу поне един от другите протеазни инхибитори.

Кръстосаната резистентност към lopinavir все още не е изследвана върху клинични изолати, но лабораторни щамове със субституция в остатъците 10, 84 и 90 или 10, 48, 82 и 90 не са показали значимо намаление на чувствителността към lopinavir.

*Кръстосана резистентност от други протеазни инхибитори:* Индивиди с високо ниво на резистентност към други протеазни инхибитори не показват непременно кръстосана резистентност към saquinavir. Изследването на молекулярни клонове, съдържащи мутации, свързани с резистентност към ritonavir, nelfinavir или amprenavir, са показали значителна резистентност към тези отделни протеазни инхибитори, но не във всички случаи към saquinavir. В едно клинично проучване върху индивиди, предварително лекувани с indinavir или ritonavir, в началото 81% са показали намалена чувствителност към indinavir и 59% към ritonavir. От тях в началото 40% са показали намалена (над 10 пъти) чувствителност към saquinavir. След 24 седмици на лечение с Invirase 1000 мг в комбинация с ritonavir 100 мг два пъти дневно, efavirenz и нуклеозидни аналози средното намаление на плазмената HIV RNA е било  $0.9 \log_{10}$  копия/мл при пациентите с фенотипна резистентност към saquinavir срещу  $1.52 \log_{10}$  копия/мл при болните без резистентност ( $p=0.03$ ). Средният брой на мутации, обуславящи резистентността, в протеазния ген на индивидите с фенотипна резистентност към saquinavir е бил 5.5 (граница 4-8), и 3 (граница 0-6) при болните, чувствителни към saquinavir ( $p=0.0003$ ). Екстензивно лечение с протеазни инхибитори на болни след неуспех обаче може да доведе до широка кръстосана резистентност в един сложен, динамичен процес.

*Хиперчувствителност към мутантен вирус:* Някои вирусни изолати с намалена чувствителност към други протеазни инхибитори може да засилят чувствителността (хиперчувствителност) към инхибиране със saquinavir, напр. вирусите, съдържащи D30N субституция след терапия с nelfinavir, и вируси, носители на сложни субституции, включващи 150V. Много вируси със субституция в остатък 82, обикновено селектирани при лечение с indinavir или ritonavir, запазват или показват повишена чувствителност към saquinavir. Клиничното значение на хиперчувствителността към saquinavir не е установено.



## 5.2. Фармакокинетични свойства

**Резорбция и бионаличност при възрастни и влияние на храната:** При здрави доброволци степента на резорбция (според AUC кривата) след 600 mg перорално приложен saquinavir е нарастнала от 24 ng.h/ml (CV 33%) на гладно до 161 ng.h/ml (CV 35%) при приемане на saquinavir след обилна закуска (48 g протеини, 60 g въглехидрати, 57 g мазнини; 1006 kcal).

Наличието на храна е довело и до удължаване на времето за достигане на максималната концентрация от 2.4 часа на 3.8 часа и до чувствително повишаване на средната максимална плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) от 3.0 ng/ml на 35.5 ng/ml. Доказано е, че ефектът на храната продължава до 2 часа. Поради това Invirase трябва да се приема до два часа след хранене.

При 8 здрави доброволци, получили еднократна доза от 600 mg Invirase (3 x 200 mg твърди капсули) след обилна закуска, средната стойност на абсолютната бионаличност е била 4% (CV 73%, диапазон: 1% до 9%). Предполага се, че ниската бионаличност се дължи на комбинацията от непълна резорбция и усилено метаболизиране при първо преминаване през черния дроб. Доказано е, че значението на стомашното pH за чувствителното повишаване на бионаличността при приемане на лекарството с храна, е незначително.

След прилагане на многократни перорални дози (25-600 mg три пъти дневно) заедно с храна, нарастването на експозицията (50 пъти) е по-голямо от пряко пропорционалното повишаване на дозата (24 пъти). При многократно дозиране (600 mg три пъти дневно под формата на Invirase 200 mg твърди капсули) при заразени с HIV пациенти (n=29), площта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) в равновесно състояние е била 2.5 пъти (95 % CI 1.6 до 3.8) по-висока от наблюдаваната след единична доза.

При едно проучване, заразени с HIV пациенти са получавали 600 mg saquinavir три пъти дневно след нахранване или обилна закуска. Стойностите на AUC и на максималната плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) са били около два пъти по-високи от наблюдаваните при здрави доброволци, получавали лекарството по същата схема на лечение.

