

Интерфаст



Полезные ссылки:

[Цена в Яндексe](#) [Горздрав](#) [Столички](#) [Апрель](#)
[Госреестр](#) [Википедия](#)
[РЛС VIDAL](#) [Mail.Ru](#) [Drugs.com](#)^{англ}

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-коричневого до коричневого цвета, сферической овальной формы; на поперечном разрезе таблетка белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

	1 таб.
саквинавира мезилат	571.5 мг,
что соответствует содержанию саквинавира	500 мг

Вспомогательные вещества: гипромеллоза 4 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 45 мг, коповидон 38 мг, кремния диоксид коллоидный 10 мг, кроскармеллоза натрия 38 мг, магния стеарат 8 мг, полисорбат 80 3.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая 92 мг.

Состав пленочной оболочки: готовая водорастворимая пленочная оболочка 15 мг, в т. ч. гипромеллоза 11.13 мг, полиэтиленгликоль 6000 2.145 мг, титана диоксид 0.525 мг, тальк 0.345 мг, краситель железа оксид красный 0.21 мг, краситель железа оксид желтый 0.645 мг.

10 шт. - упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (6) - пачки картонные.
10 шт. - упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (10) - пачки картонные.
60 шт. - банки полимерные (1) - пачки картонные.
120 шт. - банки полимерные (1) - пачки картонные.
240 шт. - банки полимерные (1) - пачки картонные.
360 шт. - банки полимерные (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Механизм действия

Антиретровирусный препарат, ингибитор протеазы ВИЧ.

Протеаза ВИЧ является важнейшим вирусным ферментом, необходимым для процесса специфического расщепления вирусных структурных полипептидов Gag и Gag-Pol. Эти вирусные полипептиды содержат участок расщепления, который распознается только протеазой ВИЧ и близкородственными вирусными протеазами.

Саквинавир - пептидоподобный структурный аналог этих участков расщепления - является селективным и обратимым ингибитором протеазы ВИЧ, предотвращает образование полноценных инфекционных вирусных частиц.

Антивирусная активность in vitro

Саквинавир проявляет антивирусную активность как в отношении лабораторных штаммов, так и клинических изолятов ВИЧ-1 с типичными значениями ЕС

⁵⁰и EC₉₀ (концентрации, подавляющие 50% и 90% активности протеазы ВИЧ), варьирующими от 1 до 10 нмоль/мл и от 5 до 50 нмоль/мл, соответственно. Антивирусная активность саквинавира *in vitro* оценивалась на инфицированной линии Т-клеток и первичных человеческих культурах лимфоцитов и моноцитов. Антивирусная активность *in vitro* наблюдалась применительно к набору изолятов ВИЧ-1 группы М, кроме клэдов В (А, АЕ, С, D, G, H) и ВИЧ-2 со значениями EC₅₀ 0,3-2,5 нмоль/мл. В присутствии 50% человеческой сыворотки крови или альфа 1-кислого гликопротеина (1 мг/мл) антивирусная активность саквинавира уменьшается в среднем в 25 и 14 раз, соответственно.

Резистентность к саквинавиру

Антивирусная активность относительно исходного генотипа и фенотипа

Генотипические и фенотипические клинические критерии, прогнозирующие клиническую эффективность саквинавира, усиленного ритонавиром, были получены после проведения ретроспективных анализов клинических исследований, а также анализа большой группы госпитализированных пациентов.

Было показано, что исходный фенотип относительно саквинавира (изменение чувствительности относительно эталона; тест PhenoSense) является прогностическим фактором вирусологического ответа. Первое уменьшение вирусологического ответа наблюдалось при уменьшении чувствительности более чем в 2,3 раза. Положительный вирусологический ответ не наблюдался при снижении чувствительности более чем в 12 раз.

Выявлено 9 кодонов протеазы (L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M), связанных с уменьшением вирусологического ответа на терапию саквинавиром в комбинации с ритонавиром (1000/100 мг 2 раза в день), у пациентов, ранее не принимавших саквинавир. Наличие 3 и более мутаций обуславливало сниженный ответ на терапию саквинавиром/ритонавиром.

Взаимосвязь между количеством данных мутаций, обуславливающих резистентность к саквинавиру, и вирусологическим ответом была подтверждена в ходе независимого клинического исследования включающего популяцию пациентов, которые ранее получали более интенсивную терапию, в том числе 54% пациентов ранее получали саквинавир ($p=0,0133$, см. Таблицу 1). Мутация G48V, которая ранее была определена *in vitro* как мутация, характерная для саквинавира, присутствовала изначально у 3 пациентов. У всех этих пациентов ответа на терапию получено не было.

Таблица 1. Вирусологический ответ на саквинавир/ритонавир, стратифицированный по количеству исходных мутаций, обуславливающих резистентность к саквинавиру

Количество исходных мутаций, обуславливающих резистентность к саквинавиру	Госпитализированные пациенты Количество пациентов, не получавших ранее лечение саквинавиром		Ретроспективный анализ КИ Количество пациентов, не получавших/получавших ранее лечение саквинавиром	
	N=138	Изменение концентрации ВИЧ-1 РНК в плазме крови на 12-20 неделях по сравнению с исходной	N=114	Изменение концентрации ВИЧ-1 РНК в плазме крови на 4 неделе по сравнению с исходной
0	35	-2,24	2	-2,04
1	29	-1,88	3	-1,69
2	24	-1,43	14	-1,57
3	30	-0,52	28	-1,41
4	9	-0,18	40	-0,75
5	6	-0,11	17	-0,44
6	5	-0,30	9	0,08
7	0	-	1	0,24

* Шкала мутаций, ассоциированных с саквинавиром: L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M

Канцерогенность

Не было выявлено никакой канцерогенной активности саквинавира при введении препарата крысам и мышам на протяжении 2-х лет. Экспозиция саквинавира в плазме (AUC) у этих особей равнялась примерно 37% и 85% экспозиции саквинавира у людей при приеме саквинавира и ритонавира в дозах 1000/100 мг 2 раза в день.

Мутагенность

В исследованиях *in vitro* на мутагенность и генотоксичность (при необходимости - с метаболической активацией) было показано, что саквинавир не оказывает мутагенной активности как на бактериальные клетки (тест Эймса), так и на клетки млекопитающих (клетки легких китайских хомячков V79/HPRT-тест с гипоксантинуанинфосфорибозилтрансферазой). Саквинавир не вызывает хромосомных мутаций *in vivo*

(микроядерный тест на мышах) или *in vitro* в человеческих лимфоцитах, а также не вызывает первичного повреждения ДНК *in vitro* (репаративный синтез ДНК).

Влияние на фертильность

В исследованиях на крысах не было обнаружено отрицательного влияния на репродуктивную функцию и фертильность при значениях экспозиции препарата (AUC), составляющих приблизительно 33% от экспозиции у людей при приеме саквинавира в комбинации с ритонавиром в рекомендованных дозах 1000/100 мг 2 раза в день.

Тератогенность

В исследованиях на крысах и кроликах не наблюдалось эмбриотоксического или тератогенного влияния саквинавира при значениях экспозиции препарата (AUC), составляющих приблизительно 32% от экспозиции у людей при приеме саквинавира в комбинации с ритонавиром в рекомендованных дозах 1000/100 мг 2 раза в день.

Фармакокинетика

Всасывание

При приеме однократной дозы препарата 600 мг после приема высококалорийной пищи абсолютная биодоступность саквинавира составляет 4%, варьируя от 1% до 9%. Скорее всего биодоступность лимитирована сочетанием эффекта неполного всасывания и выраженным метаболизмом «первого прохождения» через печень. Было показано, что значение pH не играет большой роли в значительном увеличении биодоступности, наблюдающемся после приема пищи.

При приеме многократных доз после еды (25-600 мг 3 раза в день) отмечалось большее увеличение экспозиции саквинавира (в 50 раз), чем при пропорциональном увеличении дозы (в 24 раза). После многократного приема саквинавира (600 мг 3 раза в день) у ВИЧ-инфицированных пациентов площадь под кривой AUC в 2,5 раза выше (95% доверительный интервал, 1,6-3,8), чем после однократного приема.

У здоровых добровольцев AUC после приема 600 мг саквинавира натощак составляла 24 нг*ч/мл (коэффициент вариации 33%), после приема пищи (48 г белка, 60 г углеводов, 57 г жиров, 1006 ккал) - 161 нг*ч/мл (коэффициент вариации 35%).

