

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

FORTOVASE® 200 mg soft capsules  
ФОРТОВАЗЕ 200 mg меки капсули

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба № 11-11159/13.08.05

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

677/28.06.05 *Мерц*

Една капсула Fortovase съдържа saquinavir като свободна база. За помощните съставки, виж раздел 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Меки капсули.

Капсулата е бежова, непрозрачна, с надпис "ROCHE" и код "0246", отпечатани върху обвивката на капсулата.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

Fortovase е показан за лечение на възрастни, заразени с HIV-1. Fortovase 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 Fortovase 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 Fortovase е 1000 mg (5 x 200 mg капсули) два пъти дневно с ritonavir 100 mg два пъти дневно в комбинация с други антиретровирусни средства. Ritonavir трябва да се взема едновременно с Fortovase 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 Fortovase/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 умерено чернодробно увреждане. Пациентите с тежко бъбречно или умерено чернодробно увреждане изискват особено внимание. Fortovase/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, Fortovase 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

Fortovase/ritonavir е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към saquinavir, ritonavir или някои от помощните вещества, съдържащи се в капсулите.

Fortovase/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 Fortovase/ritonavir включват terfenadine, astemizole, pimozone, 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) и ерго- алкалоиди (напр. ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine и methylegonovine) (възможност от поява на остра токсичност на ерго- производните) (виж раздел 4.5.).

Fortovase/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 Fortovase:** Fortovase не трябва да се прилага като единствен протеазен инхибитор. Fortovase 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 също трябва да се каже, че могат да получат нежелани ефекти, свързани с прилаганите в комбинираното лечение лекарства.

**Чернодробно заболяване:** Безопасността и ефективността на saquinavir при пациенти със значими съпътстващи чернодробни заболявания не са установени. Fortovase/ritonavir е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (виж 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 НР нежелани



събития. В случай на едновременно антивирусно лечение за хепатит В или С, моля направете справка със съответната информация за тези продукти.

Пациенти с предшестващи 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 мониторира 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 слабо изразено чернодробно увреждане не се налага промяна в препоръчаната начална доза. Няма проучвания върху употребата на Fortovase, самостоятелно или в комбинация с ritonavir при пациенти с умерено чернодробно увреждане. При липсата на подобни клинични изпитвания лечението трябва да се провежда внимателно, тъй като може да се наблюдава повишение на нивата на saquinavir и/или повишаване на чернодробните ензими. Има съобщения за обостряне на хронична чернодробна дисфункция, включително портална хипертония, при пациенти със съпътстващ хепатит В или хепатит С, цироза или други съпътстващи чернодробни отклонения.

**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 лекарството в субтерапевтични дози.

**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. Поради значително по-ниските плазмени нива на saquinavir при деца в сравнение с възрастни, както Fortovase, така и Invirase 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. Клиничният опит с пациенти на възраст над 60 години е ограничен.

**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 хемофилици 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.



следствена връзка, макар че механизмът на действие е неясен. Поради това пациентите с хемофилия трябва да бъдат предупредени за възможността от зачестяване на кръвенето.

**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, които са били свързани с развитие на захарен диабет или хипергликемия.

**Липодистрофия:** При пациенти, заразени с HIV, комбинираното антиретровирусно лечение е било свързано с преразпределяне на мастната тъкан (липодистрофия). Късните последици на тези събития засега са неизвестни. Механизмът на действие не се познава напълно. Има хипотеза за връзка между висцералната липоматоза и ПИ и липоатрофия и нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ). По-висок риск от липодистрофия се свързва с отделни фактори като по-напреднала възраст, и с фактори, свързани с лекарства, като по-голяма продължителност на антиретровирусно лечение и съпътстващи метаболитни нарушения. Клиничните изследвания трябва да включват оценка на физическите белези на преразпределение на мастната тъкан. Трябва да се обмисли изследване на серумните липиди и кръвната захар. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинически подходящ начин (виж раздел 4.8.).

**Синдром на имунно реактивиране:** При пациенти, инфектирани с HIV, с тежък имуноен 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 Fortovase и ritonavir са 1000 mg Fortovase плюс 100 mg 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 лекарствени събития, предимно диабетна кетоацидоза и чернодробни увреждания, особено при пациенти с предхождащо чернодробно заболяване.

