

Инвираза



Полезные ссылки:

[Цена в Яндексe](#) [Горздрав](#) [Столички](#) [Апрель](#)

[Госреестр](#) [Википедия](#)

[РЛС VIDAL](#) [Mail.Ru](#) [Drugs.com](#)^{англ}

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые оболочкой от светло-оранжевого до серовато- или коричневатого-оранжевого цвета, овальные, цилиндрические, двояковыпуклые; на одной стороне гравировка "SQV 500", на другой - "ROCHE".

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

Вспомогательные вещества: повидон К30 - 40 мг, лактозы моногидрат - 38.5 мг, кроскармеллоза натрия - 45 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 95 мг, магния стеарат - 10 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза - 7.929 мг, титана диоксид - 4.887 мг, тальк - 4.61 мг, краситель железа оксид желтый - 0.645 мг, краситель железа оксид красный - 0.369 мг, триацетин - 1.559 мг.

120 шт. - флаконы из полиэтилена высокой плотности (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

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.

Противовирусная активность *in vitro*

Саквинавир проявляет противовирусную активность как в отношении лабораторных штаммов, так и клинических изолятов ВИЧ-1 с типичными значениями EC₅₀ и 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 альфа1-кислого гликопротеина (1 мг/мл) противовирусная активность саквинавира уменьшается в среднем в 25 и 14 раз, соответственно.

Резистентность к саквинавиру

Противовирусная 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		Ретроспективный анализ КИ	
	Кол-во пациентов, не получавших ранее лечение саквинавиром		Кол-во 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

Эффективность

Проводилось сравнение эффективности и безопасности терапии саквинавиром в мягких желатиновых капсулах в комбинации с ритонавиром (1000 мг/100 мг 2 раза в день) и двумя нуклеозидными (НИОТ) или нунуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (ННИОТ) и терапии индинавиром в комбинации с ритонавиром (800 мг/100 мг 2 раза в день) и двумя НИОТ/ННИОТ у более чем 300 пациентов (получавших/не получавших лечение ингибитором протеазы ВИЧ ранее). Комбинация саквинавира с ритонавиром характеризовалась большей вирусологической активностью по сравнению с комбинацией индинавира и ритонавира, при этом смена назначенного лечения рассматривалась в качестве вирусологической неудачи (исследование 1).

Проводилось сравнение эффективности и безопасности терапии саквинавиром в мягких желатиновых капсулах в комбинации с ритонавиром (1000 мг/100 мг 2 раза в день) и двумя НИОТ/ННИОТ и терапии лопинавиром в комбинации с ритонавиром (400 мг/100 мг 2 раза в день) и двумя НИОТ/ННИОТ у 324 пациентов (получавших/не получавших лечение ингибитором протеазы ВИЧ ранее). Ни один пациент из группы терапии лопинавиром/ритонавиром не принимал лопинавир перед рандомизацией, в то время как 16 пациентов из группы приема саквинавира/ритонавира принимали саквинавир ранее (исследование 2).

Таблица 2. Демографические характеристики пациентов из проведенных исследований [†]

Инвираса

Фармакологическая база данных (<http://drugs.thead.ru>)

	Саквинавир/ ритонавир N=148	Индинавир/ ритонавир N=158	Саквинавир/ ритонавир N=161	Лопинавир/ ритонавир N=163
Пол (мужской)	82%	74%	81%	76%
Раса (европеоидная/ негроидная/ монголоидная) (%)	86/9/1	82/12/4	75/19/1	74/19/2
Возраст, медиана, лет	39	40	40	40
Стадия С (классификация CDC) (%)	32%	28%	32%	31%
Пациенты, не принимавшие ранее антиретровирусные препараты (%)	28%	22%	31%	34%
Пациенты, не принимавшие ранее ингибиторы протеазы ВИЧ (%)	41%	38%	48%	48%
Медиана исходного значения ВИЧ-1 РНК, log ₁₀ копий/мл (разброс)	4.0 (1.7-5.1)	3.9 (1.7-5.2)	4.4 (3.1-5.1)	4.6 (3.5-5.3)
Медиана исходного числа клеток CD4 ⁺ , клеток/мм ³ (разброс)	272 (135-420)	280 (139-453)	241 (86-400)	239 (95-420)

† Данные получены из отчета клинических исследований

Таблица 3. Результаты терапии в проведенных исследованиях † (через 48 недель).

