МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Савир® 500

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Савир® 500.

Международное непатентованное или группировочное наименование: саквинавир.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав на 1 таблетку:

Действующее вещество: саквинавира мезилат – 571,500 мг (в пересчете на саквинавир – 500,000 мг).

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 32,500 мг, кроскармеллоза натрия – 51,000 мг, повидон К-30 - 39,000 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 95,000 мг, магния стеарат – 11,000 мг.

Вспомогательные вещества (оболочка): Опадрай оранжевый 02К53944 (гипромеллоза HPMC 2910 60,000 %, титана диоксид 21,850 %, триацетин 8,000%, тальк 5,000%, краситель железа оксид желтый 4,400%, краситель железа оксид красный 0,750%) – 16,000 мг.

Описание

Овальные, цилиндрические, двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой от светло-оранжевого до коричневато-оранжевого цвета с гравировкой «Н» с одной стороны и «165» с другой стороны.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное [ВИЧ] средство.

Код АТХ [J05AE01].

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.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005833-120613
СОГЛАСОВАНО

112224

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 EC_{50} и EC_{90} (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, Н) и ВИЧ-2 со значениями EC_{50} 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

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-[illegible]
112224

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

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 увеличнии 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, 1,6-3,8), чем после однократного приема.

У здоровых добровольцев AUC после приема 600 мг саквинавира натощак составляла 24

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-006560-180913
СОГЛАСОВАНО
112224

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 (Р-гликопротеина).

Распределение

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 дигидроксилированных неактивных производных опосредуется через систему цитохрома Р450 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, 32 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 ^{14}С-саквинавира внутрь (600 мг) 88% и 1% радиоактивности обнаруживается в кале и моче, соответственно.

Через 4 дня после внутривенного введения ^{14}С-саквинавира (10.5 мг) 81% и 3% радиоактивности обнаруживается 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

Фармакокинетика препарата Саквинавир у пациентов с почечной недостаточностью не

МИНЗДРАВ РОССИИ
ДП-005856-181213
СОГЛАСОВАНО
112224

изучалась.

Печеночная недостаточность

Влияние нарушения функции печени на равновесную фармакокинетику саквинавира в комбинации с ритонавиром изучалось при участии ВИЧ-инфицированных пациентов (N=7) с нарушениями функции печени средней степени тяжести (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 нарушениями функции печени средней степени тяжести 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 нарушениями функции печени средней степени тяжести. У ВИЧ-инфицированных пациентов с нарушениями функции печени средней степени тяжести коррекции дозы саквинавира не требуется (см. разделы «Способ применения и дозы», «Особые указания»).

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.

Влияние *расы* на фармакокинетику саквинавира не изучалось.

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

Равновесная экспозиция саквинавира, наблюдавшаяся в педиатрических исследованиях, была существенно выше по сравнению с предшествующими данными, полученными у взрослых (у которых наблюдалось дозозависимое и экспозиционнозависимое удлинение

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005878-180613
СОГЛАСОВАНО
112224

интервалов QT и PR).

Показания к применению

Лечение ВИЧ-1 инфицированных взрослых пациентов в составе комбинированной терапии с ритонавиром и другими антиретровирусными препаратами.

Противопоказания

Для ознакомления с возможными противопоказаниями необходимо изучить инструкцию по медицинскому применению ритонавира, используемого в комбинации с саквинавиром.

Гиперчувствительность к саквинавиру или любому другому компоненту препарата.

Декомпенсированное заболевание печени.

Одновременный прием терфенадина, астемизола, мизоластина, цизаприда, дифеманила, пимозида, амиодарона, флекаинида, пропафенона, атазанавира, лопинавира, бепридила, лидокаина системно, хинидина, ибутилида, соталола, амитриптилина, имипрамина, кломипрамина, мапротилина, кларитромицина, эритромицина, галофантрина, пентамидина, спарфлоксацина, метадона, силденафила, тадалафила, варденафила, клозапина, галоперидола, хлорпромазина, мезоридазина, фенотиазина, сертиндола, сультоприда, тиоридазина, зипрасидона, винкамицина для внутривенного введения, дапсона, дизопирамида, хинина, фентанила, алфентанила, такролимуса, дофетилида (возможно развитие жизнеугрожающих аритмий); рифампицина (тяжелая гепатоцеллюлярная токсичность); алкалоидов спорыньи (например, дигидроэрготамина, эргоновина, эрготамина, метилэргоновина (острая токсичность)); симвастатина, ловастатина (рабдомиолиз); мидазолама для перорального применения (длительная седация); триазолама (продолжительная/чрезмерная судация и угнетение дыхания); кветиапина (увеличение токсичности кветиапина); алфузозина (возможно развитие артериальной гипотензии); тразодона (потенциальное развитие жизнеугрожающих аритмий, артериальной гипотензии, тошноты, головокружения и обморока).

Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Врожденное или документально подтвержденное приобретенное удлинение интервала QT.

Электролитные нарушения, особенно нескорректированная гипокалиемия.

Клинически значимая брадикардия.

Клинически значимая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка.

Симптоматическая аритмия в анамнезе.

Одновременное использование с препаратами, способными удлинять интервалы QT и/или PR (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005220-180219
112224

Детский возраст до 18 лет.

С осторожностью

Одновременный прием делавирдина (увеличение «печеночных» трансаминаз); колхицина (нейромышечные нарушения, в частности рабдомиолиз); нефазодона, хинупристина, далфопристина (возможно развитие аритмий); омепразола (увеличение концентрации саквинавира) и других ингибиторов протонного насоса; салметерола (риск сердечно-сосудистых осложнений, удлинения интервала QT, сердцебиения, синусовой тахикардии); фузидовой кислоты (увеличение токсичности); рифабутина (увеличение концентрации рифабутина); фитопрепаратов, содержащих зверобой продырявленный (Hypericum perforatum), лекарственных препаратов и биологически активных добавок (БАД), содержащих экстракт чеснока; типранавира, карбамазепина, фенобарбитала, фенитоина, дексаметазона (снижение концентрации саквинавира); алпразолама, дикалия клоразепата, диазепама, флурозепама (увеличение седативного эффекта); мидазолама парентерально; фелодипина, нифедипина, никардипина, дилтиазема, нимодипина, верапамила, амлодипина, низолдипина, исрадипина, циклоспорина, сиролимуса (рапамицина) (увеличение концентрации препаратов); флутиказона; будесонида; аторвастатина, церивастатина (возможное развитие мышечной слабости, боли в мышцах, увеличения активности креатинфосфокиназы (КФК)); правастатина, флувастатина (возможное влияние на транспорт белков); дигоксина (увеличение концентрации дигоксина); этинилэстрадиола (снижение концентрации препарата); нелфинавира; индинавира (развитие нефролитиаза).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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 сопровождающихся врожденными аномалиями.

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

МИНЗДРАВ РОССИИ
ИИ-002570-122019
СОГЛАСОВАНО
112224

рекомендуется кормить грудью во избежание передачи вируса ВИЧ ребенку.

Способ применения и дозы

Препарат Савир® 500 назначается только в комбинации с ритонавиром.

У пациентов, уже получающих ритонавир в составе антиретровирусной терапии, дополнительный прием ритонавира не требуется.

Рекомендуется строго соблюдать предписанный режим приема препаратов.

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

Стандартный режим дозирования

Взрослые

Саквинавир 1000 мг 2 раза в сутки и ритонавир 100 мг 2 раза в сутки в комбинации с другими антиретровирусными препаратами. У пациентов, ранее не получавших терапию и начинающих лечение саквинавиром, рекомендованная начальная доза саквинавира составляет 500 мг 2 раза в сутки в комбинации с ритонавиром в дозе 100 мг 2 раза в сутки в течение первых 7 дней терапии. Через 7 дней от начала терапии рекомендуется увеличение дозы саквинавира + ритонавира до 1000 мг + 100 мг 2 раза в сутки.