**Взаимодействие с инхибитори на НМГ-СоА редуктазата:** Трябва да се внимава, ако Fortovase/ritonavir се прилагат едновременно с аторвастатин, който се метаболизира в по-малка степен от СУРЗА4. При това положение трябва да се обмисли приложение на намалена доза аторвастатин. Ако е показано лечение с инхибитори на НМГ-СоА 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 Fortovase/ritonavir, трябва да се използват алтернативни или допълнителни контрацептивни мерки при приложение на орални контрацептиви на базата на естрогени (виж раздел 4.5.).



#### 4.5. Взаимодействие с други лекарства 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 Invirase, може да нямат прогностична стойност за величината на тези взаимодействия с Fortovase и обратно.

Метаболизмът на saquinavir се медуира 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 лекарства, 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).

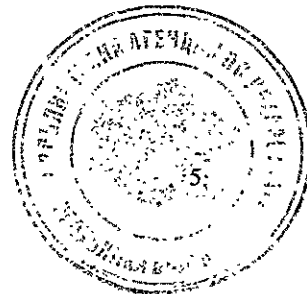
#### Антиретровирусни средства

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 кинетиката 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 Fortovase/ritonavir и delavirdine не е проучено.

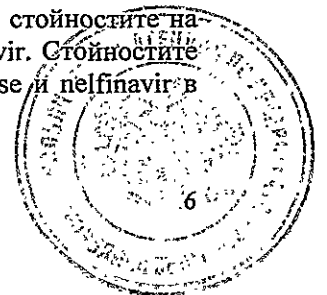
**Efavirenz: Saquinavir:** едновременното приложение на efavirenz (600 mg) и Fortovase (1200 mg три пъти дневно) на 12 здрави доброволци е намалило стойностите на AUC на saquinavir с 62% и на  $C_{max}$  с 50%. Концентрациите на efavirenz също са се понижали с около 10%, но се предполага, че това няма 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 понижаване 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 Fortovase/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 приложение 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 Fortovase/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:

**Verigidil, системно приложени lidocaine, quinidine:** Концентрациите на тези лекарствени продукти може да се повишат, когато се прилагат едновременно с Fortovase/ritonavir. Препоръчва се внимание и по възможност проследяване на терапевтичните концентрации, ако тези антиаритмични средства се прилагат с Fortovase/ritonavir.

**Amiodarone, flecainide и propafenone:** Концентрациите на тези лекарствени продукти може да се повишат, когато се прилагат едновременно с Fortovase/ritonavir. Поради възможността от животозастрашаваща сърдечна аритмия приложението на amiodarone, flecainide и propafenone е противопоказано при лечение с Fortovase/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 Fortovase се приема с ritonavir. Взаимодействието между Fortovase/ritonavir и тези лекарствени продукти не е оценявано.

Антидепресанти:

Трициклични антидепресанти (напр. amitriptyline, imipramine): Fortovase/ritonavir може да повишат концентрациите на трицикличните антидепресанти. Препоръчва се проследяване на терапевтичните концентрации на трицикличните антидепресанти, когато се прилагат с Fortovase/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 Fortovase/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 Fortovase/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 Fortovase/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 Fortovase/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 степента 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 Fortovase/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 Fortovase/ritonavir и itraconazole не е оценявано.

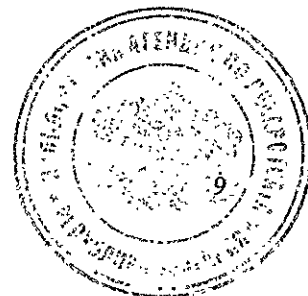
**Fluconazole/ miconazole:** Не са провеждани специфични проучвания на лекарствените взаимодействия с тези лекарствени продукти.

Антимикобактериални средства:

**Rifampicin: Saquinavir:** Едновременното приложение на rifampicin (600 mg веднъж дневно) и Fortovase (1200 mg три пъти дневно) на 14 здрави мъже доброволци, е намалило експозицията на saquinavir в равновесно състояние (ден 14 от лечението) със 70% и 65% според  $AUC_{0-8}$  и  $C_{max}$  съответно. Поради тези резултати rifampicin и saquinavir не трябва да бъдат прилагани заедно. **Saquinavir/ritonavir:** Изследване на 20 пациенти с HIV, страдащи от туберкулоза, получаващи Fortovase/ritonavir 1600/200 mg два пъти дневно, е показало, че rifampicin намалява AUC на saquinavir с приблизително 50%. Наблюдаваните концентрации на saquinavir обаче обикновено са били в терапевтични граници. Концентрациите на saquinavir са останали в терапевтичните граници при двама пациенти с HIV и туберкулоза, получаващи Invirase/ritonavir 1000/100 mg два пъти дневно и 450 mg rifampicin два пъти дневно или Invirase/ritonavir 400/400 mg два пъти дневно и 600 mg rifampicin веднъж дневно.