Результаты	Саквинавир/ ритонавир	Индинавир/ ритонавир	Саквинавир/ ритонавир	Лопинавир/ ритонавир
Начато назначенное лечение, n (%)	148 (94%)	158 (99%)	161 (94%)	163 (98%)
Отменено назначенное лечение, n (%)	40 (27%)	64 (41%)	48 (30%)	23 (14%)
	P=0.01		P=0.001	
Вирусологическая неудача у пациентов ИТТ/e*#	36/148 (24%)	41/158 (26%)	53/161 (33%)	29/163 (18%)
	P=0.76		P=0.002	
Показатель пациентов с вирусной нагрузкой <50 копий/мл через 48 недель, ИТТ/e#	97/144 (67%)	106/154 (69%)	90/158 (57%)	106/162 (65%)
	P>0.05 †		P=0.12	
Показатель пациентов с вирусной нагрузкой <50 копий/мл через 48 недель, пациенты, находящиеся на лечении	82/104 (79%)	73/93 (78%)	84/113 (74%)	97/138 (70%)
	P>0.05 †		P=0.48	
Медиана увеличения числа CD4 клеток через 48 недель (клеток/мм ³)	85	73	110	106

* Для обоих исследований: для пациентов, включенных в исследование с вирусной нагрузкой <200 копий/мл, вирусологическая неудача определялась как ≥200 копий/мл. Исследование 1: для пациентов, включенных в исследование с вирусной нагрузкой ≥200 копий/мл, вирусологическая неудача определялась как любое увеличение ≥0.5 log и/или вирусная нагрузка ≥50000 копий/мл через 4 недели, ≥5000 копий/мл через 12 недель, или вирусная нагрузка ≥200 копий/мл через 24 недели и т.д. Исследование 2: любое увеличение ≥0.5 log на отдельном визите; 0.5 log снижение, если вирусная нагрузка ≥200 копий/мл через 4 недели; 1.0 log снижение от начального значения, если вирусная нагрузка ≥200 копий/мл через 12 недель; и вирусная нагрузка ≥200 копий/мл через 24 недели.

#ИТТ/е = все пациенты, включенные в исследование/подвергнутые лечению.

† Данные получены из отчета клинических исследований.

‡Данные публикации исследования 1.

Влияние на показатели ЭКГ

Влияние препарата Инвираса в комбинации с ритонавиром в дозах 1000/100 мг 2 раза в сутки (терапевтические дозы) и 1500/100 мг 2 раза в сутки (дозы, превышающие терапевтические) на интервал QT через 20 ч на 3-й день приема препарата изучалось в двойном слепом исследовании с 4-компонентным перекрестным дизайном, плацебо и активным контролем (моксифлоксацин 400 мг ежедневно) при участии здоровых добровольцев (мужского и женского пола) в возрасте от 18 до 55 лет (N=59).

Учитывая данные предыдущего 14-дневного фармакокинетического исследования с применением многократных доз, в котором максимальная фармакокинетическая экспозиция достигалась на 3-й день приема препарата, в качестве точки для проведения оценки был выбран 3-й день. Средние значения C_{max} при приеме препарата Инвираса в комбинации с ритонавиром в дозах 1000/100 мг 2 раза в сутки и 1500/100 мг 2 раза в сутки на 3-й день исследования у здоровых добровольцев были примерно в 3 и 4 раза выше, соответственно, чем средние значения C_{max} в равновесном состоянии при приеме препарата Инвираса в комбинации с ритонавиром в дозе 1000/100 мг 2 раза в сутки у ВИЧ-инфицированных пациентов.

В проведенном исследовании для адекватной оценки изменений интервала QT в различных группах использовался специфичный для данного исследования показатель QTcS (интервал QT, скорректированный относительно исходных значений, полученных до начала приема препарата (dense pre-dose-baseline correction), и в зависимости от ЧСС (подобно поправке Fridericia)).

На 3-й день верхняя граница одностороннего 95% доверительного интервала для максимального значения средней разницы показателей QTcS между обеими группами приема активного вещества (Инвираса в комбинации с ритонавиром в терапевтических дозах и дозах, превышающих терапевтические) и группой плацебо составила >10 миллисекунд (мсек) (см. Таблицу 4). Было выявлено, что Инвираса в комбинации с ритонавиром в дозах, превышающих терапевтические, оказывает более значимое воздействие на интервал QT по сравнению с терапевтическими дозами. У большинства участников исследования (89% пациентов при приеме терапевтических доз и 80% пациентов, получавших препараты в дозах, превышавших терапевтические) QTcS был <450 мсек, и ни у одного участника интервал QTc не был >500 мсек (см. также раздел «Меры предосторожности»).

Таблица 4. Показатель максимального среднего значения ddQTcS[†] (мсек) на 3-й день для терапии препаратом Инвираса в комбинации с ритонавиром в терапевтических дозах, в дозах, превышающих терапевтические, и для активного контроля (моксифлоксацин) у здоровых добровольцев.

Лечение	Временная точка оценки после приема препарата	Показатель максимального среднего значения ddQTcS	Стандартная ошибка	Верхняя граница 95% ДИ для ddQTcS
Инвираса/ритонавир 1000/100 мг 2 раза в сутки	12 ч	18.86	1.91	22.01
Инвираса/ритонавир 1500/100 мг 2 раза в сутки	20 ч	30.22	1.91	33.36
Моксифлоксацин [^]	4 ч	12.18	1.93	15.36

† Выведенная разница между показателями QTcS (интервал QT, скорректированный относительно исходных значений, полученных до начала приема препарата, специфичный для данного исследования) в группе, получавших активное лечение, и в группе плацебо.

[^] Прием 400 мг только на 3-й день.