Прием пищи увеличивает максимальную концентрацию саквинавира с 3,0 нг/мл до 35,5 нг/мл и время ее достижения с 2,4 до 3,8 ч. Подобное влияние пищи продолжается в течение 2 ч после еды. Поэтому прием саквинавира необходимо осуществлять не позднее 2 ч после еды.

Диарея не влияет на всасывание саквинавира, а также и сам прием препарата не оказывает влияния на параметры желудочно-кишечной абсорбции.

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

Распределение

Саквинавир хорошо распределяется в тканях. Средний объем распределения в равновесном состоянии после в/в введения 12 мг - 700 л (коэффициент вариации 39%). Связь с белками плазмы - 98%, не зависит от концентрации препарата (15-700 нг/мл). Саквинавир (при приеме 600 мг 3 раза в день) не определяется в спинномозговой жидкости.

Метаболизм

Подвергается значительному печеночному метаболизму. Быстрый метаболизм до моно- и ди- гидроксированных неактивных производных опосредуется через систему цитохрома P450 и осуществляется изоферментом CYP3A4, который отвечает за более чем 90% печеночного метаболизма (исследования *in vitro*). После в/в введения 66% циркулирующего саквинавира обнаруживается в неизмененном 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 (коэффициент вариации 12%), что слегка превышает печеночный кровоток. Период полувыведения препарата из организма составляет 7 ч.

Выведение

Через 4 дня после приема ¹⁴C-саквинавира внутрь (600 мг) 88% и 1% радиоактивности обнаруживаются в кале и моче, соответственно.

Через 4 дня после внутривенного введения ¹⁴C-саквинавира (10,5 мг) 81% и 3% радиоактивности обнаруживаются в кале и моче, соответственно.

После приема внутрь 13% циркулирующего в плазме саквинавира было представлено в неизмененном виде, остальная часть - в виде метаболитов.

Фармакокинетика в особых клинических группах

Почечная недостаточность

Фармакокинетика препарата саквинавира у пациентов с почечной недостаточностью не изучалась.

Печеночная недостаточность

Влияние нарушения функции печени на равновесную фармакокинетику саквинавира в комбинации с ритонавиром изучалось при участии ВИЧ-инфицированных пациентов (N=7) с нарушением функции печени средней степени (класс В (7-9 баллов) по шкале Чайлд-Пью). Данное исследование включало в себя контрольную группу ВИЧ-инфицированных пациентов (N=7) с нормальной функцией печени, соответствующих исследуемым пациентам по возрасту, полу, массе тела и потреблению табака. У ВИЧ-инфицированных пациентов с умеренным нарушением функции печени средние (% коэффициент вариации) значения AUC_{0-12} и C_{max} саквинавира составляли 24,3 (102%) мг*ч/мл и 3,6 (83%) мг/мл, соответственно. Соответствующие значения в контрольной группе составляли 28,5 (71%) мг*ч/мл и 4,3 (68%) мг/мл. Относительно AUC_{0-12} и C_{max} среднее геометрическое фармакокинетических параметров у пациентов с нарушением функции печени к фармакокинетическим параметрам пациентов с нормальной функцией печени (90% доверительный интервал) составляло 0,7 (0,3-1,6), что позволяет предположить приблизительно 30% уменьшение фармакокинетической экспозиции у пациентов с нарушением функции печени средней степени. У ВИЧ-инфицированных пациентов с нарушением функции печени средней степени коррекции дозы саквинавира не требуется (см. раздел «Особые указания»).

Пол

Не выявлено влияния пола на фармакокинетику саквинавира при однократном пероральном приеме 600 мг 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 (AUC на 56%, C_{max} на 26%), независимо от массы тела и возраста. Клинически значимых различий эффективности и безопасности зарегистрированного режима дозирования саквинавира у мужчин и женщин не выявлено. Терапия саквинавиром в комбинации с ритонавиром в дозах 1000/100 мг была признана безопасной и эффективной у обоих полов.

Расовая принадлежность

Влияние расы на фармакокинетику саквинавира не изучалось.

Возраст

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

Показания к применению:

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

Противопоказания:

- гиперчувствительность к саквинавиру или любому другому компоненту препарата, ритонавиру;
- одновременный прием терфенадина, астемизола, цизаприда, пимозида, амиодарона, флекаинида, пропafenона, кларитромицина (жизнеугрожающие аритмии); рифампицина (тяжелая гепатоцеллюлярная токсичность); алфузозина (артериальная гипотония); кветиапина (риск развития комы); дигидроэрготамина, эргометрина, эрготамина, метилэргометрина (острая токсичность); симвастатина, ловастатина (рабдомиолиз); триазолама, мидазолама для перорального применения (продолжительная/ чрезмерная седация);
- тяжелая печеночная недостаточность;
- детский возраст до 16 лет.

Саквинавир в комбинации с ритонавиром противопоказан пациентам с:

- врожденным или документально подтвержденным приобретенным удлинением интервала QT;
- электролитными нарушениями, особенно с нескорректированной гипокалиемией;
- при одновременном применении с нелфинавиром, лопинавиром, трициклическими антидепрессантами, эритромицином, силденафилом, тадалафилом, варденафилом;
- при использовании с некоторыми другими препаратами, которые обладают одновременно фармакокинетическим взаимодействием и способностью удлинять интервалы QTи/или PR(см. раздел «Взаимодействие с другими

лекарственными препаратами»);

— с клинически значимой брадикардией, сердечной недостаточностью со снижением фракции выброса левого желудочка, симптоматической аритмией в анамнезе.

С осторожностью

— пожилой возраст (старше 60 лет);

— тяжелая почечная недостаточность;

— нарушения функции печени легкой и средней степени;

Саквинавир в комбинации с ритонавиром следует применять с осторожностью у пациентов с сопутствующими структурными заболеваниями сердца, нарушениями проводимости сердца, ишемической болезнью сердца или кардиомиопатией. Саквинавир в комбинации с ритонавиром с другими лекарственными препаратами, обладающими известным пролонгирующим действием в отношении интервалов QTи PR, следует применять только в случае крайней необходимости с осторожностью.

Способ применения и дозы:

Саквинавир назначается только в комбинации с ритонавиром.

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

Стандартный режим дозирования

Взрослые и подростки старше 16 лет:

- в комбинации с ритонавиром (усиленный режим): саквинавир 1000 мг 2 раза в сутки и ритонавир 100 мг 2 раза в сутки в комбинации с другими антиретровирусными препаратами; саквинавир и ритонавир принимают внутрь одновременно и не позднее 2 часов после приема пищи;

- в комбинации с другими ингибиторами протеазы ВИЧ: для ознакомления с рекомендованными дозами и возможными побочными эффектами других антиретровирусных препаратов следует изучить инструкции по их применению.

Дозирование в особых случаях

При возникновении тяжелых явлений токсичности лечение саквинавиром следует прервать. Вследствие возможного увеличения плазменных концентраций при комбинированной терапии с другими антиретровирусными препаратами (например, с ритонавиром) может потребоваться изменение доз ингибиторов протеазы ВИЧ.

Дозирование у особых групп пациентов

Беременность и период грудного вскармливания

У беременных женщин саквинавир следует применять только в том случае, если возможная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Кормление грудью следует прекратить до начала лечения саквинавиром (см.раздел «Применения при беременности и в период грудного вскармливания»).

Пациенты с печеночной недостаточностью

У ВИЧ-инфицированных пациентов с нарушением функции средней степени печени коррекции дозы саквинавира не требуется. Тяжелая печеночная недостаточность является противопоказанием к назначению саквинавира.

Пациенты с почечной недостаточностью

Через почки выводится незначительная часть препарата, поэтому первоначально корректировать дозу препарата у пациентов с нарушением функции почек (с легкой и средней степенью почечной недостаточности) не нужно. Однако исследований у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью не проводилось, в связи с чем следует соблюдать осторожность при применении саквинавира такими пациентами.

Детский возраст

Эффективность и безопасность саквинавира у детей до 16 лет не установлены. Опыт применения саквинавира в детском возрасте ограничен. Данные для рекомендации режима дозирования отсутствуют.

Пожилой возраст

Опыт применения у пациентов старше 60 лет ограничен. Данные для рекомендации режима дозирования отсутствуют.

Побочное действие:

Для описания частоты побочных реакций, возникающих при применении саквинавира, усиленного ритонавиром, используются следующие категории: очень часто ($>1/10$), часто ($>1/100$, $<1/10$), нечасто ($>1/1000$, $<1/100$), редко ($>1/10000$, $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$).

Со стороны системы крови и органов кроветворения: очень часто - тромбоцитопения; часто - анемия, лимфоцитопения, лейкоцитопения; нечасто - нейтропения.

Со стороны органов чувств: нечасто - нарушение зрения.

