Агенераза



Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Непептидный конкурентный ингибитор ВИЧ-протеазы. Блокирует способность вирусной протеазы расщеплять полипротеины-предшественники, необходимые для репликации вируса.

Ампренавир является избирательным ингибитором репликации ВИЧ-1 и ВИЧ-2. In vitro отмечается синергизм действия ампренавира при его сочетании с аналогами нуклеозидов (включая диданозин, зидовудин, абакавир) и с ингибитором протеазы саквинавиром. В комбинации с индинавиром, ритонавиром и нельфинавиром ампренавир оказывает аддитивный эффект.

In vitro были выделены штаммы ВИЧ, резистентные к ампренавиру. Показано, что необходимы, по крайней мере, 3 мутации в 46, 47 и 50 положениях аминокислот ВИЧ-протеазы для подавления штамма с более чем 10-кратным увеличением IC_{50}. Основная мутация 150V, связанная с резистентностью к ампренавиру, не наблюдалась в естественных условиях, а также в штаммах, выделенных у пациентов, получавших ингибитор протеазы. Перекрестная резистентность к другим ингибиторам протеазы у штаммов, резистентных к ампренавиру, выражена незначительно, что позволяет продолжать терапию ингибиторами протеаз. Другие мутации, связанные с резистентностью к ампренавиру (154V и 184V), редко отмечались при лечении ампренавиром.

В клинической практике профиль резистентности к ампренавиру отличается от профиля резистентности к другим ингибиторам протеазы. Резистентные к ампренавиру штаммы in vitro обладают высокой чувствительностью к индинавиру, саквинавиру и нельфинавиру, и низкой чувствительностью к ритонавиру. Из 55 клинических штаммов с мутациями, вызывающими резистентность к ингибиторам протеазы in vivo, 55% были чувствительны к ампренавиру.

Полагают, что развитие перекрестной резистентности между ампренавиром и ингибиторами обратной транскриптазы маловероятно, поскольку они действуют на разные ферменты ВИЧ.

Фармакокинетика

После приема внутрь ампренавир абсорбируется из ЖКТ. Абсорбция нарушается при приеме пищи с высоким содержанием жиров. C_{max} в плазме крови достигается через 1-2 ч после приема однократной дозы. Связывание с белками плазмы составляет около 90%. Ампренавир метаболизируется в печени при участии изофермента CYP3A4. Выводится главным образом в виде метаболитов с калом. $T_{1/2}$ из плазмы составляет 7.1-10.6 ч.

Показания к применению:

Лечение ВИЧ-инфекции у взрослых и детей (в составе комбинированной антиретровирусной терапии).

Относится к болезням:

- Инфекции

Противопоказания:

Одновременное применение с терфенадином, цизапридом, астемизолом и рифампицином; повышенная чувствительность к ампренавиру.

Способ применения и дозы:

Принимают внутрь независимо от приема пищи. Доза зависит от применяемой лекарственной формы и возраста пациента.

В зависимости от применяемой лекарственной формы требуется коррекция режима дозирования пациентам с нарушениями функции печени или почек.

Побочное действие:

Со стороны пищеварительной системы: часто - тошнота, диарея, метеоризм, рвота; редко - повышение активности печеночных трансаминаз.

Со стороны ЦНС: возможны оральная/периоральная парестезия, головная боль, утомляемость.

Прочие: кожная сыпь; редко - повышение уровня триглицеридов; в отдельных случаях - синдром Стивенса-Джонсона.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Безопасность применения при беременности не установлена.

При необходимости применения в период лактации рекомендуется прекратить грудное вскармливание. Это согласуется с общими рекомендациями для ВИЧ-инфицированных женщин о нежелательности грудного вскармливания в связи с возможностью заражения новорожденного.

В *экспериментальных исследованиях* на животных показано, что ампренавир и/или его метаболиты могут проникать через плацентарный барьер.

В период лечения женщинам детородного возраста рекомендуется применять дополнительные негормональные методы контрацепции (т.к. на фоне терапии ампренавиром возможно уменьшение эффективности гормональных контрацептивов).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Препараты, метаболизм которых происходит при участии изофермента CYP3A4, или препараты, влияющие на активность этого фермента, могут изменять фармакокинетику ампренавира. В свою очередь, ампренавир может изменять фармакокинетику препаратов, метаболизм которых осуществляется под воздействием изофермента CYP3A4.

При одновременном применении с ампренавиром терфенадина, цизаприда и астемизола возможно конкурентное угнетение метаболизма этих препаратов и развитие угрожающих жизни нарушений сердечного ритма.

При одновременном применении ампренавира с седативными средствами, метаболизм которых происходит при участии изофермента CYP3A4, существует риск пролонгированного седативного эффекта (комбинации следует избегать).