Примечание: в исследовании показатель QTcS для мужчин рассчитывался по формуле $QT/RR^{0.319}$, а для женщин - $QT/RR^{0.337}$, что соответствует поправке Fridericia ($QTcF=QT/RR^{0.333}$).

В данном исследовании на 3-й день удлинение интервала PR >200 мсек наблюдалось у 40% пациентов, получавших препарат Инвираса/ритонавир в дозе 1000/100 мг 2 раза в сутки, и у 47% пациентов, получавших препарат Инвираса/ритонавир в дозе 1500/100 мг 2 раза в сутки. У 3% пациентов, получавших моксифлоксацин в качестве активного контроля, и у 5% пациентов из группы плацебо наблюдалось удлинение PR >200 мсек. Максимальное значение среднего изменения интервала PR по сравнению с показателем до начала приема препаратов составило 25 мсек в группе, получавших препарат Инвираса/ритонавир в дозе 1000/100 мг 2 раза в сутки, и 34 мсек в группе, получавших препарат Инвираса/ритонавир в дозе 1500/100 мг 2 раза в сутки (см. также раздел «Меры предосторожности»).

Случаев «пируэтной» тахикардии (torsade des pointes) и удлинения интервала QT >500 мсек в исследовании не наблюдалось. У некоторых пациентов нельзя исключить связь между развитием синкопе или пресинкопального состояния и удлинением интервала PR. Клиническое значение данных изменений, наблюдавшихся у здоровых

добровольцев, не известно для ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих препарат Инвираза/ритонавир, однако следует избегать увеличения дозы препарата Инвираза/ритонавир более 1000/100 мг 2 раза в сутки.

Доклинические данные по безопасности

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 препарата Инвираза и ритонавира в дозах 1000/100 мг 2 раза в день.

Мутагенность

В исследованиях invitro 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 гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазой). Саквинавир не вызывает хромосомных мутаций in vivo (микроядерный тест на мышах) или invitro 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 препарата Инвираза 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 препарата Инвираза 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 рНне 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 «концентрация-время» в равновесном состоянии (AUC) в 2.5 раза выше (95% доверительный интервал (ДИ), 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 х 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 препарата Инвираза необходимо осуществлять не позднее 2 ч после еды.

В перекрестном исследовании у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших препарат Инвираза в комбинации с ритонавиром 1000/100 мг 2 раза в день сначала натощак (три последовательных приема), а затем после приема высококалорийной пищи (46 г жиров, 1091 ккал) (три последовательных приема), AUC₀₋₁₂ саквинавира равнялось 10320 нг х ч/мл и 34926 нг х ч/мл, соответственно. У всех пациентов (кроме одного) отмечалось достижение значений минимальной равновесной концентрации препарата (C_{ssmin}) выше нижних значений терапевтического диапазона при приеме натощак. Тем не менее, препарат Инвираза в комбинации с ритонавиром следует принимать в течение 2 ч после еды.

У ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших саквинавир 600 мг 3 раза в сутки после еды, AUC и максимальная концентрация в плазме (C_{max}) примерно в два раза превосходили таковые у здоровых добровольцев при аналогичном режиме дозирования.

Саквинавир в мягких желатиновых 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 сходную или большую системную экспозицию саквинавира на протяжении 24 ч, чем при увеличении дозы саквинавира в мягких желатиновых капсулах 200 мг до 1200 мг/три раза в сутки.

Инвираса

Фармакологическая база данных (<http://drugs.thead.ru>)

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

Хорошо распределяется в тканях. Средний V_d 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 дигидроксированных 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 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 (коэффициент вариации 12%), что слегка превышает печеночный кровоток.

$T_{1/2}$ препарата из организма составляет 7 ч.

Выведение

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

Через 4 дня после в/в введения ^{14}C -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 неизменном виде, остальная часть - в виде метаболитов.

Фармакокинетика в особых клинических группах

Фармакокинетика препарата Инвираса у пациентов с почечной недостаточностью не изучалась.

Влияние нарушения функции печени на равновесную фармакокинетику саквинавира в комбинации с ритонавиром изучалось при участии ВИЧ-инфицированных пациентов (N=7) с умеренным нарушением функции печени (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 х ч/мл и 3.6 (83%) мг/мл, соответственно. Соответствующие значения в контрольной группе составляли 28.5 (71%) мг х 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% ДИ) составляло 0.7 (0.3-1.6), что позволяет предположить приблизительно 30% уменьшение фармакокинетической экспозиции у пациентов с умеренным нарушением функции печени. У ВИЧ-инфицированных пациентов с умеренным нарушением функции печени коррекции дозы саквинавира не требуется (см. раздел «Особенности применения беременными женщинами, женщинами в период грудного вскармливания, детьми и взрослыми, имеющими хронические заболевания» и раздел «Меры предосторожности»).

Не выявлено влияния пола на фармакокинетику препарата Инвираса 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.

Влияние расы на фармакокинетику саквинавира не изучалось.