Со стороны иммунной системы: часто - реакции гиперчувствительности.

Нарушения питания и метаболизма: часто - сахарный диабет, анорексия, повышение аппетита; нечасто - снижение аппетита.

Со стороны психической сферы: часто - снижение либидо, нарушение сна.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль, периферическая нейропатия, парестезия, головокружение, изменение вкусовых ощущений; нечасто - сонливость, судороги.

Со стороны дыхательной системы: часто - одышка.

Со стороны органов ЖКТ: очень часто - диарея, тошнота; часто - вздутие живота, рвота, метеоризм, абдоминальные боли, боль в верхних отделах живота, запор, сухость во рту, диспепсия, отрыжка, сухость губ, неоформленный стул; нечасто - панкреатит.

Со стороны органов гепатобилиарной системы: нечасто - желтуха, гепатит.

Со стороны лабораторных показателей: очень часто - повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, повышение липопротеидов низкой плотности; часто - повышение активности амилазы, концентрации билирубина, креатинина.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто - нарушение функции почек.

Со стороны кожи и ПЖК: часто - приобретенная липодистрофия, алопеция, сухость кожи, экзема, липоатрофия, сыпь, зуд; нечасто - синдром Стивенса-Джонсона, буллезный дерматит.

Со стороны костно-мышечной системы: часто - мышечный спазм.

Прочие: часто - общая слабость (астения), утомляемость, недомогание, увеличение жировой ткани, изъязвления слизистой оболочки.

Сообщалось о случаях сахарного диабета или гипергликемии, иногда сопровождающихся кетоацидозом, у пациентов, получающих ингибиторы протеазы ВИЧ. У ВИЧ-инфицированных пациентов комбинированная антиретровирусная терапия ассоциируется с перераспределением жировой ткани - липодистрофией, включающей атрофию подкожного жира на лице и конечностях, увеличение висцерального и интраабдоминального жира, увеличение молочных желез и отложение жира на дорзальной поверхности шеи и спины («бычий горб»).

У пациентов, получающих комбинированную антиретровирусную терапию, отмечались метаболические нарушения: гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность, гипергликемия и гиперлактатемия.

У пациентов с гемофилией типа А и В, получающих лечение ингибиторами протеазы ВИЧ, отмечалось усиление кровотечений, в том числе спонтанное образование подкожных гематом и гемартрозов.

При применении ингибиторов протеазы ВИЧ, особенно в комбинации с нуклеозидными аналогами, сообщалось о повышении активности КФК, миалгии, миозите и редко рабдомиолизе. Зарегистрированы случаи остеонекроза, особенно у пациентов с общепринятыми факторами риска, распространенной ВИЧ-инфекцией или при длительной комбинированной антиретровирусной терапии. Частота неизвестна.

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент инициации комбинированной антиретровирусной терапии может развиваться воспалительный ответ на асимптомные или резидуальные оппортунистические инфекции (синдром иммунной реактивации).

Передозировка:

В настоящее время клинический опыт передозировки саквинавира у людей ограничен. Острая или хроническая передозировка при монотерапии саквинавиром не приводит к серьезным осложнениям.

В комбинации с другими ингибиторами протеазы ВИЧ возможны следующие симптомы: общая слабость, утомляемость, 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.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Беременность

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. При применении саквинавира в комбинации с другими антиретровирусными препаратами у беременных, редко сообщалось о врожденных пороках развития, врожденных аномалиях, а также других нарушениях, не сопровождавшихся врожденными аномалиями.

Во время беременности саквинавир следует применять только в том случае, если возможная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Период грудного вскармливания

Данных, полученных на животных и у человека относительно возможного проникновения 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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

В большинстве проведенных исследований по лекарственному взаимодействию изучалось применение саквинавира в неусиленном режиме. Информация по применению саквинавира в комбинации с ритонавиром (усиленный режим) ограничена. Результаты, полученные в ходе исследований по применению саквинавира в неусиленном режиме, могут полностью не отражать эффекты применения саквинавира в комбинации с ритонавиром.

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

Препараты, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 или влияют на активность изофермента CYP3A4 и/или P-гликопротеина, могут изменить фармакокинетику саквинавира. Аналогично саквинавир может изменить фармакокинетику других препаратов, являющихся субстратом изофермента CYP3A4 или P-гликопротеина. Ритонавир, как мощный ингибитор изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина, может оказывать влияние на фармакокинетику других препаратов. При назначении комбинированной терапии следует учитывать возможные взаимодействия с ритонавиром. Учитывая результаты, полученные при применении саквинавира в комбинации с ритонавиром здоровыми добровольцами в отношении дозозависимого удлинения интервалов QT_i PR (см. разделы «Противопоказания», «Особые указания»), аддитивные эффекты в отношении удлинения интервалов QT_i PR могут возникать при применении препаратов следующих классов: антиаритмические средства IA или III класса, нейролептики, трициклические антидепрессанты, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ИФДЭ-5), отдельные антибактериальные и антигистаминные препараты, а также другие лекарственные препараты (см. ниже). Эти аддитивные эффекты могут привести к увеличению риска возникновения желудочковых аритмий, особенно аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade des pointes). Таким образом, следует избегать совместного приема саквинавира в комбинации с ритонавиром и перечисленных лекарственных препаратов, при наличии других альтернативных терапевтических возможностей. Строго противопоказаны лекарственные препараты, одновременно обладающие фармакокинетическим взаимодействием с саквинавиром в комбинации с ритонавиром и способностью удлинять интервалы QT_i PR. Не рекомендуется комбинировать саквинавир и ритонавир с другими лекарственными препаратами, обладающими известным пролонгирующим действием в отношении интервалов QT и PR. Следовательно, в случае крайней необходимости подобная комбинация должна использоваться с осторожностью.

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

Диданозин

Саквинавир/ритонавир (усиленный режим): однократный прием диданозина в дозе 400 мг приводил к уменьшению

AUC и $C_{\max}$ саквинавира, принимаемого в комбинации с ритонавиром (1600 мг/100 мг 4 раза в день на протяжении 2 недель) здоровыми добровольцами, примерно на 30% и 25%, соответственно, однако не оказывал влияния на $C_{\min}$ саквинавира. Эти изменения, вероятно, не имеют определенной клинической значимости. Коррекция дозы в таких случаях не требуется. *Монотерапия саквинавиром (неусиленный режим)*: взаимодействие между саквинавиром и диданозином не изучалось.

Тенофовир

Саквинавир/ритонавир: одновременный прием тенофовира с саквинавиром в комбинации с ритонавиром не оказывал клинически значимого влияния на экспозицию саквинавира. Прием тенофовира в дозе 300 мг один раз в день приводил к уменьшению AUC и $C_{\max}$ саквинавира (саквинавир в комбинации с ритонавиром 1000/100 мг два раза в день) на 1% и 7%, соответственно. Однако эти изменения не являются клинически значимыми. Коррекция дозы в таких случаях не требуется.

Залцитабин и/или зидовудин

Монотерапия саквинавиром: одновременный прием залцитабина и/или зидовудина с саквинавиром не оказывает влияния на фармакокинетические параметры этих препаратов. Коррекция дозы в таких случаях не требуется.

Саквинавир/ритонавир: в настоящее время нет завершенных исследований, изучающих изменения фармакокинетических параметров при одновременном назначении данных лекарственных препаратов. Коррекция дозы не требуется.

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

Делавирдин

Монотерапия саквинавиром: одновременный прием приводит к повышению AUC саквинавира на 348%, что в некоторых случаях может сопровождаться увеличением «печеночных» трансаминаз. В настоящее время информация о безопасности применения такой комбинации лекарственных препаратов ограничена, а данные по эффективности отсутствуют. При комбинированной терапии с делавирдином рекомендуется контроль функции печени.

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

Эфавиреиз

Монотерапия саквинавиром: одновременный прием эфавиренза (600 мг) и саквинавира (1200 мг 3 раза в сутки) уменьшал AUC саквинавира на 62%, а $C_{\max}$ саквинавира на 50%. Концентрации эфавиренза также снижались на 10%, однако это снижение не является клинически значимым. В связи с данными результатами, саквинавир следует применять в комбинации с эфавирензом, только если концентрация саквинавира в крови повышается при приеме других антиретровирусных препаратов, например, ритонавира.

Саквинавир/ритонавир: клинически значимых отклонений в концентрациях саквинавира или эфавиренза не отмечено. Коррекция дозы в таких случаях не требуется.

