

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата

Инвираса (Invirase®)

Регистрационный номер: ЛСР-001436/07-090707

Торговое название препарата

Инвираса (Invirase®)

Международное непатентованное название

Саквинавир (Saquinavir)

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой

Состав

Одна таблетка, покрытая оболочкой, содержит: *активное вещество:* саквинавир 500 мг (в виде саквинавира мезилата 571.5 мг)

вспомогательные вещества: повидон К30, лактозы моногидрат, кроскармеллоза натрия, микрокристаллическая целлюлоза, магния стеарат.

оболочка: гипромеллоза, титана диоксид, тальк, краситель железа оксид желтый, краситель железа оксид красный, триацетин.

Описание

Овальные, цилиндрические, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от светло-оранжевого до серовато- или коричневатого-оранжевого цвета; на одной стороне таблетки гравировка «SQV 500», на другой стороне - «Roche».

Фармакотерапевтическая группа

Противовирусное [ВИЧ] средство

Код АТХ [J05AE01]

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Механизм действия

Антиретровирусный препарат, ингибитор протеазы ВИЧ.

Протеаза ВИЧ специфически расщепляет вирусные белки-предшественники в инфицированных клетках, что является важнейшим этапом образования окончательно сформированных вирусных частиц. Вирусные белки-предшественники содержат участок расщепления, который распознается только протеазой ВИЧ и близкородственными вирусными протеазами.

Саквинавир - пептидоподобный структурный миметик этих участков расщепления, его молекула точно соответствует активным участкам протеазы ВИЧ-1 и ВИЧ-2. In vitro саквинавир действует как обратимый и селективный ингибитор указанных протеаз, а его сродство к протеазам человека примерно в 50000 раз ниже. Активен в наномолярных концентрациях.

Противовирусная активность in-vitro

В отличие от нуклеозидных аналогов (зидовудина и т.д.), саквинавир действует непосредственно на фермент-мишень вируса и не нуждается в метаболической активации. Это расширяет спектр его действия и на клетки, находящиеся в покое. Саквинавир активен в наномолярных концентрациях в клетках лимфобластного и моноцитарного рядов и в первичных культурах лимфоцитов и моноцитов, инфицированных лабораторным штаммом ВИЧ-1.

Саквинавир оказывает добавочное синергидное действие на ВИЧ-1 в двойных и тройных комбинациях с различными ингибиторами обратной транскриптазы (зидовудин, зальцитабин, диданозин, ламивудин, ставудин и невирапин) и с лопинавиром без усиления цитотоксичности

Резистентность и перекрестная резистентность к саквинавиру

Генотипический анализ изолятов показал, что с резистентностью к саквинавиру стойко были связаны мутации гена протеазы в положениях 48 (замещение глицина на валин, G48V) и 90 (замещение лейцина на метионин, L90M). Мутация 48V снижает способность ВИЧ-1 к репликации. Другие мутации, возникающие вследствие замещений в положении 48 и/или 90, наблюдались с меньшей частотой. Общая частота генотипической резистентности протеазы к саквинавиру после 48 недель лечения в комбинации с нуклеозидными аналогами (зальцитабин и/или зидовудин) составила 38%.

Перекрестная резистентность между саквинавиrom и ингибиторами обратной транскриптазы маловероятна, поскольку ферменты-мишени этих препаратов различны. Устойчивые к зидовудину изоляты ВИЧ оказались чувствительными к саквинавиру, и наоборот, изоляты, устойчивые к саквинавиру, чувствительны к зидовудину. При терапии саквинавиrom выявлен характерный и стабильный вид мутаций.

Эффективность

Терапия саквинавиrom в комбинации с ритонавиrom (1000 мг/100 мг два раза в день) и двумя нуклеозидными или ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы у ВИЧ-инфицированных пациентов со средним исходным числом CD4 - 272 клеток/мкл и средней исходной концентрацией ВИЧ РНК в плазме - 4.0 log₁₀ копий/мл приводит к длительному снижению вирусной нагрузки и увеличению числа CD4 клеток, сохранявшимся на протяжении 48 недель. Падение вирусной нагрузки до уровня ниже предела определения (< 400 копий/мл) через 48 недель отмечается у 69%-73% больных. Среднее увеличение числа CD4 клеток при лечении саквинавиrom в комбинации с ритонавиrom достигает 110 клеток/мкл.