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 (жизне-угрожающие аритмии); рифампицина (тяжелая гепатоцеллюлярная токсичность); дигидроэрготамина, эргометрина, эрготамина, метилэргометрина (острая токсичность); симвастатина, ловастатина (рабдомиолиз); триазолама, мидазолама перорального применения (продолжительная/чрезмерная седация);
- тяжелая печеночная недостаточность;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;

Препарат Инвираз в комбинации с ритонавиром противопоказан пациентам с:

- врожденным или документально подтвержденным приобретенным удлинением интервала QT;
- электролитными нарушениями, особенно с нескорректированной гипокалиемией;
- при использовании с некоторыми препаратами, которые обладают одновременно фармакокинетическим взаимодействием и способностью удлинять интервалы QT и/или PR (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и пищевыми продуктами»).

Способ применения и дозы:

Инвираз назначается только в комбинации с ритонавиром!

Рекомендуется строго соблюдать предписанный режим приема препаратов.

Внутрь, во время или не позднее 2 ч после приема пищи.

Стандартный режим дозирования

Взрослые и подростки старше 16 лет: в комбинации с ритонавиром (усиленный режим) Инвираз 1000 мг 2 раза/сут и ритонавир 100 мг 2 раза/сут в комбинации с другими антиретровирусными препаратами; препарат Инвираз 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.

У ВИЧ-инфицированных пациентов с **умеренным нарушением функции печени** коррекции дозы саквинавира не требуется. Тяжелая печеночная недостаточность является противопоказанием к назначению препарата Инвираз.

У пациентов с **легкой и умеренной степенью почечной недостаточности** коррекции дозы саквинавира не требуется. При применении препарата Инвираз у пациентов с **тяжелой почечной недостаточностью** следует проявлять осторожность.

Эффективность и безопасность саквинавира у **детей до 16 лет** не установлены. Существует ограниченная информация об использовании саквинавира в мягких желатиновых капсулах (неусиленный режим) у детей. Информация о применении препарата Инвираз без ритонавира (неусиленный режим) у детей отсутствует. Учитывая значительно меньшую концентрацию саквинавира в сыворотке крови по сравнению со взрослыми, детям не следует назначать препарат Инвираз без ритонавира. Предварительные данные у детей свидетельствуют о том, что при применении саквинавира в мягких желатиновых капсулах в комбинации с ритонавиром концентрация саквинавира в плазме превышает таковую при применении саквинавира в мягких желатиновых капсулах без ритонавира.

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

Побочное действие:

Данные клинических исследований

Инвираз

Фармакологическая база данных (<http://drugs.thead.ru>)

Самыми частыми нежелательными явлениями скак минимум возможной связью с режимом, усиленным ритонавиром, были диарея, тошнота, утомляемость, рвота, метеоризм и боли в животе.

Для описания частоты побочных реакций, возникающих при применении саквинавира, усиленного ритонавиром, используются следующие категории: очень часто (?10%) и часто (?1%, <10%).

Система организма		Нежелательные реакции	
		Степень тяжести 3-4	Всех степеней тяжести
Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки	Часто	Приобретенная липодистрофия.	Приобретенная липодистрофия, алопеция, сухость кожи, экзема, липоатрофия, сыпь, зуд.
Со стороны нервной системы	Часто		Головная боль, периферическая невропатия, парестезия, головокружение, изменение вкусовых ощущений.
Со стороны психической сферы	Часто		Снижение либидо, нарушение сна.
Со стороны органов желудочно-кишечного тракта	Очень часто		Диарея, тошнота.
	Часто	Диарея, тошнота, рвота.	Вздутие живота, рвота, метеоризм, абдоминальные боли, боль в верхних отделах живота, запор, сухость во рту, диспепсия, отрыжка, сухость губ, неоформленный стул.
Со стороны костно-мышечной системы	Часто		Мышечный спазм.
Со стороны иммунной системы	Часто		Реакции гиперчувствительности.
Нарушения питания и метаболизма	Часто	Сахарный диабет.	Сахарный диабет, анорексия, повышение аппетита.
Со стороны дыхательной системы	Часто		Одышка.
Со стороны системы крови и органов кроветворения	Часто	Анемия.	Анемия.
Со стороны лабораторных показателей	Очень часто		Повышение активности АЛТ и АСТ; повышение концентрации холестерина; липопротеидов низкой плотности и триглицеридов; тромбоцитопения.
	Часто		Повышение активности амилазы, концентрации билирубина, креатинина; снижение гемоглобина; лимфоцитопения; лейкоцитопения.
Прочее	Часто	Утомляемость.	Общая слабость (астения), утомляемость, недомогание, увеличение жировой ткани.

Ниже приведены нежелательные реакции, наблюдавшиеся при приеме препарата Инвираз в неусиленном режиме.

Со стороны нервной системы: гипестезия, нарушение координации, внутричерепное кровоизлияние.

Со стороны психической сферы: спутанность сознания, депрессия, тревога, попытка самоубийства, бессонница, нарушение либидо.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: синдром Стивенса-Джонсона, буллезный дерматит, лекарственная сыпь, тяжелые кожные реакции, связанные с нарушением функции печени.