Невирапин

Монотерапия саквинавиром: одновременный прием невирапина и саквинавира уменьшал AUC саквинавира на 24%, но не оказывал влияния на AUC невирапина. Эти изменения не являются клинически значимыми. Коррекция дозы в таких случаях не требуется.

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

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Атазанавир

При одновременном применении отмечается увеличение концентрации в плазме и AUC саквинавира; концентрация атазанавира не изменяется. Возможно увеличение интервала PR. Одновременное применение атазанавира и комбинации

саквинавир/ритонавир противопоказано в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий.

Фосампренавир

Саквинавир/ритонавир: одновременный прием фосампренавира и препарата саквинавира в комбинации с ритонавиром (1000/100 мг) не вызывал клинически значимых изменений экспозиции саквинавира (AUC и $C_{\max}$ саквинавира уменьшались соответственно на 15% и 9%, а $C_{\min}$ саквинавира уменьшалась на 24%, но тем не менее оставалась выше порога терапевтической эффективности). Коррекция дозы не требуется.

Индинавир

Монотерапия саквинавиром: одновременное применение индинавира (800 мг 3 раза в день) 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. Соответствующие дозы для данной комбинации лекарственных препаратов не установлены.

Саквинавир/ритонавир: прием низких доз ритонавира приводит к увеличению концентрации индинавира, что может привести к развитию нефролитиаза.

Лопинавир/ритонавир

Саквинавир/ритонавир: прием лопинавира в дозе 400 мг не приводил к изменению фармакокинетических параметров саквинавира, принимаемого в комбинации с ритонавиром (равновесные значения AUC_{0-12} саквинавира - 15130 и 16977 нг* ч/мл, C_{max} 2410 и 2300 нг/мл и C_{min} 427 и 543 нг/мл соответственно в комбинации с лопинавиром и без него), но значительно уменьшал экспозицию ритонавира. Тем не менее, эффективность ритонавира в этом случае оставалась прежней. Концентрации лопинавира в плазме не изменялись (по сравнению с данными предыдущих исследований комбинации лопинавир/ритонавир).

Одновременное применение саквинавира с ритонавиром и лопинавиром противопоказано в связи с возможным развитием жизнеугрожающих арий (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Нелфинавир

Неусиленный саквинавир: схема терапии, включающая саквинавир (1200 мг 3 раза в сутки) и нелфинавир (750 мг 3 раза в сутки) дополнительно к 2 нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы, приводила к более длительному ответу (продолгование времени до вирусологического рецидива). Наблюдалось 392% и 179% увеличение AUC и C_{max} саквинавира, соответственно. AUC нелфинавира увеличивалась на 18%, C_{max} не изменялась. При одновременном применении нелфинавира и саквинавира умеренно увеличивалась частота возникновения диареи.

Саквинавир/ритонавир: среднее геометрическое отношение AUC_{0-12} и C_{max} нелфинавира (1250 мг 2 раза в сутки) в присутствии или отсутствии саквинавира в комбинации с ритонавиром (1000 мг/100 мг 2 раза в сутки) составили 0,94 (90% доверительный интервал: 0,72-1,22) и 0,95 (90% доверительный интервал: 0,77-1,16), соответственно. В присутствии саквинавира в комбинации с ритонавиром, AUC_{0-12} и C_{max} метаболита нелфинавира М8 снижались в 2,25 раза (90% доверительный интервал: 1,47-3,44) и в 1,74 раза (90% доверительный интервал: 1,25-2,4), соответственно. Однако профиль безопасности нелфинавира не изменялся.

Среднее геометрическое отношение AUC_{0-12} и C_{max} саквинавира в комбинации с ритонавиром (1000 мг/100 мг 2 раза в сутки) в присутствии или отсутствии нелфинавира (1250 мг 2 раза в сутки) составили 1,13 (90% доверительный интервал: 0,73-1,74) и 1,09 (90% доверительный интервал: 0,73-1,61), соответственно.

Одновременное применение саквинавира в комбинации с ритонавиром и нелфинавиром противопоказано.

Ритонавир

Саквинавир не оказывает влияние на фармакокинетику ритонавира после однократного или многократного приема у здоровых добровольцев. Ритонавир значительно ингибирует метаболизм саквинавира, что приводит к более высоким концентрациям саквинавира в плазме. Равновесные значения AUC_{0-24} и C_{max} саквинавира у пациентов после приема препарата в дозе 600 мг 3 раза в день составляли 2598 нг*ч/мл и 197 нг/мл, соответственно.

При приеме 1000 мг саквинавира в комбинации со 100 мг ритонавира два раз в сутки равновесные значения AUC_{0-24} и C_{max} и C_{min} равны 29214 нг*ч/мл, 2623 нг/мл и 371 нг/мл, соответственно.

При приеме саквинавира в комбинации с ритонавиром в дозе 1000 мг/100 мг 2 раза в день системная экспозиция саквинавира на протяжении 24-часового периода была сходна или превышала его экспозицию при приеме саквинавира в дозе 1200 мг 3 раза в день.

Типранавир

Саквинавир/ритонавир: не рекомендуется комбинированная терапия, так как типранавир, усиленный небольшими дозами ритонавира, снижает C_{min} саквинавира на 78% (клиническая значимость этого снижения не установлена). Если, тем не менее, принято решение о необходимости назначения данной комбинации препаратов, настоятельно рекомендуется проводить мониторинг концентраций саквинавира в плазме.

Антагонисты рецепторов CCR5

Маравирок

Саквинавир/ритонавир увеличивает концентрации маравирока в плазме крови. При одновременном применении с комбинацией саквинавир/ритонавир маравирок следует назначать в дозе 150 мг 2 раза в сутки. Рекомендуется клиническое мониторинг состояния пациентов.

Ингибиторы слияния

Энфувиртид

Саквинавир/ритонавир: одновременное применение энфувиртида и саквинавира в комбинации с ритонавиром (1000 мг/100 мг 2 раза в день) не привело к клинически значимым изменениям фармакокинетики данных препаратов. Коррекция дозы в таких случаях не требуется.

Монотерапия саквинавиром: взаимодействие между саквинавиром и энфувиртидом не изучалось.

Другие лекарственные препараты

Антиаритмические средства (бепридил, лидокаин (при системном применении), хинидин)

При одновременном применении возможно увеличение концентраций антиаритмических препаратов в плазме крови. Данные антиаритмические средства противопоказаны для совместного применения с саквинавиром в комбинации с ритонавиром в связи с возможным развитием жизнеугрожающих сердечных аритмий (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Другие антиаритмические средства (амиодарон, флекаинид, пропафенон, соталол, ибутилид)

При одновременном применении с саквинавиром/ритонавиром могут увеличиться их концентрации. Одновременное применение указанных препаратов с комбинацией саквинавир/ритонавир противопоказано в связи с риском развития жизнеугрожающих аритмий.

Антикоагулянты (варфарин)

Саквинавир/ритонавир: концентрации варфарина могут изменяться, необходимо контролировать международное нормализованное отношение (МНО).

Противоэпилептические средства (карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин)

Монотерапия саквинавиром: карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин - индукторы микросомальных ферментов печени (изофермента CYP3A4) могут снижать концентрацию саквинавира в плазме.

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

Антидепрессанты

Трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин)

Саквинавир/ритонавир: ритонавир может увеличивать концентрацию трициклических антидепрессантов. Одновременное применение саквинавира и ритонавира с трициклическими антидепрессантами противопоказано в связи с возможным риском развития жизнеугрожающих аритмий.

Нефазодон

Монотерапия саквинавиром: Нефазодон, как ингибитор изофермента CYP3A4, может увеличивать концентрацию саквинавира и его токсичность. Одновременное применение саквинавира и нефазодона не рекомендуется.

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

Тразодон

Саквинавир/ритонавир: одновременный прием тразодона и саквинавира в комбинации с ритонавиром может приводить к увеличению концентраций тразодона в плазме. При одновременном применении тразодона и ритонавира наблюдались такие нежелательные реакции как тошнота, головокружение, снижение артериального давления и обморок. Тразодон противопоказан пациентам, принимающим саквинавир в комбинации с ритонавиром, в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Антигистаминные средства (терфенадин, астемизол)

Одновременный прием терфенадина и саквинавира приводит к увеличению AUC терфенадина в плазме, что ассоциируется с удлинением интервала QTc. 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.

Противомикробные средства

Кларитромицин

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

кларитромицином. При одновременном применении этих препаратов в изученных дозах на протяжении ограниченного времени коррекции доз не требуется. Применение данной комбинации противопоказано в связи с возможным риском развития жизнеугрожающих аритмий. *Саквинавир/ритонавир*: взаимодействие между саквинавиром в комбинации с ритонавиром и кларитромицином не изучалось.