Ампренавир обладает способностью вызывать клинически значимое лекарственное взаимодействие, обусловленное вытеснением из участков связывания с белками плазмы крови. Ампренавир связывается преимущественно с α_1-кислым гликопротеином, но данный белок редко участвует в указанном взаимодействии.

Изменение фармакокинетических параметров ампренавира наблюдается при его одновременном применении с индинавиром, саквинавиром, нельфинавиром, кетоконазолом, рифампицином, рифабутином, кларитромицином.

При одновременном применении с ампренавиром наблюдаются изменения фармакокинетических параметров зидовудина, ламивудина, индинавира, саквинавира, нельфинавира, кетоконазола, рифабутина, в небольшой степени

- кларитромицина.

Рифампицин уменьшает концентрации ампренавира в плазме приблизительно на 80%.

Одновременное применение ампренавира и рифабутина приводит к увеличению AUC рифабутина на 200% и к усилению побочных эффектов последнего.

Препараты, перечисленные ниже, служат примером субстратов, ингибиторов или индукторов фермента CYP3A4, которые могут взаимодействовать с ампренавиром. Клиническая значимость этого возможного взаимодействия не изучалась.

Ампренавир может вызвать повышение концентраций в плазме дапсона, эритромицина, итраконазола, клозапина, карбамазепина, циметидина, лоратадина, пимозида, варфарина. Эритромицин, итраконазол, циметидин, ритонавир могут увеличивать сывороточные концентрации ампренавира.

Ампренавир может повышать сывороточные концентрации алпразолама, клоразепама, диазепама, флуразепама, дилтиазема, никардипина, нифедипина и нимодипина и тем самым усиливать их активность.

Ампренавир может повышать сывороточные концентрации аторвастатина, флувастатина, ловастатина, правастатина и симвастатина и тем самым усиливать их активность или токсические эффекты.

На основании данных о взаимодействии с другими препаратами из группы ингибиторов ВИЧ-протеазы можно предположить, что эфавиренз и невирапин могут снижать сывороточные концентрации ампренавира. Делавирдин может повышать сывороточные концентрации ампренавира.

Эстрогены, прогестагены и некоторые ГКС могут взаимодействовать с ампренавиром, однако имеющихся данных недостаточно, чтобы определить характер этого взаимодействия. Эффективность гормональных контрацептивов может снижаться вследствие возможного метаболического взаимодействия с ампренавиром.

Не рекомендуется одновременно назначать ампренавир и препараты, содержащие зверобой. Данные фармакокинетического исследования с применением индинавира позволяют предполагать, что зверобой может снижать сывороточные концентрации ампренавира при их одновременном применении.

Особые указания и меры предосторожности:

Применять ампренавир должны специалисты, имеющие опыт лечения ВИЧ-инфекции.

С осторожностью применять у пациентов с нарушением функции печени.

Имеются сообщения, что у пациентов с гемофилией типа А и В, принимавших ингибиторы протеазы, усиливались геморрагические осложнения, включая спонтанные кожные гематомы и гемартрозы. Некоторым из таких пациентов дополнительно вводили фактор VIII. Более чем в половине описанных случаев лечение ингибиторами протеазы было продолжено или возобновлено после их временной отмены. Пациентов с гемофилией следует предупредить о возможном усилении кровоточивости на фоне лечения ингибиторами протеаз.

Лечение антиретровирусными препаратами, в т.ч. ампренавиром, не предотвращает риск передачи ВИЧ другим людям при половых контактах или переливании крови, поэтому пациенты должны соблюдать соответствующие меры предосторожности.

При применении препарата у пациентов старше 65 лет следует учитывать возможные нарушения функции печени, почек или сердца, сопутствующие заболевания и сопутствующую медикаментозную терапию.

Специальных исследований по изучению влияния ампренавира на способность к управлению автомобилем и работе с движущимися механизмами и сложной техникой не проводилось.

Ампренавир не следует применять одновременно с производными алкалоидов спорыньи.

При необходимости одновременного применения рифабутина и ампренавира, дозу рифабутина следует уменьшать, по крайней мере, в 2 раза по сравнению с рекомендуемой.

При нарушениях функции почек

В зависимости от применяемой лекарственной формы требуется коррекция режима дозирования пациентам с нарушениями функции почек.

При нарушениях функции печени

С осторожностью применять у пациентов с нарушением функции печени.

В зависимости от применяемой лекарственной формы требуется коррекция режима дозирования пациентам с нарушениями функции печени.

Применение в пожилом возрасте

При применении препарата у пациентов старше 65 лет следует учитывать возможные нарушения функции печени, почек или сердца, сопутствующие заболевания и сопутствующую медикаментозную терапию.

Источник: http://drugs.thead.ru/Ageneraza