Фармакокинетика

Всасывание

Абсолютная биодоступность саквинавира составляет 4%. Скорее всего биодоступность лимитирована сочетанием эффекта неполного всасывания и экстенсивным метаболизмом первого прохождения.

При приеме многократных доз после еды отмечалось большее увеличение экспозиции саквинавира, чем при пропорциональном увеличении дозы.

Площадь под кривой «концентрация - время» (AUC) после приема 600 мг саквинавира натощак составляет 24 нг х ч/мл, после приема пищи - 161 нг х ч/мл. После многократного приема саквинавира после еды у ВИЧ-инфицированных пациентов площадь под кривой в равновесном состоянии в 2.5 раза выше, чем после однократного приема. Прием пищи увеличивает максимальную концентрацию саквинавира с 3.0 нг/мл до 35.5 нг/мл и время ее достижения. Подобное влияние пищи продолжается в течение 2 ч после еды. У ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших саквинавир 600 мг 3 раза в сутки после еды, площадь под кривой «концентрация-время» и максимальная концентрация в плазме примерно в два раза превосходят таковые у здоровых добровольцев при аналогичном режиме дозирования.

Хроническая диарея не влияет на всасывание саквинавира.

Саквинавир является субстратом для белка множественной лекарственной устойчивости MDR1 (гликопротеина-P).

Саквинавир в капсулах 200 мг или саквинавир в таблетках, покрытых оболочкой, 500 мг в комбинации с ритонавиром в дозах 400/400 мг или 1000/100 мг дважды в день обеспечивают сходное или большее увеличение $C_{\text{макс}}$ системной экспозиции саквинавира, чем при увеличении дозы саквинавира в капсулах 200 мг до 1200 мг/три раза в сутки.

Распределение

Хорошо распределяется в тканях. Средний объем распределения в равновесном состоянии после в/в введения 12 мг - 700 л. Связь с белками плазмы - 98%, не зависит от концентрации препарата (15-700 нг/мл). Саквинавир не проникает через гематоэнцефалический барьер и не определяется в спинномозговой жидкости.

Метаболизм и выведение

Подвергается значительному печеночному метаболизму. Метаболизм до моно- и дигидроксилированных неактивных производных опосредуется через систему цитохрома P450 и осуществляется специфическим изоферментом CYP3A4, который отвечает за более чем 90% печеночного метаболизма. Является ингибитором изофермента CYP3A4. После в/в введения 66% циркулирующего саквинавира обнаруживается в неизменном виде, остальная часть - в виде метаболитов, что соответствует экстенсивному метаболизму первого прохождения в печени.

Системный клиренс после в/в инфузии 6, 36 и 72 мг саквинавира высокий и составляет 1.14 л/ч/кг, что слегка превышает печеночный кровоток.

Период полувыведения препарата из организма составляет 7 часов. Через 4 дня после приема C¹⁴-саквинавира внутрь 88% и 1% радиоактивности обнаруживаются в кале и моче, соответственно.

Фармакокинетика в особых клинических группах

Фармакокинетика саквинавира у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью не изучалась.

Не выявлено влияния пола на фармакокинетику саквинавира при однократном назначении 600 мг перорально у здоровых добровольцев. При исследовании биоэквивалентности саквинавира в капсулах 200 мг и таблетках, покрытых оболочкой, 500 мг в комбинации с ритонавиром обнаружена более высокая экспозиция саквинавира у женщин, что не объяснялось различиями по весу и возрасту. Клинически значимых различий эффективности и безопасности зарегистрированного режима дозирования саквинавира у мужчин и женщин не выявлено.

Влияние расы на фармакокинетику саквинавира не изучалось.

Исследование фармакокинетических параметров у детей до 16 лет и взрослых старше 65 лет не проводилось.

Показания

В составе комбинированной терапии с ритонавиром и другими антиретровирусными средствами для лечения взрослых ВИЧ-1-инфицированных пациентов.

Противопоказания

Гиперчувствительность к саквинавиру или любому другому компоненту препарата, ритонавиру.