Эритромицин

Монотерапия саквинавиром: при одновременном применении эритромицина (250 мг 4 раза в день) и саквинавира (1200 мг 3 раза в день) отмечалось увеличение AUC и $C_{\max}$ саквинавира на 99% и 106%. При одновременном применении этих препаратов коррекции доз не требуется.

Саквинавир/ритонавир: взаимодействие между саквинавиром в комбинации с ритонавиром и эритромицином не изучалось. Применение данной комбинации противопоказано в связи с возможным риском развития жизнеугрожающих аритмий.

Стрептограммины (хинупристин/далфопристин)

Стрептограммины ингибируют изофермент CYP3A4, могут увеличивать концентрацию саквинавира. При одновременном применении этих препаратов рекомендуется контролировать состояние пациента с целью выявления токсичности саквинавира.

Пентамидин, спарфлоксацин, галофантрин

При одновременном применении с саквинавиром в комбинации с ритонавиром усиливается риск желудочковых аритмий, в частности аритмии желудочковой тахисистолической типа «пируэт» (torsade des pointes). Одновременное применение саквинавира и ритонавира с указанными препаратами противопоказано.

Фузидиевая кислота

Хотя взаимодействие с фузидиевой кислотой не изучалось, одновременное применение может привести к повышению концентраций как фузидиевой кислоты, так и саквинавира/ритонавира.

Противогрибковые средства

Кетоконазол

Монотерапия саквинавиром: при одновременном применении кетоконазола (200 мг в сутки) и саквинавира отмечается увеличение концентрации саквинавира в плазме в 1,5 раза. Увеличение периода полувыведения или изменение скорости абсорбции не отмечалось. Прием саквинавира в дозе 600 мг три раза в день не влияет на фармакокинетику кетоконазола. Коррекции дозы при одновременном применении этих двух препаратов в изученных дозах не требуется.

Саквинавир/ритонавир: одновременное применение кетоконазола (200 мг в сутки) и саквинавира в комбинации с ритонавиром (1000 мг/100 мг 2 раза в день) не привело к изменению равновесных значений AUC_{0-12} и $C_{\max}$ саквинавира и ритонавира. При одновременном применении этих препаратов с кетоконазолом в дозе меньшей или равной 200 мг коррекции доз не требуется. Однако подобное применение (кетоконазол 200 мг в сутки и саквинавир в комбинации с ритонавиром 1000 мг/100 мг 2 раза в день) привело к увеличению равновесных значений $C_{\max}$ и AUC_{0-24} кетоконазола на 45% (90% доверительный интервал: 32-59%) и 168% (90% доверительный интервал: 146-193%), соответственно. Эти данные необходимо учитывать при принятии решения о дозе кетоконазола в данной комбинации препаратов. Не рекомендуется назначение кетоконазола в дозах более 200 мг в день.

Итраконазол

Монотерапия саквинавиром: итраконазол, подобно кетоконазолу, является относительно мощным ингибитором изофермента CYP3A4, в связи с чем может наблюдаться схожее взаимодействие. При одновременном приеме итраконазола и саквинавира рекомендуется контролировать состояние пациента с целью выявления токсичности саквинавира.

Саквинавир/ритонавир: взаимодействие между саквинавиром, усиленном ритонавиром, и итраконазолом не изучалось.

Флуконазол/миконазол

Флуконазол и миконазол являются ингибиторами изофермента CYP3A4 и могут увеличивать плазменные концентрации саквинавира. Специальные исследования данной комбинации препаратов не проводились.

Антимикобактериальные препараты

Рифабутин

Монотерапия саквинавиром: рифабутин снижает концентрацию саквинавира в плазме на 40%. Монотерапию саквинавиром не следует применять одновременно с рифабутином.

Саквинавир/ритонавир: при многократном режиме дозирования рифабутин (150 мг один раз в 3 дня) в комбинации с саквинавиром и ритонавиром (1000/100 мг 2 раза в день) несколько уменьшал значения AUC_{0-12} и $C_{\max}$ саквинавира на 13% (90% доверительный интервал: -31%-9%) и на 15% (90% доверительный интервал: -32%-7%), соответственно, у

здоровых добровольцев. Однако, рифабутин не оказывал влияния на AUC_{0-12} (90% доверительный интервал: -10%-9%) и C_{max} (90% доверительный интервал: -8%-7%) ритонавира. Коррекция дозы не требуется.

Проводилась оценка влияния многократного режима дозирования саквинавира в комбинации с ритонавиром (1000/100 мг 2 раза в день) на фармакокинетику рифабутин при применении его в дозе 150 мг один раз в 3 дня или в дозе 150 мг один раз в 4 дня по сравнению с монотерапией рифабутином 150 мг ежедневно. При применении рифабутин в дозе 150 мг один раз в 3 дня в комбинации с саквинавиром и ритонавиром, значения AUC_{0-72} и C_{max} активного вещества (рифабутин + 25-О-деацетил-рифабутин) увеличились на 134% (90% доверительный интервал: 109%-162%) и на 130% (90% доверительный интервал: 98%-167%), соответственно. Экспозиция рифабутин увеличилась на 53% (90% доверительный интервал: 36%-73%) для AUC_{0-72} и на 86% (90% доверительный интервал: 57%-119%) для C_{max} . При применении рифабутин в дозе 150 мг один раз в 4 дня в комбинации с саквинавиром и ритонавиром, значения AUC_{0-96} и C_{max} активного вещества (рифабутин + 25-О-деацетил-рифабутин) увеличились на 60% (90% доверительный интервал: 43%-79%) и на 111% (90% доверительный интервал: 75%-153%), соответственно. При данном режиме дозирования экспозиция рифабутин не изменилась для AUC_{0-96} (90% доверительный интервал: -10%-13%) и увеличилась на 68% (90% доверительный интервал: 38%-105%) для C_{max} .

Рекомендованная доза рифабутин при применении в комбинации с саквинавиром и ритонавиром (1000/100 мг 2 раза в день) составляет 150 мг один раз в 4 дня. При данном режиме дозирования этих препаратов рекомендуется мониторинг активности «печеночных» ферментов, а также числа нейтрофилов (для выявления нейтропении) в крови.

При применении рифабутин в комбинации с саквинавиром и ритонавиром (1000/100 мг 2 раза в день) не рекомендуется применять рифабутин 2 раза в неделю. Данный режим дозирования может привести к увеличению экспозиции рифабутин и его метаболитов до значений, достигаемых при ежедневном приеме препарата в дозе 300 мг, что может привести к увеличению частоты и тяжести нежелательных явлений, связанных с приемом рифабутин (см. раздел «Особые указания»).

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 ниже терапевтической.

Саквинавир/ритонавир: одновременный прием рифампицина у пациентов с туберкулезом, принимающих саквинавир в комбинации с ритонавиром (1600 мг/200 мг в день), уменьшал AUC саквинавира на 50%, однако концентрация саквинавира оставалась в пределах терапевтической. Также концентрация саквинавира оставалась в пределах терапевтической у пациентов с туберкулезом, принимающих саквинавир, усиленный ритонавиром, 1000/100 мг 2 раза в день, и 450 мг рифампицина ежедневно, или саквинавир в комбинации с ритонавиром, 400/400 мг два раза в день, и рифампицин 600 мг ежедневно. При приеме подобной комбинации препаратов возникает возможность развития острой гепатоцеллюлярной токсичности, следовательно, рифампицин не следует применять у пациентов, принимающих саквинавир в комбинации с ритонавиром в рамках антиретровирусной терапии.

Препараты для лечения подагры

Колхицин

При одновременном применении колхицина с комбинацией саквинавир/ритонавир может увеличиваться концентрация колхицина в плазме крови. В связи с возможным усилением токсических эффектов колхицина (миопатия, рабдомиолиз) не рекомендуется применять колхицин одновременно с комбинацией саквинавир/ритонавир, особенно у пациентов с

нарушениями функции почек или печени.

Нейролептики

Кветиапин

При одновременном применении с саквинавиром/ритонавиром возможно повышение концентрации кветиапина в плазме (за счет ингибирования CYP3A саквинавиром/ритонавиром). В связи с возможным усилением токсических эффектов кветиапина и риском развития комы одновременный прием препаратов противопоказан.