**Rifabutin: Saquinavir:** Едновременното приложение на rifabutin (300 mg веднъж дневно) и Fortovase (1200 mg три пъти дневно) на 14 пациенти, инфектирани с HIV, е намалило експозицията на saquinavir в равновесно състояние (ден 10 от лечението) с 47% и 39% според  $AUC_{0-8}$  и  $C_{max}$  съответно. Експозицията на rifabutin се е увеличила с 44% според  $AUC_{0-24}$  и с 45% според  $C_{max}$  в същата група пациенти. Поради тези резултати rifabutin и saquinavir не трябва да бъдат прилагани заедно. **Saquinavir/ritonavir:** Едновременното приложение на rifabutin с Invirase/ritonavir 400/400 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 приложения 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% (виж раздел 4.4.). **Saquinavir/ritonavir:** Взаимодействието между Fortovase/ritonavir и midazolam не е оценявано. Приложението на midazolam заедно с Fortovase/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 Fortovase/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 Fortovase/ritonavir. Приложението на triazolam заедно с Fortovase/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 Fortovase/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 Fortovase/ritonavir и dexamethasone не е оценявано.

**Fluticasone и budesonide:** Съобщава се за системна експозиция на fluticasone и budesonide, когато тези лекарствени продукти се прилагат чрез орално инхалиране или интраназално едновременно с ниски дози ritonavir. В литературата има няколко съобщения за болест на Cushing, свързана с това взаимодействие. Трябва да се обмисли преминаване към beclomethasone при лицата, при които е необходимо лечение с инхалаторно/интраназално приложени кортикостероиди.



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

Ranitidine: **Saquinavir**: Наблюдава се увеличаване на експозицията на saquinavir, когато Invirase се прилага едновременно с ranitidine и храна, в сравнение с Invirase, 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 Fortovase/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 Fortovase/ritonavir плазмените концентрации са подчертано повишени. Повишените концентрации на тези лекарствени продукти са били свързани с миопатия, включително рабдомиолиза, и те са противопоказани за употреба с Fortovase/ritonavir (виж раздел 4.3.).

Atorvastatin: Метаболизмът на atorvastatin зависи в по-малка степен от CYP3A4. Когато се прилага с Fortovase/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 Fortovase/ritonavir. Препоръчва се мониториране на терапевтичните концентрации на имуносупресорите при едновременно приложение с Fortovase/ritonavir.

#### Наркотични аналгетици:

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

#### Невролептици:

Pimozide: Концентрацията на pimozide може да се увеличи при едновременно приложение с Fortovase/ritonavir. Поради възможност от поява на животозастрашаващи сърдечни аритмии, приложението на Fortovase/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 Fortovase/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 Fortovase/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 Fortovase/ritonavir. Едновременното приложение на vardenafil с Fortovase/ritonavir трябва да става внимателно в намалени дози от не повече от 10 mg на 72 часа при засилено мониториране на нежеланите събития.

Tadalafil: Концентрацията на tadalafil може да се увеличи при едновременно приложение с Fortovase/ritonavir. Едновременното приложение на tadalafil с Fortovase/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): Fortovase/ritonavir може да увеличи експозицията на ерго-алкалоидите и по този начин да увеличи възможността за поява на остра токсичност на ерго-алкалоидите. Поради това едновременната употреба на Fortovase/ritonavir и ерго-алкалоиди е противопоказана (виж раздел 4.3.).