Одновременный прием терфенадина, астемизола, цизаприда, пимозиды; рифампицина;

амиодарона, флекаинида, пропופенона; дигидроэрготамина, эргоновина, эрготамина,

метилэргоновина; симвастатина, ловастатина; триазолама, мидазолама; фитопрепаратов,

содержащих *Hypericum perforatum*.

Тяжелая печеночная недостаточность.

Период кормления грудью.

Непереносимость лактозы.

С осторожностью

Детский возраст до 16 лет, пожилой возраст (старше 60 лет), беременность, хроническая почечная недостаточность, гемофилия, нарушения функции печени, заболевания печени в анамнезе.

Беременность и период кормления грудью

Эксперименты на животных не свидетельствуют о прямом или косвенном повреждающем эффекте саквинавира на развитие эмбриона или плода, течение беременности, пери- и постнатальное развитие. Опыт клинического применения

препарата у беременных женщин ограничен. Во время беременности саквинавир следует применять только в том случае, если возможная польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода. Данных, полученных на животных и у человека относительно возможного попадания саквинавира в грудное молоко, нет. Оценить возможные побочные действия саквинавира у грудных детей не представляется возможным, следовательно кормление грудью следует прекратить до начала лечения саквинавиром. ВИЧ-инфицированным женщинам не рекомендуется кормить грудью во избежание передачи вируса ВИЧ ребенку.

Способ применения и дозы

Инвираза назначается только в комбинации с ритонавиром.

Рекомендуется строго соблюдать предписанный режим приема препаратов. Внутрь, не позднее 2 часов после приема пищи.

Пациентам, получающим монотерапию Инвиразой, с адекватным вирусологическим ответом и где клинически не предполагается наличие резистентности к саквинавиру, показан переход на прием комбинации Инвиразы с ритонавиром.

При отсутствии или недостаточном ответе на монотерапию Инвиразой и клинически предполагаемой резистентности к саквинавиру комбинированная терапия Инвиразой и ритонавиром без клинического исследования не показана и следует рассмотреть другие способы лечения.

Стандартный режим дозирования

Взрослые и подростки старше 16 лет:

В комбинации с ритонавиром : Инвираза 1000 мг 2 раза в сутки и ритонавир 100 мг 2 раза в сутки в комбинации с другими антиретровирусными препаратами. Инвиразу и ритонавир принимают внутрь одновременно и не позднее 2 часов после приема пищи.

В комбинации с другими антиретровирусными препаратами: может потребоваться уменьшение дозы Инвиразы.

Дозирование в особых случаях

При возникновении тяжелых явлений токсичности лечение саквинавиром следует прервать. Назначение дозы меньше чем 600 мг 3 раза в сутки не рекомендуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с легким нарушением функции печени коррекции дозы саквинавира не требуется. Применение Инвиразы у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью не изучалось, у таких пациентов следует соблюдать осторожность (см. «Особые указания»). *Пациенты с почечной недостаточностью*

У пациентов с почечной недостаточностью начальной коррекции дозы саквинавира не требуется. Применение Инвиразы у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью не изучалось, при назначении Инвиразы таким больным следует проявлять осторожность (см. «Особые указания»). *Детский или пожилой возраст*

Эффективность и безопасность саквинавира у детей до 16 лет не изучена. Информация о применении Инвиразы в комбинации с ритонавиром у детей отсутствует. Учитывая значительно меньшую концентрацию саквинавира в сыворотке крови по сравнению с взрослыми, детям не следует назначать Инвиразу без ритонавира. Опыт применения у пациентов старше 60 лет ограничен.

Побочное действие

Безопасность Инвиразы изучали у пациентов, получавших препарат либо в виде монотерапии, либо в сочетании с другими противоретровирусными препаратами. Большинство нежелательных явлений были выражены слабо. Самыми частыми нежелательными явлениями были диарея, тошнота, слабость, рвота, боли и ощущение дискомфорта в животе.