Бензодиазепины

Мидазолам

Монотерапия саквинавиром: при одновременном пероральном приеме мидазолама (7,5 мг) саквинавир (1200 мг 3 раза в день) увеличивал C_{max} и AUC мидазолама на 235% и 514%, соответственно. Саквинавир увеличивал период полувыведения мидазолама с 4,3 до 10,9 ч и абсолютную биодоступность мидазолама с 41 до 90%, что сопровождалось нарушением психомоторной активности и усилением седативного эффекта. При одновременном применении 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 ч, при этом усиливалось лишь субъективное ощущение действия мидазолама. *Саквинавир/ритонавир:* при одновременном однократном приеме внутрь мидазолама (7,5 мг) через 2 недели приема саквинавира/ритонавира (1000/100 мг два раза в день) наблюдалось увеличение C_{max} мидазолама в 4,3 раза и AUC мидазолама в 12,4 раза.

Саквинавир/ритонавир увеличивали период полувыведения мидазолама с 4,7 до 14,9 ч. Пероральный прием мидазолама противопоказан пациентам, принимающим саквинавир в комбинации с ритонавиром. Следует соблюдать осторожность при парентеральном введении мидазолама пациентам, принимающим саквинавир. Данные по одновременному приему саквинавира в комбинации с ритонавиром и внутривенному введению мидазолама отсутствуют. На основании данных исследований по совместному применению модуляторов изофермента CYP3A4 и мидазолама при внутривенном пути введения можно предположить возможное увеличение плазменных концентраций мидазолама в 3-4 раза. Одновременное применение саквинавира и внутривенное введение мидазолама следует проводить в палатах интенсивной терапии или в отделениях с возможностью своевременного проведения клинического мониторинга и адекватного лечения в случае угнетения дыхания и/или длительной седации. Необходима коррекция дозы, особенно в случаях неоднократного введения мидазолама.

Триазолам

Саквинавир/ритонавир: возможно увеличение концентрации триазолама в плазме, что повышает риск развития угрожающих жизни побочных эффектов (в т.ч. угнетение дыхания). Прием триазолама противопоказан пациентам, принимающим саквинавир в комбинации с ритонавиром.

Алпразолам, дикалия клоразепат, 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.

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов

Фелодипин, нифедипин, никардипин, дилтиазем, нимодипин, верапамил, амлодипин, низолдипин, исрадипин

Саквинавир/ритонавир: возможно увеличение концентрации этих препаратов. Данные препараты в комбинации с саквинавиром/ритонавиром следует применять с осторожностью, рекомендуется клиническое мониторирование состояния пациентов.

Альфа-адреноблокаторы

Алфузозин

При одновременном применении с саквинавиром/ритонавиром возможно увеличение концентрации алфузозина, что может привести к артериальной гипотонии. Применение данной комбинации противопоказано.

Бета-адреномиметики

Салметерол

При совместном применении саквинавира и салметерола отмечается повышение концентрации салметерола в плазме крови, что увеличивает риск развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, свойственных салметеролу, в т.ч. удлинения интервала QT, ощущения сердцебиения, синусовой тахикардии. Одновременное применение салметерола и саквинавира не рекомендуется.

Антагонисты эндотелиновых рецепторов

Бозентан

При одновременном применении бозентана и комбинации саквинавир/ритонавир возможно повышение концентраций бозентана и снижение концентраций саквинавира/ритонавира в плазме крови. При одновременном применении необходимо осуществлять контроль эффективности терапии ВИЧ, а пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет токсичности, связанной с бозентаном. Может потребоваться коррекция дозы бозентана.

Глюкокортикостероиды

Дексаметазон

Является индуктором изофермента CYP3A4 и может уменьшать концентрации саквинавира. При одновременном приеме эффективность саквинавира может снижаться. Дексаметазон в комбинации с саквинавиром рекомендуется применять с осторожностью. Взаимодействие между саквинавиром в комбинации с ритонавиром и дексаметазоном не изучалось.

Флутиказон, будесонид

Описаны несколько случаев синдрома Иценко-Кушинга при одновременном применении этих глюкокортикостероидов (ингаляционный или интраназальный путь введения) и небольшой дозы ритонавира. При необходимости комбинированной терапии следует рассматривать возможность перевода пациентов на ингаляции бекламетазона.

Сердечные гликозиды

Дигоксин

Одновременный прием однократной дозы дигоксина (0,5 мг) после двух недель приема саквинавира в комбинации с ритонавиром (1000/100 мг 2 раза в день) привел к увеличению $C_{\max}$ и AUC_{0-12} дигоксина на 27% и 49%, соответственно. Дигоксин в комбинации с саквинавиром рекомендуется применять с осторожностью. Необходимо уменьшить дозу дигоксина и проводить мониторинг его концентраций в плазме.

Алкалоиды спорыньи и их производные

Дигидроэрготамин, эргометрин, эрготамин, метилэргометрин

Одновременное применение этих препаратов с саквинавиром в комбинации с ритонавиром противопоказано, вследствие возможности развития острой токсичности.

Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов

Ранитидин

Монотерапия саквинавиром: при одновременном приеме саквинавира, ранитидина и пищи увеличивалась экспозиция саквинавира (AUC на 67%) по сравнению с приемом только саквинавира и пищи. Данные изменения не являются клинически значимыми. Коррекция дозы не требуется.

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

Иммунодепрессанты

Циклоспорин, такролимус, сиролимус

Саквинавир/ритонавир: может увеличиваться концентрация иммунодепрессантов. Рекомендуется мониторинг терапевтических концентраций циклоспорина, такролимуса, сиролимуса при одновременном приеме с саквинавиром в комбинации с ритонавиром.

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 изофермента CYP3A4. В комбинации их следует использовать в меньших дозах. Пациентов тщательно наблюдают на предмет развития миопатии (мышечная слабость, боль в мышцах, увеличение активности КФК).

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

Наркотические анальгетики

Метадон

Саквинавир/ритонавир: одновременный прием саквинавира в комбинации с ритонавиром (1000/100 мг 2 раза в день) и метадона (60-120 мг один раз в день) привел к уменьшению AUC метадона на 19%. Применение метадона одновременно с комбинацией саквинавир/ритонавир противопоказано из-за возможного аддитивного эффекта на удлинение интервалов QT и/или PR (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Пероральные контрацептивы (этинилэстрадиол)

Саквинавир/ритонавир: снижает концентрацию этинилэстрадиола. Следует использовать другие или дополнительные методы контрацепции.

Корректоры нарушений мозгового кровообращения

Винкамин

Одновременное применение саквинавира и ритонавира с винкамином (для внутривенного введения) противопоказано в связи с возможным риском развития жизнеугрожающих аритмий.

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ИФДЭ-5)

Силденафил

Одновременное применение саквинавира (1200 мг 3 раза в день) и силденафила (однократный прием 100 мг), являющегося субстратом изофермента CYP3A4, привело к увеличению $C_{\max}$ и AUC силденафила на 140% и 210%, соответственно. Одновременное применение силденафила и комбинации саквинавир/ритонавир противопоказано в

связи с возможным риском развития жизнеугрожающих аритмий.

Тадалафил

Саквинавир/ритонавир: при одновременном приеме возможно увеличение концентраций тадалафила. Применение данной комбинации противопоказано в связи с возможным риском развития жизнеугрожающих аритмий.

Варденафил

Саквинавир/ритонавир: при одновременном приеме возможно увеличение концентраций варденафила. Применение данной комбинации противопоказано в связи с возможным риском развития жизнеугрожающих аритмий.

Препараты, повышающие моторику ЖКТ

Цизаприд

Саквинавир/ритонавир: может вызывать увеличение экспозиции цизаприда (AUC) и удлинение интервала QTc. Цизаприд противопоказан у пациентов, принимающих саквинавир в комбинации с ритонавиром, из-за возможного возникновения жизнеугрожающих аритмий (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»). Препараты, замедляющие прохождение пищи по ЖКТ. Информация об уменьшении концентрации саквинавира в плазме при совместном приеме с препаратами, замедляющими прохождение пищи по ЖКТ (например, метоклопрамидом), отсутствует.

Антипсихотические средства (нейролептики)

Пимозид

Саквинавир/ритонавир: может вызывать увеличение экспозиции пимозида (AUC), ассоциирующееся с аддитивным эффектом на удлинение интервала QTи/или PR (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»). Пимозид противопоказан к применению у пациентов, принимающих саквинавир в комбинации с ритонавиром, в связи с возможным риском развития жизнеугрожающих аритмий.

Сультоприд, сертиндол, клозапин, тиоридазин, мезоридазин, фенотиазин, галоперидол

При одновременном применении данных препаратов с саквинавиром в комбинации с ритонавиром возможно увеличение концентраций нейролептиков в плазме и удлинение интервала QT. Одновременное применение указанных антипсихотических препаратов с комбинацией саквинавир/ритонавир противопоказано в связи с возможным риском развития жизнеугрожающих аритмий.