Сок от грейпфрут: Saquinavir: едновременното еднократно прилагане на saquinavir 600mg и четворно концентриран сок от грейпфрут при здрави доброволци, води до увеличена експозиция на saquinavir с 54%. Приема се, че това увеличение няма клинично значение и не се препоръчва корекция на прилаганата доза saquinavir. Saquinavir/ritonavir: Взаимодействието между Fortovase/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 Fortovase/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 транспортиране на протеини от жълтия кантарион. Билкови продукти, съдържащи жълт кантарион, не трябва да се прилагат едновременно с Fortovase. Ако пациентът вече приема жълт кантарион, той трябва да се преустанови, да се проверят кръвните 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 Fortovase. Индуциращият ефект на жълтия кантарион може да персистира в продължение на най-малко 2 седмици след спирането на лечението. *Saquinavir/ritonavir*: Взаимодействието между Fortovase/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 Fortovase/ritonavir с лекарствени продукти, които се метаболизират предимно чрез системата CYP3A4 (напр. dapsons, 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 Fortovase/ritonavir с лекарствени продукти, които са субстрати на P-гликопротеин (P-gp) (напр. digoxin), може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на тези лекарства, 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 лекарството 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) при бременни жени, които са получавали saquinavir в комбинация с други антиретровирусни лекарства, са наблюдавани рядко. 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 с хора върху излъчването на saquinavir в кърмата. Не може да се прецени доколко прилагането на saquinavir при кърмещи жени ще доведе до появата на нежелани лекарствени реакции и поради това преди започване на лечение със saquinavir кърменето трябва да бъде преустановено.



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 върху способността за шофиране или работа с машини.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

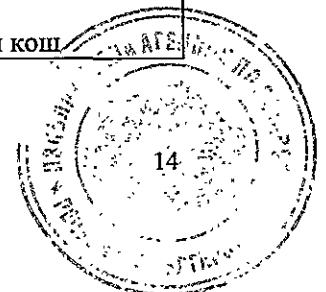
##### Нежелани лекарствени реакции по време на клиничните изпитвания, при които Fortovase е използван като единствен протеазен инхибитор

Безвредността на Fortovase е проучена при повече от 500 пациенти, получавали лекарството самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни средства. По-голямата част от нежеланите лекарствени реакции са били слабо изразени. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции при пациенти, лекувани с Fortovase, са диария, гадене, абдоминален дискомфорт и диспепсия.

Клинично значими нежелани събития с поне умерен интензитет, наблюдавани при повече от 2% от пациентите в едно отворено проучване на безопасността (NV15182) и в едно двойно-сляпо проучване, сравняващо Fortovase и Invirase (NV15355), са дадени накратко на Таблица 1.

Таблица 1. Честота на нежеланите събития\* по време на клиничните изпитвания, преценени като свързани с лечението с Fortovase, с най-малко умерена интензивност, наблюдавани при  $\geq 2\%$  от пациентите.  
(Много чести ( $\geq 10\%$ ); чести ( $\geq 1\%$  и  $<10\%$ ))

Система на организма Честота на събитието	Нежелани събития
Психични нарушения Чести	депресия, безсъние, тревожност, нарушения на либидото
Нарушения на нервната система Чести	главоболие
Стомашно-чревни нарушения Много чести Чести	диария, гадене кореман дискомфорт, диспепсия, метеоризъм, повръщане, коремна болка, запек
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Чести	брадавици
Костно-мускулни, съединително- тъканни и костни нарушения Чести	болка
Общи нарушения и състояния на мястото на приложение Чести	умора, намален апетит, болка в гръдния кош



**Сетивни нарушения**

**Чести**

**промени във вкуса**

\*Включват нежелани събития с поне възможна връзка с изследваното лекарство или с неизвестна интензивност и/или връзка с лечението (отговарящи на АСТГ Степен 3 и 4).

Сериозни нежелани ефекти от клиничните изпитвания, поне възможно свързани с лечението, където Fortovase е бил използван като единствен протеазен инхибитор

Сериозни нежелани реакции, поне възможно свързани с употребата на Fortovase, съобщени по време на клиничните изпитвания с честота под 2%, са: нефролитиаза, панкреатит, тромбоцитопения, еритема, дехидратация, оригване, раздуване на корема.

Fortovase не променя модела, честотата или тежестта на известните токсични явления, свързани с нуклеозидни аналози. Относно подробни препоръки за приспособяване на дозата и свързаните с лекарството нежелани реакции за други продукти, използвани в комбинация, лекарят трябва да направи справка с кратката характеристика на продукта на всеки от тези лекарствени продукти.

**Нежелани събития от клиничните изпитвания, при които Fortovase е прилаган в комбинация с ritonavir**

Безопасността на Fortovase (1000 mg два пъти дневно), прилаган в комбинация с ниски дози ritonavir (100 mg два пъти дневно) в продължение на най-малко 48 седмици, е проучена при 148 пациенти. Най-често съобщаваните нежелани реакции сред пациентите, лекувани с тази подсилена схема на лечение с протеазен инхибитор като част от антиретровирусната терапия, са били гадене, диария, умора, повръщане, метеоризъм и коремна болка.