При HIV инфектирани пациенти Invirase или Fortovase в комбинация с ritonavir в дози 1000/100 mg два пъти дневно са осигурили системна експозиция на saquinavir за 24 часа, подобна или по-голяма от тази, постигната с Fortovase 1200 mg три пъти дневно (виж Таблица 3). Фармакокинетиката на saquinavir е стабилна при продължително лечение. Проучванията със saquinavir в комбинация с ritonavir са провеждани само при нахранване. Няма данни, че приемът на ritonavir засилва saquinavir на гладно.

Таблица 3: Средни (%CV) стойности на AUC,  $C_{max}$  и  $C_{min}$  на saquinavir при пациенти след многократно приемане на Invirase, Fortovase, Invirase/ritonavir и Fortovase/ritonavir





| Лечение  | N  | AUC <sub>τ</sub><br>ng.h/ml   | AUC <sub>0-24</sub><br>ng.h/ml | C <sub>max</sub><br>(ng/ml) | C <sub>min</sub><br>(ng/ml) |
|--|----|-------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Invirase (твърди капсули) 600 мг<br>3 пъти дневно  | 10 | 866 (62)                      | 2 598                          | 197 (75)                    | 75 (82)                     |
| Fortovase (меки капсули) 1200 мг<br>три пъти дневно  | 31 | 7249 (85)                     | 21 747                         | 2181 (74)                   | 216 (84)                    |
| Fortovase (меки капсули) 1000 мг 2<br>пъти дневно плюс<br>ritonavir 100 мг 2<br>пъти дневно* | 24 | 19 085<br>(13 943-<br>26 124) | 38 170                         | 3344<br>(2478 –<br>4513)    | 433 (301-<br>622)           |
| Invirase (твърди капсули) 1000 мг<br>2 x дневно плюс<br>ritonavir 100 мг два<br>пъти дневно* | 24 | 14 607<br>(10 218-<br>20 882) | 29 214                         | 2623<br>(1894-3631)         | 371 (245-<br>561)           |

τ = интервал на дозиране, т.е. 8 часа при приложение три пъти дневно и 12 часа при приложение два пъти дневно

C<sub>min</sub> = наблюдаваната плазмена концентрация в края на интервала на дозиране.

\*резултатите са средни (95% CI)

Биеквивалентността на Invirase 500 mg филмирани таблетки (ФТ) и Invirase 200 mg твърди капсули (ТК) е доказана при 94 здрави доброволци (мъже и жени), които са получавали 1000 mg (2 x 500 mg) Invirase ФТ или (5 x 200 mg) Invirase ТК след нахранване в комбинация със 100 mg ritonavir два пъти дневно. Изчислени са средни коефициенти на експозиция 1.10 за AUC<sub>0-∞</sub> и 1.19 за C<sub>max</sub> на saquinavir със съответно 90% интервал на доверителност от 1.04-1.16 и 1.14-1.25.

Ефективната медикаментозна терапия на нелекувани пациенти се свързва с C<sub>min</sub> приблизително 50 ng/ml и AUC<sub>0-24</sub> около 20 000 ng.h/ml. Ефективната терапия на лекувани пациенти се свързва с C<sub>min</sub> приблизително 100 ng/ml и AUC<sub>0-24</sub> около 20 000 ng.h/ml.

Изпитванията *in vitro* са показали, че saquinavir е субстрат за Р-гликопротеин (Р-gp).

**Разпределение при възрастни:** saquinavir се разпределя добре в тъканите. Средният равновесен обем на разпределение след интравенозно приложение на 12 mg saquinavir е бил 700 l (CV 39%). Установено е, че saquinavir в концентрация до 30 μg/ml се свързва с плазмените протеини приблизително в 97%. При двама пациенти, получавали 600 mg Invirase три пъти дневно, концентрацията на saquinavir в цереброспинална течност е била незначителна в сравнение с концентрациите в съответни проби плазма.