Со стороны органов гепатобилиарной системы: желтуха, портальная гипертензия, обострение хронических заболеваний печени (с нарушением функции печени 4 степени).

Со стороны организма в целом: лихорадка, изъязвления слизистой оболочки, боль в грудной клетке.

Со стороны костно-мышечной системы: мышечная слабость и полиартрит.

Со стороны системы крови и органов кроветворения: гемолитическая анемия и нейтропения.

Со стороны органов желудочно-кишечного тракта: асцит, панкреатит и кишечная непроходимость.

Нарушения питания и метаболизма: сниженный аппетит.

Доброкачественные и злокачественные новообразования (включая кисты и полипы): папилломы кожи, острый миелолейкоз.

Со стороны мочевыделительной системы: нефролитиаз.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: спазм периферических сосудов.

Со стороны лабораторных показателей: повышение активности креатининфосфокиназы (КФК), гипергликемия, гипогликемия.

Постмаркетинговое наблюдение

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности.

Нарушения питания и метаболизма: сахарный диабет или гипергликемия, иногда сопровождающаяся кетоацидозом; липодистрофия: 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»); гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность, гипергликемия и гиперлактатемия.

Со стороны нервной системы: сонливость, судороги.

Со стороны системы крови и органов кроветворения: усиление кровотечений, в том числе спонтанное образование подкожных гематом и гемартрозов у пациентов с гемофилией типа А и В, получающих лечение ингибиторами протеазы ВИЧ.

Со стороны органов гепатобилиарной системы: гепатит.

Со стороны костно-мышечной и соединительной ткани: 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.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нарушение функции почек.

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 саквинавиrom 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:

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 оправдывает потенциальный риск для плода.

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 препарата Инвиразав неусиленном режиме. Информация по применению препарата Инвиразав в комбинации с ритонавиром (усиленный режим) ограничена. Результаты, полученные в ходе исследований по применению препарата Инвиразав в неусиленном режиме, могут полностью не отражать эффекты применения препарата Инвиразав комбинации с ритонавиром. В данном разделе представлена полная информация о взаимодействии лекарственных препаратов, включая данные исследований, проводимых с применением саквинавира в мягких желатиновых капсулах, ранее представленного на рынке.

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 препарата Инвиразав комбинации с ритонавиром здоровыми добровольцами в отношении дозозависимого удлинения интервалов QTи PR (см. разделы «Противопоказания», «Меры предосторожности», «Фармакотерапевтическая группа»), аддитивные эффекты в отношении удлинения интервалов QTи 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 тахикардии типа "пируэт" (torsade des pointes). Таким образом, следует избегать совместного приема препарата Инвиразав в комбинации с ритонавиром и перечисленных лекарственных препаратов, при наличии других альтернативных терапевтических возможностей. Строго противопоказаны лекарственные препараты, одновременно обладающие фармакокинетическим взаимодействием с препаратом Инвиразав в комбинации с ритонавиром и способностью удлинять интервалы QT и PR. Не рекомендуется комбинировать препарат Инвиразав и ритонавир с другими лекарственными препаратами, обладающими известным пролонгирующим действием в отношении интервалов QTи 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 АУСи 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 минимальную концентрацию (C_{min}) саквинавира. Эти изменения, вероятно, не имеют определенной клинической значимости.

Монотерапия саквинавиром (неусиленный режим): взаимодействие между саквинавиром и диданозином не изучалось.

Тенофовир

Саквинавир/ритонавир: одновременный прием тенофовира дизопроксила фумарата с препаратом Инвиразав в комбинации с ритонавиром не оказывал клинически значимого влияния на экспозицию саквинавира. Прием тенофовира дизопроксила фумарата в дозе 300 мг один раз в день приводил к уменьшению АУСи C_{max} саквинавира (Инвиразав 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.

Зальцитабин и/или зидовудин

Монотерапия саквинавиром: одновременный прием зальцитабина и/или зидовудина с саквинавиром не оказывает

влияния на фармакокинетические параметры этих препаратов.

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

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 препаратом Инвираз в комбинации с ритонавиром и делавирдином не изучалось.

Эфавиренз

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.

Невирапин

Монотерапия саквинавиром: одновременный прием невирапина и препарата Инвираз 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 препаратом Инвираз в комбинации с ритонавиром и невирапином не изучалось.

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Фосампренавир

Саквинавир/ритонавир: одновременный прием фосампренавира и препарата Инвираз 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 препарата Инвираз или саквинавира (600-1200 мг) привело к увеличению AUC₀₋₂₄ 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 AUC₀₋₁₂ саквинавира – 15130 и 16977 нг х 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). Коррекция дозы не требуется.

Лопинавир/ритонавир следует использовать с осторожностью из-за возможного аддитивного эффекта на удлинение интервалов QT и/или PR при применении с препаратом Инвираз в комбинации с ритонавиром (см. разделы «Противопоказания» и «Меры предосторожности»).