Нежеланите реакции с тежест степен 3 и 4, преценени като поне възможно свързани с Fortovase или с неизвестна причинно-следствена връзка или тежест, и които са възниквали с честота от най-малко 2% в едно основно клинично проучване (n=148), са били гадене (4.1%), повръщане (2%), анемия (2%) и умора (2%).

За да се допълни очаквания профил на безопасност на Fortovase, опитът с безопасността, натрупан по време на клиничните изпитвания с Invirase, е описан по-долу.

**Нежелани ефекти, съобщени по време на клиничните изпитвания с Invirase (saquinavir твърди капсули)**

Най-често съобщаваните нежелани събития при пациентите, получаващи Invirase като монотерапия с 600 mg три пъти дневно (като се изключат тези, за които е известно, че са свързани със zidovudine и/или zalcitabine, когато се прилагат в комбинация), са били диария, абдоминален дискомфорт и гадене.

Нежеланите събития от основно проучване, което е включвало група със saquinavir, прилаган самостоятелно (n = 327), са изброени по-долу. В Таблица 2 са представени нежеланите събития (леки, умерени и тежки) с честота над 2%, считани от изследователите поне далечно свързани със saquinavir.

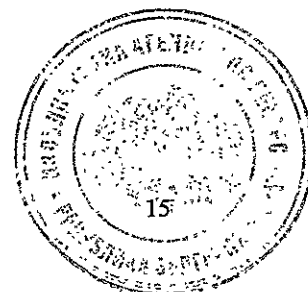


Таблица 2. Честота на нежеланите събития по време на клиничните изпитвания, преценени като поне частично свързани с лечението с Invirase, с лека, умерена и тежка интензивност, наблюдавани при > 2% от пациентите.  
(Много чести ( $\geq 10\%$ ); чести ( $\geq 1\%$  и  $< 10\%$ ))

Система на организма Честота на събитието	Нежелани събития
Нарушения на нервната система Чести	главоболие, периферна невропатия, изтръпване на крайниците, парестезия, замайване
Стомашно-чревни нарушения Много чести	диария, гадене
Чести	улцерации на букалната лигавица, коремна дискомфорт, повръщане, коремна болка, метеоризъм
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Чести	обрив, сърбеж
Костно-мускулни, съединително- тъканни и костни нарушения Чести	болка
Общи нарушения и състояния на мястото на приложение Чести	умора, астения, фебрилитет

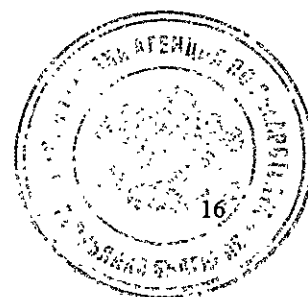
Invirase не променя и не повишава токсичността на zalcitabine и/или zidovudine при комбинирано лечение.

Сериозни нежелани реакции с възможна връзка с лечението, наблюдавани при клиничните изпитвания, където Invirase е прилаган като единствен протеазен инхибитор

Сериозните нежелани реакции поне възможно свързани с употреба на saquinavir, съобщени при клиничните проучвания, които са били с честота под 2% и не са споменавани преди, са изброени по-долу. Тези нежелани реакции са от база-данни от над 6000 пациенти, от които повече от 100 са били лекувани със saquinavir в продължение на над 2 години. Пациентите са получавали saquinavir или като монотерапия, или в комбинация с голямо разнообразие от антиретровирусни лекарства (нуклеозидни аналози, не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза и протеазни инхибитори).

Объркване, атаксия и слабост, остра миелобластна левкемия, хемолитична анемия, опит за самоубийство, синдром на Stevens-Johnson, тежки кожни реакции, свързани с повишени чернодробни функционални тестове, тромбоцитопения и вътречерепен кръвоизлив, обостряне на хронично чернодробно заболяване с повишаване на чернодробните функционални тестове степен 4, жълтеница, асцит; лекарствена треска, булозен кожен обрив и полиартрит, нефролитиаза, панкреатит, чревна обструкция, портална хипертония и периферна вазоконстрикция.

Лабораторни отклонения с Fortovase





Изразени клинични отклонения (промени от 0 до 3 или 4 степен или промени от 1 до 4 степен), наблюдавани при повече от 2% от пациентите, лекувани с 1200 mg три пъти дневно в открито проучване на безопасността, са включвали: понижени стойности на глюкоза (6.4%), повишена СРК (7.8%), повишена гама глутамилтрансфераза (5.7%), повишена ALT (5.7%), повишена AST (4.1%), повишен калий (2.7%) и неутропения (2.9%).