Клинические нежелательные явления легкой, средней и тяжелой степени тяжести: *со стороны кожи и ее придатков*: сыпь, зуд, бородавки;

со стороны нервной системы: головная боль, периферическая невропатия, онемение конечностей, парестезия, головокружение, изменение вкусовых ощущений, припадки (редко); *со стороны психической сферы*: депрессия, бессонница, сонливость (очень редко), тревога, нарушение либидо;

со стороны органов желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота, изъязвления слизистой полости рта, ощущение дискомфорта в животе, рвота, метеоризм, абдоминальные боли, гастрит, запор, снижение аппетита;

со стороны скелетно-мышечной системы: боль;

со стороны иммунной системы: аллергические реакции;

инфекции: гепатит;

нарушения питания и метаболизма: сахарный диабет, гипергликемия, иногда сопровождающаяся кетоацидозом, перераспределение или накопление жира;

сосудистые нарушения: усиление кровотечений, в том числе спонтанное образование подкожных гематом и гемартрозов у пациентов с гемофилией типа А и В, получающих лечение ингибиторами протеазы;

прочее: слабость, усталость, лихорадка, боль в грудной клетке.

Серьезные нежелательные явления, встречающиеся менее чем в 2% случаев у пациентов, принимающих саквинавир в виде моно- или комбинированной терапии: спутанность сознания, атаксия, слабость; острый миелобластный лейкоз; гемолитическая анемия; попытка самоубийства; синдром Стивенса-Джонса; тяжелые кожные реакции, связанные с нарушением функции печени; тромбоцитопения и внутричерепное кровоизлияние; обострение хронических заболеваний печени (с нарушением функции печени 4 степени), в комбинации с рифампицином - случаи обратимой тяжелой печеночной недостаточности (увеличение трансаминаз более чем в 20 раз, боли в животе, гастрит, тошнота, рвота), желтуха, асцит; лекарственная лихорадка; буллезное поражение кожи и полиартрит; нефролитиаз; панкреатит; кишечная непроходимость; портальная гипертензия; спазм периферических сосудов.

Лабораторные отклонения

Лабораторные отклонения, отмечавшиеся у пациентов, принимавших Инвиразу, в виде моно- или комбинированной терапии: изолированное повышение уровня креатинин-фосфокиназы, гипергликемия, гипогликемия, повышение уровня трансаминаз, нейтропения. Клинические лабораторные отклонения (1 - 4 степени), отмечавшиеся у пациентов, принимавших саквинавир (в капсулах 200 мг) в комбинации с ритонавиром: анемия, лейкопения, тромбоцитопения, лимфоцитопения,

повышение уровней амилазы, креатинина, билирубина, АЛТ, АСТ, холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов.

Передозировка

В настоящее время клинический опыт острой передозировки саквинавира у людей ограничен. *В комбинации с другими ингибиторами протеазы возможны следующие симптомы:* общая слабость, усталость, диарея, тошнота, рвота, выпадение волос, сухость во рту, гипонатриемия, снижение веса, ортостатическая гипотензия.

Лечение. Специфического антидота нет. Мероприятия, направленные на поддержание жизненно важных функций, включая контроль основных показателей жизнедеятельности, ЭКГ, наблюдение за клиническим состоянием больного. Следует предотвратить последующее всасывание препарата. Так как саквинавир в высокой степени связывается с белками плазмы крови, применение диализа нецелесообразно.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Саквинавир метаболизируется специфическим изоферментом CYP3A4 системы цитохрома P450 и является субстратом для гликопротеина-P (P-gp).

Препараты, которые метаболизируются при помощи CYP3A4 или влияют на активность CYP3A4 и/или гликопротеина-P, могут изменить фармакокинетику саквинавира. Аналогично, саквинавир может изменить фармакокинетику других препаратов, являющихся субстратом CYP3A4 или гликопротеина-P.

Ритонавир, как мощный ингибитор CYP3A4 и гликопротеина-P, может оказывать влияние на фармакокинетику других препаратов. При назначении комбинированной терапии следует учитывать возможные взаимодействия с ритонавиром.

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

Делавердин

Монотерапия саквинавиром: одновременный прием приводит к повышению AUC саквинавира на 348%, что может сопровождаться увеличением печеночных

трансаминаз. При комбинированной терапии с делавердином рекомендуется контроль функции печени. **Ифавиренц**

Монотерапия саквинавиром: одновременный прием ифавиренца (600 мг) и саквинавира (1200 мг 3 раза в сутки) уменьшает AUC саквинавира на 62%, а $C_{\text{макс}}$ саквинавира на 50%. Концентрации ифавиренца также снижаются на 10%. В связи с данными результатами, саквинавир следует применять в комбинации с ифавиренцем, только если уровень саквинавира в крови повышается при приеме других антиретровирусных препаратов, например, ритонавира.