Ингибиторы протонного насоса (омепразол)

Саквинавир/ритонавир: одновременное применение омепразола (40 мг ежедневно) и саквинавира в комбинации с ритонавиром (1000/100 мг 2 раза в день) привело к увеличению равновесных значений AUC и C_{max} саквинавира на 82% (90% доверительный интервал: 44%-131 %) и 75% (90% доверительный интервал: 38%-123%), соответственно. Концентрации ритонавира в плазме значительно не изменились. Одновременное применение комбинации саквинавир/ритонавир с омепразолом не рекомендуется.

Данные об одновременном применении саквинавира в комбинации с ритонавиром и других ингибиторов протонного насоса отсутствуют. Одновременное применение с комбинацией саквинавир/ритонавир не рекомендуется.

Грейпфрутовый сок

Монотерапия саквинавиром: увеличение экспозиции саквинавира у здоровых добровольцев при однократном приеме грейпфрутового сока на 50% и на 100% при употреблении сока двойной концентрации, что не имеет клинического значения и не требует коррекции дозы саквинавира.

Саквинавир/ритонавир: взаимодействие не изучалось.

Фитопрепараты, содержащие зверобой продырявленный (Hypericum perforatum)

Монотерапия саквинавиром: некоторые фитопрепараты могут содержать компоненты, являющиеся ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4 или Р-гликопротеина, и приводить к изменению фармакокинетики саквинавира. Возможно уменьшение концентрации саквинавира в плазме, потеря вирусологического ответа и появление резистентности к одному из компонентов антиретровирусной терапии. Фитопрепараты, содержащие зверобой продырявленный (Hypericum perforatum), не следует применять у пациентов, принимающих саквинавир. Если пациент уже принимает фитопрепараты, содержащие зверобой продырявленный, то прием этих препаратов необходимо прекратить. Эффект индуцирующего действия на цитохром P450 может сохраняться в течение еще не менее 2 недель после прекращения приема препаратов зверобоя продырявленного.

Саквинавир/ритонавир: взаимодействие не изучалось.

Лекарственные препараты и 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 лекарственных препаратов или БАД, содержащих экстракт чеснока (доза, примерно равная двум 4-х граммовым зубчикам чеснока) и саквинавира (1200 мг три раза в день), у здоровых добровольцев наблюдалось уменьшение AUC саквинавира на 51%, уменьшение C_{min} саквинавира (8 ч после принятия дозы) на 49% и уменьшение C_{max} на 54%. Лекарственные препараты и 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 субстратами изофермента CYP3A4 (дапсона, дизопирамида, хинина, фентанила, альфентанила) может повысить концентрации в плазме этих препаратов, поэтому применение таких комбинаций противопоказано в связи с увеличением риска развития жизнеугрожающих сердечных аритмий (см. раздел «Противопоказания»).

Одновременный прием саквинавира в комбинации с ритонавиром и препаратов, являющихся субстратами Р-гликопротеина (например, азитромицина) может привести к увеличению концентраций этих препаратов в плазме, поэтому при применении таких комбинаций следует наблюдать за состоянием пациента на предмет появления симптомов токсичности.

К увеличению концентраций саквинавира в плазме приводит также назначение комбинаций с ингибиторами изофермента CYP3A4. В таком случае, рекомендуется наблюдать за состоянием пациента на предмет появления симптомов токсичности. Одновременный прием с препаратами, являющимися индукторами изофермента CYP3A4 или Р-гликопротеина, напротив, может снизить концентрации саквинавира в плазме.

Особые указания и меры предосторожности:

Перед началом терапии

Саквинавир назначается только в комбинации с ритонавиром.

Пациентов нужно информировать, что саквинавир не излечивает ВИЧ-инфекцию и что у них могут развиваться ассоциированные с ней заболевания, включая оппортунистические инфекции. Также необходимо сообщить о возможности развития нежелательных явлений при комбинированном применении нескольких препаратов.

Нарушения проводимости сердца и реполяризации

Наблюдалось дозозависимое удлинение интервалов QTи PR у здоровых добровольцев, получавших саквинавир в комбинации с ритонавиром.

Саквинавир в комбинации с ритонавиром противопоказан пациентам с врожденным или документально подтвержденным приобретенным удлинением интервала QT, электролитными нарушениями, особенно с нескорректированной гипокалиемией. Наличие в семейном анамнезе пациента случаев внезапной смерти в молодом возрасте позволяет предположить наличие врожденного удлинения интервала QT. Саквинавир в комбинации с ритонавиром противопоказан при применении с некоторыми препаратами, которые обладают одновременно фармакокинетическим взаимодействием и способностью удлинять интервалы QTи/или PR(см. раздел «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Не рекомендуется применение саквинавира в комбинации с ритонавиром пациентами, одновременно получающими другие лекарственные препараты, обладающими способностью к удлинению интервала QT. В случае необходимости совместного использования следует соблюдать осторожность и провести электрокардиографическое исследование при возникновении симптомов аритмии. Следует соблюдать осторожность при применении саквинавира в комбинации с ритонавиром у пациентов с сопутствующими структурными заболеваниями сердца, нарушениями проводимости сердца, ишемической болезнью сердца или кардиомиопатией, поскольку такие пациенты имеют повышенный риск развития нарушений сердечной проводимости. Следует прекратить терапию саквинавиром в комбинации с ритонавиром в случае возникновения значимых аритмий, удлинения интервала QTили PR. Чаще всего изменения интервала QT, связанные с препаратом, возможны у женщин и лиц пожилого возраста.

Не следует превышать рекомендованные дозы саквинавира в комбинации с ритонавиром, поскольку степень удлинения интервалов QTи PR может возрастать с увеличением концентрации препарата.

Применение саквинавира в комбинации с ритонавиром в дозе 2000 мг 1 раз в сутки/100 мг 1 раз в сутки не рекомендуется, поскольку влияние подобной комбинации на риск удлинения интервала QT не изучалось.

Пациенты, начинающие терапию саквинавиром в комбинации с ритонавиром: до начала терапии следует провести электрокардиографическое исследование. Не следует назначать саквинавир в комбинации с ритонавиром, если интервал QT>450 мсек. Пациентам с интервалом QT<450 мсек через 3-4 дня после начала терапии следует провести повторное электрокардиографическое исследование. Терапию саквинавиром в комбинации с ритонавиром следует прекратить, если интервал QT>480 мсек, или если интервал QT увеличился на более чем 20 мсек по сравнению с

исходным значением.

Пациенты, продолжающие терапию саквинавиром в комбинации с ритонавиром, при необходимости назначения сопутствующей терапии препаратами, способными удлинять интервал QT; или пациенты, получающие терапию препаратами, способными удлинять интервал QT, при необходимости назначения терапии саквинавиром в комбинации с ритонавиром, и если альтернативная терапия отсутствует, а польза превышает риск: до начала сопутствующей терапии необходимо провести электрокардиографическое исследование. Не следует назначать сопутствующую терапию, если интервал QT > 450 мсек (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). Необходимо провести повторное электрокардиографическое исследование, если исходно интервал QT < 450 мсек. Если интервал QT > 480 мсек или интервал QT увеличился на более чем 20 мсек после присоединения сопутствующей терапии, лечащий врач, в зависимости от клинической ситуации, должен принять решение об отмене саквинавира в комбинации с ритонавиром или/и сопутствующей терапии.

Информация для пациентов

Пациентам должна быть предоставлена следующая информация о нарушениях сердечной проводимости и реполяризации:

— пациент, начавший терапию саквинавиром/ ритонавиром должен быть предупрежден о возможности развития аритмий, связанных с удлинением интервала QTили PR, и о том, что при появлении симптомов аритмии (таких как сердцебиение, обморок, предобморочное состояние) необходимо немедленно обратиться к врачу;

— врач должен быть информирован о случаях внезапной смерти в молодом возрасте в семье пациента, так как это может быть признаком врожденного удлинения интервала QT;

— пациенты должны быть предупреждены о необходимости не превышать рекомендуемую дозу.

Почечная недостаточность

Через почки выводится незначительная часть препарата, поэтому первоначально корректировать дозу препарата у пациентов с нарушением функции почек (с легкой и средней степенью почечной недостаточности) не нужно. Однако у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью исследований не проводилось, поэтому при применении саквинавира такими пациентами следует соблюдать осторожность.

Заболевания печени

Данные по применению саквинавира у пациентов с заболеваниями печени ограничены. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени. Тяжелая печеночная недостаточность является противопоказанием к назначению саквинавира.