При схеми на лечение, съдържащи Fortovase (saquinavir) като единствен протеазен инхибитор, са наблюдавани следните допълнителни значими отклонения в клиничните лабораторни показатели: калций (нисък/висок), фосфор (нисък), билирубин (висок), амилаза (висока), калий (нисък), натрий (нисък/висок), хемоглобин (нисък), тромбоцити (ниски), алкална фосфатаза (висока), глюкоза (висока), триглицериди (високи).

При проучване на безопасността в продължение на 48 седмици са били наблюдавани промени от 1 и по-висока степен на ALT и AST с 27-33% по-висока честота. В 46% от случаите това са били единични абнормни стойности. Само при 3-4% от пациентите са наблюдавани отклонения в нивата на трансминазите от 3 и по-висока степен, а по-малко от 0.5% от пациентите е трябвало да прекратят участието си в проучването поради повишени стойности на чернодробните функционални тестове.

Изразени лабораторни отклонения (степен 1-4), наблюдавани с Fortovase в комбинация с ritonavir (на 48-та седмица), са включвали понижение на хемоглобина (4%), левкоцитите (3%), тромбоцитите (11%) и броя на лимфоцитите (5%) и повишение на нивата на амилазата (2%), креатинина (2%), билирубина (7%), AST (19%), ALT (26%), холестерола (27%), LDL-холестерола (62%) и триглицеридите (32%).

#### **Лабораторни отклонения с Invirase**

Най-честите значителни лабораторни отклонения, наблюдавани по време на лечение със схеми, съдържащи saquinavir, са били изолирано повишение на СРК, намаление на глюкозата, повишение на глюкозата, повишени стойности на трансминазата и неутропения.

#### **Постмаркетингов опит с Fortovase и Invirase**

Сериозни и по-леки нежелани събития, съобщавани спонтанно при постмаркетинговото приложение (когато Fortovase и Invirase са прилагани като единствени протеазни инхибитори 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 дадени накратко 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: нарушена 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 на заразени с HIV пациенти е било свързано с преразпределение на мастната тъкан (липодистрофия), включително загуба на периферна и лицева подкожна

мастна тъкан, повишено натрупване на интраабдоминална и висцерална мастна тъкан, хипертрофия на гърдите и натрупване на мастна тъкан в дорзоцервикалната област (бизонска гърбица) (рядко).

- Комбинираното антиретровирусно лечение се свързва с метаболитни нарушения като хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия, инсулинова резистентност, хипергликемия и хиперлактатемия (много рядко; виж раздел 4.4.)
- Съдови нарушения: Има съобщения за повишена честота на кръвене, включително и спонтанни кожни хематоми и хемартроза, при хемофилии тип А и В, лекувани с протеазни инхибитори (виж 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 имунен 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 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.

Съобщени са два случая на предозиране със Invirase (saquinavir твърди капсули). При първия пациент не са отбелязани последици след еднократно поглъщане на 8 g Invirase. Два до четири часа след поглъщането на пациента е било приложено лечение с провокиране на повръщане. Вторият пациент е погълнал 2.4 g saquinavir твърди капсули в комбинация с 600 mg ritonavir. Получил е болка в гърлото, която е продължила 6 часа и след това е отзвучала.

## 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. Това представлява основен етап в създаването на окончателно формираните 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 такива места за разцепване, като се свързва с активните участъци на HIV-1 и HIV-2 протеазата, действайки като обратим и селективен инхибитор. Saquinavir притежава приблизително 50 000 пъти по-голям афинитет към HIV-протеазите отколкото към човешките протеази. В антивирусни изследвания *in vitro* saquinavir блокира образуването на инфекциозни вируси и по този начин блокира разпространението на инфекцията към незаразените клетки.



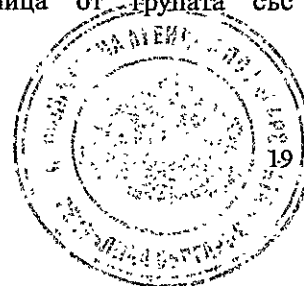
**Антивирусна активност in vitro:** За разлика от нуклеозидните аналози (zidovudine и др.), saquinavir действа директно върху вирусния таргетен ензим. Не се налага метаболитно активиране. Това разпростира потенциалната ефективност на лекарството върху клетките в покой. В наномоларни концентрации saquinavir е активен върху лимфобластоидни и моноцитни клетъчни линии и върху първични култури на лимфоцити и моноцити, заразени с лабораторни щамове или клинични изолати на 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. Той има изразено синергично действие в двойна комбинация с lopinavir.