Саквинавир/ритонавир: клинически значимых отклонений в концентрациях саквинавира или ифавиренца не отмечено.

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Индинавир

Монотерапия саквинавиром: одновременное однократное назначение индинавира (800 мг) и однократной дозы саквинавира (600-1200 мг) привело к увеличению AUC_{0.24} саквинавира в плазме в 4.6-7.2 раза. Концентрация индинавира в плазме не изменялась. В настоящее время данные по безопасности и эффективности такой комбинации препаратов отсутствуют. *Саквинавир/ритонавир:* прием низких доз ритонавира приводит к увеличению концентрации индинавира, что может привести к развитию нефролитиаза. **Нелфинавир**

Монотерапия саквинавиром: однократный прием 1200 мг саквинавира на 4-й день терапии нелфинавиром (по 750 мг 3 раза в сутки) у ВИЧ-инфицированных пациентов привел к увеличению AUC и $C_{\text{макс}}$ саквинавира на 392% и 179%. Однократный прием 750 мг нелфинавира на 4-й день терапии саквинавиром (по 1200 мг 3 раза в сутки) у тех же больных привел к увеличению AUC нелфинавира на 18% по сравнению с монотерапией нелфинавиром, в то время как значения $C_{\text{макс}}$ не изменялись. При 4-компонентной схеме высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), включающей саквинавир, нелфинавир и два других нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы, показали более устойчивый ответ, чем при применении 3-х компонентной схемы с одним из нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы.

В основном этот вид терапии хорошо переносился. При одновременном назначении саквинавира и нелфинавира наблюдалось умеренное увеличение случаев диареи.

Саквинавир/ритонавир: взаимодействие между саквинавиром в комбинации с ритонавиром и нелфинавиром не изучалось.

Лопинавир

Саквинавир/ритонавир: лопинавир не влияет на фармакокинетику саквинавира/ритонавира, коррекции дозы не требуется.

Ритонавир

Саквинавир не оказывает влияние на фармакокинетику ритонавира после однократного или многократного режима дозирования у здоровых добровольцев.

Ритонавир значительно ингибирует метаболизм саквинавира, что приводит к более высоким концентрациям саквинавира в плазме.

При приеме 1000 мг Инвиразы в комбинации со 100 мг ритонавира два раза в сутки равновесные значения AUC_{0-24} , C_{\max} и C_{\min} равны 29214 нг х час/мл, 2623 нг/мл и 371 нг/мл, соответственно.

Типранавир

Саквинавир/ритонавир: не рекомендуется комбинированная терапия, так как типранавир, усиленный небольшими дозами ритонавира, снижает концентрацию саквинавира на 78%.

Другие лекарственные препараты

Антиаритмические средства (бепридил, лидокаин, хинидин)

Саквинавир/ритонавир: концентрации бепридила, лидокаина, хинидина могут увеличиться. Данные антиаритмические средства рекомендуется применять с осторожностью.

Антикоагулянт (варфарин)

Саквинавир/ритонавир: концентрации варфарина могут изменяться, необходимо контролировать показатель Международного нормализованного отношения (МНО).

Противоэпилептические средства (карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин)

Монотерапия саквинавиром: карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин - индукторы «печеночных» ферментов - снижают плазменную концентрацию саквинавира, уменьшая его эффективность.

Трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин)

Саквинавир/ритонавир: ритонавир увеличивает концентрацию трициклических антидепрессантов, рекомендуется контроль концентрации трициклических антидепрессантов в крови при совместном применении.

Нефазодон

Нефазодон, как ингибитор CYP3A4, может увеличивать концентрацию саквинавира и его токсичность.

Антигистаминные средства (терфенадин, астемизол)

Одновременный прием терфенадина и саквинавира приводит к увеличению AUC терфенадина в плазме, что ассоциируется с увеличением интервала Q_{1с}. Терфенадин противопоказан пациентам, принимающим саквинавир в комбинации с ритонавиром. Из-за высокой вероятности аналогичного взаимодействия, саквинавир в комбинации с ритонавиром также не следует назначать вместе с **астемизолом**.