**Метаболизъм и елиминиране при възрастни:** Проучванията *in vitro* с човешки чернодробни микрозомни показват, че метаболизмът на saquinavir се медуира от цитохром Р450 със специфичен изоензим СYP3A4, отговорен за над 90% от чернодробния метаболизъм. Според резултатите от проучванията *in vitro* saquinavir се метаболизира бързо до редица моно- и дихидроксилирани неактивни съединения. При проучване върху баланса на масата с 600 mg белязан <sup>14</sup>C-saquinavir (n=8) 88% и 1% от перорално



приложения радиоактивен продукт е изолиран съответно във фекалиите и урината до 4 дни след приложението. На други четири доброволци е била приложена интравенозно доза от 10.5 mg белязан  $^{14}\text{C}$ -saquinavir. От фекалиите и урината са изолирани съответно 81% и 3% от венозно приложената радиоактивна доза до 4 дни след приложението. След перорално приложение 13% от циркулиращия в плазмата saquinavir се открива като непроменено съединение, а останалата част - под формата на метаболити. След венозно приложение 66% от циркулиращия saquinavir се открива като непроменено съединение, а останалата част - под формата на метаболити, което предполага, че saquinavir е подложен на висока степен на метаболизъм на първо преминаване през черния дроб. Опитите *in vitro* показват, че чернодробният метаболизъм на saquinavir се насища при концентрации над 2  $\mu\text{g/ml}$ . Системният клирънс на saquinavir е бил висок, 1.14 l/h/kg (CV 12%), малко над чернодробния плазмен ток и константен след интравенозно приложение на 6, 36 и 72 mg. Средното време на престой на saquinavir е бил 7 часа (n=8).

**Ефект на пола при лечение с Invirase/ritonavir:** Наблюдавана е полова разлика, като жените показват по-голяма експозиция от мъжете (AUC е средно с 56% по-голяма, а  $C_{\min}$  е средно с 26% по-висока) по време на изследванията за биоеквивалентност, сравняващи Invirase 500 mg филмирани таблетки с Invirase 200 mg твърди капсули в комбинация с ritonavir. При това проучване няма данни, които да позволят обяснение на половата разлика с възрастта и телесното тегло. Ограничените данни от контролираните клинични изпитвания с одобрената схема на дозиране не показват значителна разлика в ефективността и профила на безопасност между мъжете и жените.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

**Остра и хронична токсичност:** Saquinavir се е понасял добре при проучвания върху пероралната остра и хронична токсичност при мишки, плъхове, кучета и маймуни мармозети при дози, осигуряващи максимална плазмена експозиция (стойности на AUC) приблизително 1.5, 1.0, 4 до 9 и 3 пъти по-висока от съответните стойности, постигнати при хора в препоръчаните дози.

**Мутагеност:** Проучвания с и без метаболитно активиране (както е подходящо) не са показали данни за мутагенна или генотоксична активност на saquinavir.

**Канцерогенеза:** Няма данни за канцерогенно действие след приложение на saquinavir mesylate в продължение на 96 до 104 седмици при плъхове (максимална доза 1000 mg/kg/ден) и мишки (максимална доза 2500 mg/kg/ден). Плазмената експозиция (стойности на AUC) при съответните видове са били до 60% от тези, постигнати при хора в препоръчаната клинична доза Fortovase (saquinavir меки капсули) или еквивалентни на тях.

**Репродуктивна токсичност:** (виж раздел 4.6.). Фертилитетът и репродуктивността при плъхове не са се повлияли при плазмена експозиция (стойности на AUC) от около 50% от постиганата при хора в препоръчаните дози.

Репродуктивните изследвания проведени със saquinavir при плъхове не са показали данни за ембриотоксичност или тератогенност при плазмена експозиция (стойности на AUC) от приблизително 50% от постиганата при хора в препоръчаните дози или на зайци при плазмена експозиция от около 40% от постиганата при хора в препоръчаните клинични



доза. Проучванията върху разпределението при тези видове показват, че преминаването на saquinavir през плацентата е слабо (под 5% от плазмените концентрации на майката). Проучванията при плъхове показват, че експозицията на saquinavir по време на късната бременност и кърменето при плазмени концентрации (стойности на AUC) приблизително 50% от постиганите при хора в препоръчаните дози, няма ефект върху преживяемостта, растежа и развитието на потомството до отбиването на малките.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

*Сърцевина на таблетката:* microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, povidone, lactose (monohydrate), magnesium stearate.

*Обвивка на таблетката:* hypromellose, titanium dioxide (E171), talc, glycerol triacetate, iron oxide yellow and red (E172).

### **6.2. Несъвместимости**

Не е приложимо.

### **6.3. Срок на годност**

2 години.

### **6.4. Специални предпазни мерки при съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5. Вид и съдържание опаковка**

Пластмасови бутилки (HDPE), съдържащи 120 таблетки.

### **6.6. Инструкции за употреба и работа с продукта**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

РОШ България ЕООД, ул. "Бяло поле" 16, 1618 София, България

## **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ**

20050357

## **9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА В РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ – 04.07.2005**

## **10. ДАТА НА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

януари 2006г.