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

#### **Клинични изпитвания с Fortovase**

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<sub>10</sub> 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<sub>10</sub> 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 4.6 log<sub>10</sub> копия/ml съответно в групата със lopinavir/ritonavir. 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 (коефициент 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 индивида. Не е наблюдавана разлика между двете групи в честотата на нежелани събития от степен 3 и/или 4.

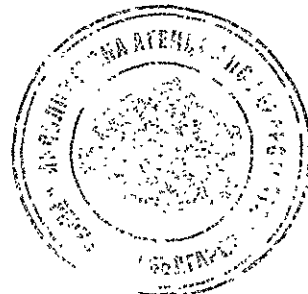
#### **Клинично изпитване с Fortovase и Invirase**

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, непровеждали предходно лечение. Средната изходна стойност на CD4 е била 429 клетки/mm<sup>3</sup>, а средната изходна стойност за HIV РНК е била 4.8 log<sub>10</sub> копия/ml. След 16 седмици лечение е наблюдавано потискане на вирусното натоварване с -2.0 log<sub>10</sub> копия/ml при лекуваните с Fortovase в сравнение с -1.6 log<sub>10</sub> копия/ml при лекуваните с Invirase. Намалението на вирусното натоварване е било ограничено от чувствителността на прилагания метод, особено при лекуваните с Fortovase, където 80% от пациентите са били с вирусно натоварване под границата на количествено определяне (< 400 копия/ml) на 16 седмица в сравнение с 43% от пациентите на 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 Invirase**

При едно от проучванията (NV14256) върху предварително лекувани със zidovudine пациенти (CD4 ≥ 50 ≤ 300 клетки/mm<sup>3</sup>) е установено, че комбинацията Invirase плюс zalcitabine, в сравнение с монотерапия със zalcitabine, се отличава с удължен период от време преди 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 участието ѝ в клиничното изпитване е преждевременно прекратено и пациентите, провеждащи първоначално монотерапия със zidovudine, са преминали към комбинирано лечение saquinavir + zidovudine + zalcitabine, формирайки група на “късна” тройна схема на лечение.

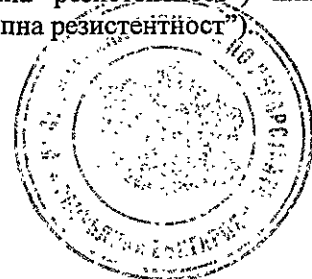
Общо 3485 patients са били лекувани и проследени и данните от тях са обработени (популация с намерение за лечение). Средната изходна стойност на CD4 при трите лечебни групи е била 199-204 клетки/mm<sup>3</sup>, а средната изходна стойност за HIV РНК е била 5.0-5.1 log<sub>10</sub> копия/ml. Средната продължителност на лечението с изпитваното лекарство 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 срещу 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 със същата комбинация, показва 76 свързани със СПИН явления в първата група срещу 116 при същата “късна” схема на лечение (p = 0.0001)

Пациентите с 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 изходната в сравнение с -1.1 log<sub>10</sub> копия/ml средна промяна при комбинация zidovudine + zalcitabine. И при двата параметъра - CD4 и HIV РНК сравнението след 48 седмици между тройната схема и двойната схема на лечение zidovudine + zalcitabine е достигната статистическа значимост (p = 0.0001).

#### **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 (граници 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 RNA 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. L101V, K20R, M36I/L, A71T, V82X) може да придружават или да развиват мутациите на първична резистентост 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 (граници 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 била 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, предизвикващи резистентност към ritonavir, nelfinavir или amprenavir, са показали значителна резистентност към тези отделни и 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 I50V. Много вируси със субституция в остатък 82, често 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:** абсолютната бионаличност на saquinavir, прилаган като Fortovase, не е оценявана. При пациенти с HIV, получавали многократно Fortovase (400-1200 mg три пъти дневно), е наблюдавано по-голямо повишение на плазмената концентрация на saquinavir отколкото би се очаквало при пропорционално увеличение на дозата.