Кларитромицин

Монотерапия саквинавиром: при одновременном назначении кларитромицина (по 500 мг 2 раза в сутки) и саквинавира (по 1200 мг 3 раза в сутки) отмечается увеличение AUC и C_{макс} саквинавира и кларитромицина на 177% и 187%, соответственно. Значения AUC и C_{макс} кларитромицина увеличились примерно на 40%, по сравнению с

монотерапией кларитромицина. При одновременном применении этих препаратов в изученных дозах на протяжении ограниченного времени коррекции доз не требуется.

Саквинавир/ритонавир: взаимодействие между саквинавиром в комбинации с ритонавиром и кларитромицином не изучалось.

Эритромицин

Монотерапия саквинавиром: при одновременном применении эритромицина и саквинавира отмечается увеличение AUC и $C_{\text{макс}}$ саквинавира на 99% и 106%. При одновременном применении этих препаратов коррекции доз не требуется

Стрептограмин (хинупристин/дальфопристин)

Монотерапия саквинавиром: ингибируют CYP3A4, могут увеличивать концентрацию саквинавира и его токсичность.

Кетоконазол, интраконазол, флюконазол, миконазол

Монотерапия саквинавиром: при одновременном назначении кетоконазола (200 мг в сутки) и Инвиразы отмечается увеличение концентрации саквинавира в плазме в 1.5 раза. Увеличение периода полувыведения или изменение скорости абсорбции не отмечались. Прием саквинавира в дозе 600 мг три раза в день не влияет на фармакокинетику кетоконазола. Коррекции дозы при одновременном назначении этих двух препаратов не требуется. Схожее взаимодействие может наблюдаться при комбинации саквинавира с интраконазолом, флюконазолом, миконазолом.

Саквинавир/ритонавир: взаимодействие с кетоконазолом не изучалось.

Рифабутин

Монотерапия саквинавиром: рифабутин снижает концентрацию саквинавира в плазме на 40%. Монотерапию саквинавиром не следует назначать одновременно с рифабутином. *Саквинавир/ритонавир*: одновременный прием рифабутина при комбинированной терапии саквинавиром/ ритонавиром не оказал клинически значимого влияния на экспозицию саквинавира у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Рифампицин

Монотерапия саквинавиром: одновременный прием рифампицина (600 мг один раз в день) уменьшает концентрацию саквинавира в плазме на 80%. Одновременный прием рифампицина и саквинавира не рекомендуется, так как это может привести к снижению концентрации саквинавира до уровня ниже терапевтического.

Саквинавир/ритонавир: одновременный прием рифампицина у пациентов с туберкулезом, принимающих саквинавир в комбинации с ритонавиром (1600 мг/200 мг в день), уменьшает AUC рифампицина на 50%, концентрации саквинавира остаются в пределах терапевтического уровня. Так же возникает возможность развития острой гепатоцеллюлярной токсичности, следовательно, рифампицин не следует применять у пациентов, принимающих саквинавир/ ритонавир.

Мидазолам

Монотерапия саквинавиром: при одновременном пероральном приеме мидазолама (7.5 мг) саквинавир увеличивает $C_{\text{макс}}$ и AUC мидазолама на 235% и 514%, соответственно. Саквинавир увеличивает период полувыведения мидазолама с 4.3 до 10.9 часов и биодоступность мидазолама с 41 до 90%, что сопровождается нарушением психомоторной активности и усилением седативного эффекта. При одновременном назначении мидазолама и саквинавира дозу мидазолама следует существенно уменьшить и применять эту комбинацию с осторожностью. При внутривенном введении мидазолама (0.05 мг/кг) и приеме саквинавира клиренс мидазолама уменьшался на 56%, а период полувыведения увеличился с 4.1 до 9.5 часов, при этом усиливалось лишь субъективное ощущение действия мидазолама.