Нелфинавир

Неусленный 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%

Инвираза

Фармакологическая база данных (<http://drugs.thead.ru>)

увеличение AUC и C_{\max} аквинавира, 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% ДИ: 0.72-1.22) и 0.95 (90% ДИ: 0.77-1.16), соответственно. В присутствии саквинавира в комбинации с ритонавиром, AUC_{0-12} и C_{\max} метаболита нелфинавира M8 снижались в 2.25 раза (90% ДИ: 1.47-3.44) и в 1.74 раза (90% ДИ: 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% ДИ: 0.73-1.74) и 1.09 (90% ДИ: 0.73-1.61), соответственно. У пациентов отмечалась хорошая переносимость данной комбинации препаратов.

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 Инвиразав дозе 600 мг 3 раза в день составляли 2598 нг х ч/мл и 197 нг/мл, соответственно.

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

При приеме саквинавира или препарата Инвиразав 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.

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.

Монотерапия саквинавиром: взаимодействие между саквинавиром и энфувиртидом не изучалось.

Другие лекарственные препараты

Антиаритмические средства (бепридил, лидокаин, хинидин)

Саквинавир/ритонавир: концентрации бепридила, лидокаина, хинидина могут увеличиться. Данные антиаритмические средства противопоказаны для совместного применения с препаратом Инвиразав комбинации с ритонавиром в связи с возможным развитием жизне-угрожающих сердечных аритмий (см. разделы «Противопоказания» и «Меры предосторожности»).

Антикоагулянт (варфарин)

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

Противоэпилептические средства (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин)

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

Саквинавир/ритонавир: взаимодействие с препаратом Инвиразав комбинации с ритонавиром и этими препаратами не изучалось.

Антидепрессанты

Трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин)

Саквинавир/ритонавир: ритонавир может увеличивать концентрацию трициклических антидепрессантов,

рекомендуется контроль концентрации трициклических антидепрессантов в крови при совместном применении.

Нефазодон

Нефазодон, как ингибитор изофермента CYP3A4, может увеличивать концентрацию саквинавира. При одновременном применении Нефазодона и препарата Инвиразарекондуется контролировать состояние пациента с целью выявления *токсичности* саквинавира.

Тразодон

Саквинавир/ритонавир: одновременный прием тразодона и препарата Инвиразав 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 для применения с препаратом Инвиразав комбинации с ритонавиром в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий (см. разделы «Противопоказания» и «Меры предосторожности»).

Антигистаминные средства (терфенадин, астемизол)

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

Препараты для профилактики и лечения инфекций

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.

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. Следует с осторожностью применять эритромицин из-за возможного аддитивного эффекта в отношении удлинения интервалов QTи/или PRпри применении с препаратом Инвиразав комбинации с ритонавиром (см. разделы «Противопоказания» и «Меры предосторожности»).

Стрептограмин (хинупристин/дальфопристин)

Саквинавир/ритонавир: ингибируют изофермент CYP3A4, могут увеличивать концентрацию саквинавира. При одновременном применении этих препаратов рекомендуется контролировать состояние пациента с целью выявления *токсичности* саквинавира.

Противогрибковые средства

Кетоконазол

Монотерапия саквинавиром: при одновременном применении кетоконазола (200 мг в сутки) и препарата Инвираса 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 препарата Инвиразав комбинации с ритонавиром (1000 мг/100 мг 2 раза в день) не привело к изменению равновесных значений AUC₀₋₁₂ 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 Инвираса в комбинации с ритонавиром 1000 мг/100 мг 2 раза в день) привело к увеличению равновесных значений C_{max} и AUC₀₋₂₄ кетоконазола на 45% (90% ДИ: 32-59%) и 168% (90% ДИ: 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 препаратом Инвираса, 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 препаратом Инвирасаи ритонавиром (1000/100 мг 2 раза в день) несколько уменьшал значения AUC_{0-12} и C_{max} саквинавира на 13% (90% ДИ: -31% - 9%) и на 15% (90% ДИ: -32% - 7%), соответственно, у здоровых добровольцев. Однако рифабутин не оказывал влияния на AUC_{0-12} (90% ДИ: -10% - 9%) и C_{max} (90% ДИ: -8% - 7%) ритонавира. Коррекция дозы не требуется.

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

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

На основании имеющихся данных при применении рифабутина в комбинации с препаратом Инвираса 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 рифабутина 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 рифабутина (см. раздел «Меры предосторожности»).

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 препарат Инвираса, усиленный ритонавиром, 1000/100 мг 2 раза в день, и 450 мг рифампицина ежедневно, или препарат Инвираса 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 препарат Инвираса в комбинации с ритонавиром в рамках антиретровирусной терапии.

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 в/в 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 препарата Инвираз/ритонавира (1000/100 мг два раза в день) наблюдалось увеличение C_{max} мидазолама в 4.3 раза и AUC мидазолама в 12.4 раза. Инвираз/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 препарат Инвираз. 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 препарата Инвираз/и в/в 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.

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 препаратом Инвираз/и ритонавиром следует применять с осторожностью, рекомендуется клиническое мониторирование состояния пациентов.