При HIV инфектирани пациенти Fortovase или Invirase в комбинация с ritonavir в дози 1000/100 мг два пъти дневно са осигурили системна експозиция на saquinavir за 24 часа, подобна или по-голяма от тази, постигната с Fortovase 1200 мг три пъти дневно (виж Таблица 3). Фармакокинетиката на saquinavir е стабилна при продължително лечение.

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



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

Ефективната терапия при нелекувани дотогава 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 при 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-рр).

**Ефект на храната след перорална резорбция:** Fortovase плюс ritonavir в доза 1000/100 мг два пъти дневно могат да се приемат след умерено или обилно нахранване. Fortovase в доза 1200 мг три пъти дневно трябва да се взема след обилно нахранване.

Когато е бил прилаган в комбинация с ritonavir в доза 1000/100 мг два пъти дневно на 6 пациенти, инфектирани с HIV-1, AUC<sub>0-12</sub> на saquinavir на ден 14 е била 18 840 ng.h/ml след нормална закуска (20 г мазнини) и 23 440 ng.h/ml след закуска, съдържаща голямо количество мазнини (45 г мазнини).

Средната 12-часова стойност на AUC след еднократна доза от 800 mg перорално приложен Fortovase, използван като единствен протеазен инхибитор, при здрави доброволци (n=12) се е повишила от 167 ng.h/ml (CV 45%) на гладно до 1120 ng.h/ml (CV 54%), когато saquinavir е бил приложен след обилна закуска (45 г белтъци, 76 г въглехидрати, 55 г масти; 961 kcal). Ефектът на храната при Invirase е продължил до 2 часа. Средната 12-часова стойност на AUC след еднократна доза от 1200 mg перорално приложен Fortovase при здрави доброволци (n=12) се е повишила от 952 ng.h/ml (CV 83%), след лека закуска (21 г белтъци, 50 г въглехидрати, 28 г масти; 524 kcal) до 1388 ng.h/ml (CV 46%), когато Fortovase е бил приложен след обилна закуска (45 г белтъци, 75 г въглехидрати, 55 г масти; 961 kcal).

При заразени с HIV пациенти, на които е прилаган Fortovase 1200 mg три пъти дневно с инструкция да приемат продукта след основно хранене или обилна закуска, стойностите на AUC и максималната плазмена концентрация (C<sub>max</sub>) са били около два пъти по-високи от наблюдаваните при здрави доброволци, получавали същата схема на лечение. Стойностите на AUC са били 4159 и 8839 ng.h/ml, а стойностите на C<sub>max</sub> 1420 и 2477 ng/ml съответно за





зdravi доброволци и пациенти.

**Разпределение при възрастни:** saquinavir прониква 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 Invigase 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 микросоми показват, че метаболизмът на saquinavir се медуира от цитохром P450 със специфичен изоензим, CYP3A4, 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. След перорално приложение 13% от циркулиращия в плазмата saquinavir се открива в непроменен вид, а останалата част - под формата на метаболити. След венозно приложение 66% от циркулиращия saquinavir се открива като непроменено лекарство, 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 µg/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).

### 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 мармозетки 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 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 дози. 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 прилагането на saquinavir през периода на късната бременност и кърмене при плазмени концентрации (стойности на AUC) от 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**

*Съдържимо на капсулата:* medium chain mono and diglycerides, povidone,  $\alpha$ -tocopherol.

*Обвивка на капсулата:* Gelatin, glycerol, red and yellow iron oxide (E172), titanium dioxide (E171), смазващо покритие от medium chain triglycerides and 3-sn-phosphatidylcholine.

*Печатащо мастило:* carmine (E120), aluminium chloride, sodium hydroxide, hypromellose, propylene glycol.

### **6.2. Несъвместимости**

Не е приложимо.

### **6.3. Срок на годност**

2 години.

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

Да се съхранява в затворена оригинална опаковка при температура на 2° - 8°C (в хладилник).

При употреба от пациента може да се съхранява при температура под 25°C в продължение на не повече от 3 месеца. За да се осигури спазването на този период, датата, на която продуктът за първи път е бил оставен на стайна температура, трябва да се отбележи в полето, определено върху етикета на бутилката.

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

*Контейнер:* бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) с пластмасова запушалка на винт, съдържащи 180 капсули Fortovase. Опаковките съдържат или една бутилка (180 капсули) или 3 бутилки (540 капсули).

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



Не е приложимо.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

F.Hoffmann-La Roche Ltd., Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland.VXsif8uo

**8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ**

9900412

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

29.12.1999 г.

**10. ДАТА НА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

Октомври 2003г.