Саквинавир/ритонавир: при одновременном однократном приеме внутрь мидазолама (7.5 мг) через 2 недели приема Инвиразы/ ритонавира (1000/100 мг два раза в день) наблюдалось увеличение $C_{\text{макс}}$ мидазолама в 4.3 раза и AUC мидазолама в 12.4 раза. Инвиразы/ ритонавир увеличивает период полувыведения мидазолама с 4.7 до 14.9 часов. Мидазолам противопоказан пациентам, принимающим саквинавир в комбинации с ритонавиром. **Алпразолам, клоразепам, диазепам и флуразепам**

Саквинавир/ритонавир: возможно увеличение концентрации бензодиазепинов и риск усиления их седативного эффекта. Данные препараты рекомендуется применять с осторожностью, при необходимости следует уменьшить дозу бензодиазепинов.

Флутиказон, будесонид

Описаны несколько случаев синдрома Кушинга при одновременном применении этих ингаляционных кортикостероидов и небольшой дозы ритонавира. При необходимости комбинированной терапии следует рассматривать возможность перевода пациентов на ингаляции бекламетазона.

Циклоспорин, такролимус, рапамицин

Саквинавир/ритонавир: может увеличиваться концентрация иммуносупрессантов. Рекомендуется мониторинг терапевтических концентраций циклоспорина, такролимуса, рапамицина при одновременном приеме.

Ингибиторы ГМГ-КоА -редуктазы

Саквинавир/ритонавир: наблюдается значительное увеличение концентрации **симвастатина и ловастатина**, что приводит к рабдомиолизу. Симвастатин и ловастатин не следует применять в комбинации с саквинавиром/ ритонавиром.

Метаболизм **аторвастатина и церивастатина** в меньшей степени зависит от активности CYP3A4, в комбинации их следует использовать в меньших дозах, пациентов тщательно наблюдают на предмет развития миопатии.

Правастатин и флувастатин не метаболизируются с участием CYP3A4. Если показано применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, рекомендуется использовать правастатин или флувастатин.

Пероральные контрацептивы (этинил эстрадиол)

Саквинавир/ритонавир: снижает концентрацию этинил эстрадиола. Следует использовать другие или дополнительные способы контрацепции.

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ИФДЭ5) (силденафил, тадалафил, варденафил)

Саквинавир/ритонавир: может увеличиваться концентрация ИФДЭ5, рекомендуется применять с осторожностью и сокращать дозы (силденафила - до 25 мг каждые 48

часов, тадалафила - до 10 мг каждые 72 часа и варданафила до 2.5 мг каждые 72 часа).

Цизаприд

Саквинавир/ритонавир: увеличение экспозиции цизаприда и удлинение интервала QTc. Цизаприд не следует применять у пациентов, принимающих саквинавир в комбинации с ритонавиром.

Пимозид

Саквинавир/ритонавир: увеличение экспозиции пимозида и удлинение интервала QTc. Пимозид не следует применять у пациентов, принимающих саквинавир в комбинации с ритонавиром.

Ингибиторы протонного насоса (омепразол)

Саквинавир/ритонавир: увеличение равновесной AUC и $C_{\text{макс}}$ саквинавира на 82% и 75%, соответственно. В комбинации с омепразолом или другими ингибиторами протонного насоса рекомендуется применять с осторожностью.

Грейпфрутовый сок

Монотерапия саквинавиром: увеличение экспозиции саквинавира у здоровых добровольцев на 50%, что не имеет клинического значения и не требует коррекции дозы саквинавира. *Саквинавир/ритонавир*: взаимодействие не изучалось.

Фитопрепараты, содержащие *Hypericum perforatum*

Саквинавир/ритонавир: возможно уменьшение концентрации саквинавира в плазме, потеря вирусологического ответа и появление резистентности к одному из компонентов антиретровирусной терапии. Фитопрепараты, содержащие *Hypericum perforatum*, не следует применять у пациентов, принимающих саквинавир/ ритонавир.

Биологически активные добавки (БАД), содержащие экстракт чеснока

Монотерапия саквинавиром: возможно уменьшение концентрации саквинавира в плазме, потеря вирусологического ответа и появление резистентности к одному из компонентов антиретровирусной терапии. При одновременном приеме БАД,

содержащих экстракт чеснока (доза, примерно равная 4 зубчикам чеснока), и саквинавира (1200 мг три раза в день) у здоровых добровольцев наблюдалось уменьшение AUC саквинавира на 51% и уменьшение $C_{\text{макс}}$ на 54%. БАД, содержащие экстракт чеснока, не следует применять у пациентов, принимающих саквинавир.