Глюкокортикостероиды

Дексаметазон

Является индуктором изофермента CYP3A4 и может уменьшать концентрации саквинавира. При одновременном приеме эффективность саквинавира может снижаться. Данные препараты рекомендуется применять с осторожностью.

Взаимодействие между препаратом Инвираз/и 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 препарата Инвираз/и комбинации с ритонавиром (1000/100 мг 2 раза в день) привел к увеличению C_{max} и AUC₀₋₁₂ дигоксина на 27% и 49%, соответственно. Данные препараты рекомендуется применять с осторожностью. Необходимо уменьшить дозу дигоксина и проводить мониторирование его концентраций в плазме.

Алкалоиды спорыньи и их производные

Дигидроэрготамин, эргометрин, эрготамин, метилэрготетрин

Одновременное применение этих препаратов с препаратом Инвираз/и комбинации с ритонавиром противопоказано, вследствие возможности развития острой токсичности.

Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов

Ранитидин

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

Саквинавир/ритонавир: взаимодействие между препаратом Инвираз/и 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.

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 СYP3A4, 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 СYP3A4. 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%. Коррекция дозы не требуется. Однако следует применять с осторожностью из-за возможного аддитивного эффекта на удлинение интервалов QT и/или PR при применении с препаратом Инвиразав комбинации с ритонавиром (см. разделы «Противопоказания» и «Меры предосторожности»).

Пероральные контрацептивы (этинилэстрадиол)

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

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 СYP3A4, привело к увеличению C_{max} и AUC силденафила на 140% и 210% соответственно. Силденафил не оказывал влияния на фармакокинетические параметры саквинавира. Данные препараты рекомендуется применять с осторожностью. Дозу силденафила следует уменьшить (не более 25 мг каждые 48 ч). При одновременном приеме с препаратом Инвиразав комбинации с ритонавиром, необходимо рекомендовать пациенту тщательно следить за своим состоянием на предмет развития нежелательных явлений.

Тадалафил

Саквинавир/ритонавир: при одновременном приеме возможно увеличение концентраций тадалафила. Данные препараты рекомендуется применять с осторожностью. Дозу тадалафила следует уменьшить (не более 10 мг каждые 72 ч). При одновременном приеме с препаратом Инвиразав комбинации с ритонавиром, необходимо рекомендовать пациенту тщательно следить за своим состоянием на предмет развития нежелательных явлений.

Варденафил

Саквинавир/ритонавир: при одновременном приеме возможно увеличение концентраций варденафила. Данные препараты рекомендуется применять с осторожностью. Дозу варденафила следует уменьшить (не более 2.5 мг каждые 72 ч). При одновременном приеме с препаратом Инвиразав комбинации с ритонавиром, необходимо рекомендовать пациенту тщательно следить за своим состоянием на предмет развития нежелательных явлений.

Препараты, повышающие моторику желудочно-кишечного тракта

Цизаприд

Саквинавир/ритонавир: увеличение экспозиции цизаприда (AUC) и удлинение интервала QTc. Цизаприд противопоказан у пациентов, принимающих саквинавир в комбинации с ритонавиром, из-за возможного возникновения жизне-угрожающих аритмий (см. разделы «Противопоказания» и «Меры предосторожности»).

Антипсихотические средства (нейролептики)

Пимозид

Саквинавир/ритонавир: увеличение экспозиции пимозида (AUC), ассоциирующееся с аддитивным эффектом на удлинение интервала QT_i/или PR (см. разделы «Противопоказания» и «Меры предосторожности»). Пимозид противопоказан у пациентов, принимающих саквинавир в комбинации с ритонавиром (см. раздел «Противопоказания»).

Ингибиторы протонного насоса (омепразол)

Саквинавир/ритонавир: одновременное применение омепразола (40 мг ежедневно) и препарата Инвиразав комбинации с ритонавиром (1000/100 мг 2 раза в день) привело к увеличению равновесных значений AUC и C_{max} саквинавира на 82% (90% ДИ: 44% - 131%) и 75% (90% ДИ: 38% - 123%), соответственно. Концентрации ритонавира в плазме значительно не изменились. Данные об одновременном применении препарата Инвиразав комбинации с ритонавиром и других ингибиторов протонного насоса отсутствуют. В комбинации с омепразолом или другими ингибиторами протонного насоса рекомендуется применять с осторожностью, контролируя состояние пациента на предмет возможности развития токсичности саквинавира.

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 P-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 препарат Инвиразав.

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 средней минимальной концентрации 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* (дапсон, дизопирамид, хинин, фентанил, алфентанил) может повысить концентрации в плазме этих препаратов, поэтому такие комбинации следует использовать с осторожностью (см. разделы «Противопоказания» и «Меры предосторожности»).

Одновременный прием препарата Инвиразав в комбинации с ритонавиром с препаратами, являющимися *субстратами P-гликопротеина* (например, азитромицин) 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 *P-гликопротеина*, напротив, может снизить концентрации саквинавира в плазме.