Пациенты с хроническим гепатитом В или С, которые одновременно принимают антиретровирусные препараты, находятся в группе повышенного риска неблагоприятного влияния на печень с возможным летальным исходом. За такими пациентами должно вестись тщательное наблюдение, как клиническое, так и лабораторное. Пациенты с уже существующей дисфункцией печени, включая хронический активный гепатит, имеют повышенный риск развития нарушения функции печени при проведении комбинированной антиретровирусной терапии и должны наблюдаться в соответствии со стандартной практикой. При появлении признаков ухудшения функции печени следует рассмотреть вопрос о возможности прерывания или отмены терапии. Требуется тщательный мониторинг безопасности терапии (в том числе признаков сердечной аритмии) и вирусологического ответа у данной категории пациентов. После начала терапии саквинавиром у пациентов с гепатитом В или С, циррозом, хроническим алкоголизмом и/или другими заболеваниями печени наблюдались случаи ухудшения заболевания печени или развитие портальной гипертензии, сопровождавшейся желтухой, асцитом, отеками и варикозным расширением вен пищевода (у нескольких пациентов с летальным исходом). Причинно-следственная связь между развитием портальной гипертензии и терапией саквинавиром не установлена.

Гипергликемия и сахарный диабет

У пациентов, получающих ингибиторы протеазы ВИЧ, описаны случаи впервые выявленного сахарного диабета, гипергликемии или декомпенсации сопутствующего 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 концентрацию глюкозы в крови и вызывать развитие сахарного диабета или гипергликемии. Причинно-следственная связь между терапией ингибиторами протеазы ВИЧ и развитием гипергликемии и сахарного диабета не установлена.

Пациенты с гемофилией

При лечении ингибиторами протеазы ВИЧ 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 свертывания крови VIII. Более чем в половине случаев лечение ингибитором протеазы ВИЧ было продолжено или возобновлено. Можно предположить причинно-следственную связь этих нежелательных явлений с применением ингибиторов протеазы ВИЧ, хотя механизм подобного эффекта не изучен. Больных гемофилией необходимо предупредить о возможном усилении кровотечений.

Перераспределение жира

При проведении комбинированной антиретровирусной терапии отмечалось перераспределение или отложение жира, в том числе ожирение по центральному типу, отложение жира на дорзальной поверхности шеи и спины («бычий горб»), уменьшение ПЖК на конечностях, увеличение молочных желез за счет жировых отложений, а также «кушингоид» (округлое, лунообразное лицо, гиперемия лица, туловищный тип ожирения, отложение жировой ткани в надключичных ямках). Перераспределение жировой ткани ассоциируется с такими метаболическими нарушениями, как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность и гипергликемия. Тяжесть этих нарушений варьирует как внутри класса, так и между классами антиретровирусных препаратов (ингибиторы протеазы ВИЧ, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы). К факторам, повышающим риск развития липодистрофии, относятся: пожилой возраст, длительность терапии, применение ставудина, гипертриглицеридемия, гиперлактатемия. Диагностика включает оценку физикальных признаков перераспределения жировой ткани, исследование гликемии и липидов крови. В случае обнаружения данных изменений следует рассмотреть вопрос об изменении антиретровирусной терапии и/или принять меры, направленные на коррекцию подобных отклонений (например, назначение гиполипидемических средств). В настоящее время механизм развития метаболических нарушений и отдаленные последствия, такие как повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний, не известны.

Применение саквинавира в комбинации с ритонавиром в дозах больше 1000/100 мг 2 раза в день обычно сопровождается увеличением частоты нежелательных явлений, так как концентрации саквинавира в плазме в присутствии ритонавира увеличиваются. В некоторых случаях совместное применение саквинавира и ритонавира приводило к тяжелым нежелательным явлениям, в основном к развитию диабетического кетоацидоза и нарушению функций печени, особенно у пациентов, ранее страдавших заболеваниями печени.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Одновременное применение саквинавира (неусиленный режим), принимаемого в комбинации с другими антиретровирусными препаратами, с *рифабутином*, *рифампицином* или *эфавирензом* приводит к значительному уменьшению концентраций саквинавира в плазме, поэтому совместное применение этих препаратов не рекомендуется. Рекомендуемая доза рифабутина, принимаемого в комбинации с саквинавиром и ритонавиром, составляет 150 мг один раз в 4 дня. Информация по совместному применению саквинавира, ритонавира и эфавиренза ограничена. Не следует назначать рифампицин пациентам, принимающим саквинавир с ритонавиром, в комбинации с другими антиретровирусными препаратами из-за риска развития тяжелой гепатоцеллюлярной токсичности.

Не следует применять фитопрепараты, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*) и экстракт чеснока, в комбинации с саквинавиром (неусиленный режим), вследствие возможного уменьшения концентраций саквинавира в плазме и его клинической эффективности.

При одновременном применении саквинавира в комбинации с ритонавиром с *ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы*, в основном с препаратами, метаболизируемыми при участии цитохрома P450 3A4 (например, симвастатин и ловастатин), возможно увеличение концентраций ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в плазме. В редких случаях увеличение концентраций симвастатина и ловастатина может стать причиной развития тяжелых нежелательных явлений, таких как миалгия и рабдомиолиз. Необходимо избегать совместного применения этих препаратов. С осторожностью рекомендуется применять саквинавир в комбинации с ритонавиром одновременно с аторвастатином и церивастатином (в меньшей степени метаболизируются с помощью цитохрома P450 3A4). В данном случае следует уменьшать дозу аторвастатина и церивастатина. При необходимости назначения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы рекомендуется применять флувастатин или правастатин.

Применение саквинавира в комбинации с ритонавиром снижает концентрацию *этинилэстрадиола*. Поэтому следует использовать другие или дополнительные методы контрацепции при совместном применении саквинавира в комбинации с ритонавиром и эстрогенсодержащими пероральными контрацептивами.

Одновременное применение саквинавира в комбинации с ритонавиром и *типранавиром* (двойной усиленный режим) приводит к значительному снижению концентраций саквинавира в плазме. Поэтому совместная терапия этими препаратами не рекомендуется. Одновременный прием дигоксина и саквинавира в комбинации с ритонавиром приводит к значительному увеличению концентраций дигоксина в плазме. Данные препараты рекомендуется применять с осторожностью. Необходимо уменьшить дозу дигоксина и проводить мониторинг его концентраций в плазме.

Остеонекроз. Несмотря на то, что этиология остеонекроза считается многофакторной (включая использование глюкокортикостероидов, потребление алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, высокий индекс массы тела), зарегистрированы случаи остеонекроза в частности у пациентов с распространенной ВИЧ-инфекцией и/или при длительной комбинированной антиретровирусной терапии. Следует рекомендовать пациентам обратиться к врачу при возникновении боли в суставах, скованности в суставах или затруднении движения.

Синдром иммунной реактивации

У ВИЧ-инфицированных пациентов, имеющих тяжелый иммунодефицит на момент инициации комбинированной антиретровирусной терапии, может развиваться воспалительный ответ на асимптомную или резидуальную оппортунистическую инфекцию, или усиление симптоматики. Как правило, данные реакции наблюдались в течение первых нескольких недель или месяцев после начала комбинированной антиретровирусной терапии. Характерными примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованная и/или очаговая микобактериальная инфекция и пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii*. При возникновении любого симптома воспаления следует провести диагностику и назначить лечение. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса, полимиозит и синдром

Гийена-Барре) наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии и иметь атипичное течение.

Хроническая диарея или мальабсорбция

Информация о применении саквинавира в усиленном режиме у пациентов, страдающих хронической диареей или мальабсорбцией, отсутствует.

Данные об эффективности и безопасности применения саквинавира в неусиленном режиме у таких пациентов ограничены и не позволяют судить о возможности получения ими субтерапевтической концентрации саквинавира.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Специальных исследований не проводилось. Данные о возможности саквинавира оказывать влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами отсутствуют. Однако при работе с машинами и механизмами следует учитывать профиль безопасности препарата. Головокружение, усталость, нарушение зрения были зарегистрированы при приеме саквинавира, при появлении описанных нежелательных явлений от выполнения указанных видов деятельности следует воздержаться.

При нарушениях функции почек

Препарат противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью.

При нарушениях функции печени

Препарат противопоказан пациентам с нарушением функции печени легкой и средней степени, при тяжелой печеночной недостаточности.

Применение в пожилом возрасте

Лицам пожилого возраста (старше 60) принимать препарат с осторожностью.

Применение в детском возрасте

Препарат противопоказан детям до 16 лет.

Условия хранения:

В оригинальной упаковке производителя при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: <http://drugs.thead.ru/Interfast>