Саквинавир/ритонавир: взаимодействие не изучалось.

Другие возможные взаимодействия

Хотя специальных исследований не проводилось, одновременный прием саквинавира/ ритонавира и других препаратов, являющихся *метаболитами CYP3A4* (блокаторы кальциевых каналов, дапсон, дизопирамид, хинин, фентанил, алфентанил, амиодарон, алкалоиды спорыньи) может повысить концентрации в плазме этих препаратов, поэтому такие комбинации следует использовать с осторожностью.

Одновременный прием с препаратами, являющимися *мощными индукторами CYP3A4* (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, дексаметазон), напротив, может снизить концентрации саквинавира в плазме.

Особые указания

Пациентов нужно информировать, что саквинавир не излечивает ВИЧ-инфекцию и что у них могут развиваться ассоциированные с ней заболевания, включая оппортунистические инфекции.

У пациентов с *нетяжёлым поражением печени* первоначально рекомендованную дозу саквинавира корректировать не нужно. Применение саквинавира у пациентов с умеренным поражением печени не изучалось, в связи с чем следует соблюдать осторожность, поскольку не исключено увеличение концентрации саквинавира в плазме крови. Известны случаи обострения хронических заболеваний печени на фоне приема саквинавира, развитие портальной гипертензии, обострение гепатита В или гепатита С, цирроза или других заболеваний печени, хотя их причинная связь с приемом препарата не установлена. Через почки выводится незначительная часть препарата, поэтому первоначально корректировать дозу препарата у пациентов с *поражением почек* не нужно. Однако, исследований у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью не проводилось, в связи с чем следует соблюдать осторожность

при назначении саквинавира таким пациентам. Эффективность и безопасность саквинавира у ВИЧ-инфицированных детей (младше 16 лет), а также у больных старше 60 лет не установлены.

У пациентов, получающих ингибиторы протеазы, описаны случаи впервые выявленного сахарного диабета, гипергликемии или декомпенсации ранее имевшегося сахарного диабета. В некоторых случаях гипергликемия была резко выраженной, иногда сопровождалась кетоацидозом. При этом у многих пациентов имели место сопутствующие заболевания, иногда требовавшие назначения препаратов, обладающих способностью повышать уровень глюкозы в крови. Причинная связь между терапией ингибиторами протеазы и развитием гипергликемии и сахарного диабета не установлена.

При лечении ингибиторами протеазы описаны случаи усиления кровотечений, в том числе спонтанное образование подкожных гематом и гемартрозов у *больных гемофилией* типа А и В. Некоторым пациентам приходилось увеличивать дозу фактора VIII. Более чем в половине случаев лечение ингибитором протеазы было продолжено или возобновлено. Причинная связь этих нежелательных явлений с применением ингибиторов протеазы четко не установлена. Больных гемофилией необходимо предупредить о возможном усилении кровотечений.

Перераспределение жира. При проведении антиретровирусной терапии, которая могла включать и ингибиторы протеазы, отмечалось перераспределение или накопление жировых депо организма, в том числе ожирение по центральному типу, отложение жира на дорзальной поверхности шеи и спины («климактерический горбик»), уменьшение подкожно-жировой клетчатки на конечностях, увеличение молочных желез за счет жировых отложений, а также «кушингоид».

Влияние на способность к вождению транспортных средств и работу с машинами и механизмами

При работе с машинами и механизмами следует учитывать профиль безопасности препарата.

Форма выпуска и упаковка

Таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг

По 120 таблеток во флакон из полиэтилена высокой плотности (HDPE) с завинчивающейся крышкой, открывающейся при нажатии. Крышка имеет контроль первого вскрытия. Способ открывания флакона приведён на крышке в виде схемы. Каждый флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Список Б.

Хранить при температуре не выше 30 °С, в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Препарат не следует использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, произведено Рош Фарма С. А., Испания

Юридический адрес производителя:

Рош Фарма С. А., Северо Очоа 13, 28914 Леганес (Мадрид), Испания Roche Farma S.A., Severo Ochoa 13, 28914 Leganes (Madrid), Spain

Претензии потребителей направлять по адресу Представительства в Москве:
125445, ул.Смольная, д.24Д

тел. (495) 258-27-77, факс (495) 258-27-71