Информация об уменьшении концентраций саквинавира в плазме при совместном приеме с препаратами, уменьшающими время прохождения пищи по желудочно-кишечному тракту (например, метоклопрамид), отсутствует.

Особые указания и меры предосторожности:

Перед началом терапии

Инвираз 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 препарат Инвираз в комбинации с ритонавиром.

Инвираз в комбинации с ритонавиром противопоказана 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.

Препарат Инвираз 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 и пищевыми продуктами»).

Не рекомендуется применение препарата Инвираз в комбинации с ритонавиром пациентами, одновременно получающими другие лекарственные препараты, обладающие 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 препарата Инвираз 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 препаратом Инвираз в комбинации с ритонавиром в случае возникновения значимых аритмий, удлинения интервала QT или PR. Чаще всего изменения интервала QT, связанные с препаратом, возможны у женщин и лиц пожилого возраста.

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

Применение препарата Инвираз 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 QTне изучался.

Пациенты, начинающие терапию препаратом Инвираз в комбинации с ритонавиром: до начала терапии следует провести электрокардиографическое исследование. Не следует назначать препарат Инвираз 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 препаратом Инвираз 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 препаратом Инвираз 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 препаратом Инвираз 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 и (или) пищевыми продуктами»). 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 препарата Инвираз в комбинации с ритонавиром или/и сопутствующей терапии.

У ВИЧ-инфицированных пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени коррекции дозы не требуется (данные ограничены). 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 развития 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. Следует тщательно мониторировать симптомы и признаки гепатоксичности.

Через почки выводится незначительная часть препарата, поэтому первоначально корректировать дозу препарата у пациентов с нарушением функции почек 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 и пожилой возраст

Эффективность и безопасность саквинавира у ВИЧ-инфицированных детей (младше 16 лет) не установлены. Информация о применении препарата Инвиразабез ритонавира (неусиленный режим) у детей отсутствует, имеется только ограниченная информация о применении саквинавира в мягких желатиновых капсулах (неусиленный режим) у детей. Учитывая значительно меньшую концентрацию саквинавира в сыворотке крови по сравнению со взрослыми, детям не следует применять препарат Инвиразабез ритонавира. При применении саквинавира в мягких желатиновых капсулах (50 мг/кг 2 раза/сут) совместно с нелфинавиром или ритонавиром у детей экспозиция саквинавира увеличивалась значительно. При одновременном применении с ритонавиром, экспозиция саквинавира может быть до 2 раз больше, чем экспозиция у взрослых, принимающих саквинавир в мягких желатиновых капсулах по 1200 мг 3 раза/сут. Опыт применения у пациентов старше 60 лет ограничен.

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.

При лечении ингибиторами протеазы ВИЧ описаны случаи усиления кровотечений, в т.ч. 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 подкожно-жировой клетчатки 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 препарата Инвиразав 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 и (или) пищевыми продуктами

Одновременное применение препарата Инвираз (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 рифабутин, принимаемого в комбинации с препаратом Инвираз 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 препарат Инвираз 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 препаратом Инвираз (неусиленный режим), вследствие возможного уменьшения концентраций препарата Инвираз в плазме и ее клинической эффективности.

При одновременном применении препарата Инвираз 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 препарат Инвираз 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 препарата Инвираз в комбинации с ритонавиром снижает концентрацию *этинилэстрадиола*. Поэтому

следует использовать другие или дополнительные методы контрацепции при совместном применении препарата Инвираз 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.

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 субтерапевтических уровней саквинавира.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Специальных исследований не проводилось. Данные о возможности препарата Инвираз оказывать влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами отсутствуют. Однако при работе с машинами и механизмами следует учитывать профиль безопасности препарата.

При нарушениях функции почек

У пациентов с **легкой и умеренной степенью почечной недостаточности** коррекции дозы саквинавира не требуется. При применении препарата Инвираз у пациентов с **тяжелой почечной недостаточностью** следует проявлять осторожность.

При нарушениях функции печени

У ВИЧ-инфицированных пациентов с **умеренным нарушением функции печени** коррекции дозы саквинавира не требуется. Тяжелая печеночная недостаточность является противопоказанием к назначению препарата Инвираз.

Применение в пожилом возрасте

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

Применение в детском возрасте

Эффективность и безопасность саквинавира у **детей до 16 лет** не установлены. Существует ограниченная информация об использовании саквинавира в мягких желатиновых капсулах (неусиленный режим) у детей. Информация о применении препарата Инвираз без ритонавира (неусиленный режим) у детей отсутствует. Учитывая значительно меньшую концентрацию саквинавира в сыворотке крови по сравнению со взрослыми, детям не следует назначать препарат Инвираз без ритонавира. Предварительные данные у детей свидетельствуют о том, что при применении саквинавира в мягких желатиновых капсулах в комбинации с ритонавиром концентрация саквинавира в плазме превышает таковую при применении саквинавира в мягких желатиновых капсулах без ритонавира.

Условия хранения:

Препарат следует хранить при температуре не выше 30°C, в недоступном для детей месте. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Инвираз

Фармакологическая база данных (<http://drugs.thead.ru>)

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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