При переходе с терапии другими ингибиторами протеазы ВИЧ в комбинации с ритонавиром или ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы рекомендуется начать терапию саквинавиром в стандартной рекомендованной дозе 1000 мг 2 раза в сутки в комбинации с ритонавиром в дозе 100 мг 2 раза в сутки без периода вымывания. 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

Пациенты с печеночной недостаточностью

У ВИЧ-инфицированных пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степеней тяжести коррекции дозы саквинавира не требуется. В связи с высокой вариабельностью экспозиции в данной популяции пациентов рекомендуется тщательное наблюдение за профилем безопасности (включая симптомы аритмии) и вирусологическим

МИНЗДРАВ РОССИИ
ДН-ОСБЕТС-[illegible]
СОГЛАСОВАНО
112224

ответом. Декоменсированное заболевание печени является противопоказанием к назначению препарата Савир® 500.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с легкой и умеренной степенью почечной недостаточности коррекции дозы саквинавира не требуется. При применении препарата Савир® 500 у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью следует соблюдать осторожность.

Детский возраст

Эффективность и безопасность саквинавира у детей до 18 лет не установлена. Для данной популяции не установлены дозы саквинавира, не вызывающие удлинение интервалов QT и PR и одновременно отвечающие параметрам эффективности.

Пожилой возраст

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

Побочное действие

Данные клинических исследований

Самыми частыми нежелательными явлениями с как 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%), часто (≥1%, <10%) и нечасто (≥0.1%, <1%).

Система организма		**Нежелательные реакции**
Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки	Часто	Приобретенная липодистрофия, алопеция, сухость кожи, экзема, липоатрофия, сыпь, зуд
	Нечасто	Синдром Стивенса-Джонсона, буллезный дерматит
Со стороны нервной системы	Часто	Головная боль, периферическая нейропатия, парестезия, головокружение, изменение вкусовых ощущений
	Нечасто	Сонливость, судороги
Со стороны органа зрения	Нечасто	Нарушение зрения
Со стороны психической сферы	Часто	Снижение либидо, нарушение сна
Со стороны органов желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Диарея, тошнота
	Часто	Рвота, вздутие живота, метеоризм, абдоминальные боли, боль в верхних отделах живота, запор, сухость во рту, диспепсия, отрыжка, сухость губ, неоформленный стул.

МИНЗДРАВ РОССИИ
СОГЛАСОВАНО
112224

	Нечасто	Панкреатит
Со стороны печени и желчевыводящих путей	Нечасто	Гепатит, желтуха
Со стороны костно-мышечной системы	Часто	Мышечный спазм
	Частота неизвестна	Миалгия, миозит, рабдомиолиз
Со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Нарушение функции почек
Со стороны иммунной системы	Часто	Реакции гиперчувствительности
Нарушения питания и метаболизма	Очень часто	Гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия
	Часто	Сахарный диабет, анорексия, повышение аппетита
	Нечасто	Снижение аппетита
	Частота неизвестна	Инсулинорезистентность, гиперлактатемия, гипергликемия, иногда сопровождающаяся кетоацидозом
Со стороны дыхательной системы	Часто	Одышка
Со стороны системы крови и органов кроветворения	Очень часто	Снижение числа тромбоцитов
	Часто	Анемия, снижение уровня гемоглобина, снижение числа лимфоцитов, снижение числа лейкоцитов
	Нечасто	Нейтропения
	Частота неизвестна	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 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	Общая слабость (астения), утомляемость, недомогание, увеличение жировой ткани
	Нечасто	Изъязвление слизистой оболочки

Ниже приведены нежелательные реакции, наблюдавшиеся при приеме препарата Савир® 500 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.

ЛП-006682-130613
СОГЛАСОВАНО

112224

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 интрабдоминального 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.

Со стороны органов гепатобилиарной системы: гепатит.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-000[illegible]-[illegible]
СОГЛАСОВАНО
112224

Со стороны костно-мышечной и соединительной ткани: повышение активности КФК, миалгия, миозит и редко рабдомиолиз. Зарегистрированы случаи остеонекроза. Частота неизвестна.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нарушение функции почек.

Описание отдельных побочных эффектов

Нарушения метаболизма

В ходе антиретровирусной терапии возможно повышение уровня липидов, концентрации глюкозы в крови, а также увеличение массы тела.

У пациентов с гемофилией типа А и В, получающих терапию ингибиторами протеаз ВИЧ, сообщалось о случаях усиления кровотечение, включая спонтанное образование кожных гематом и гемартрозов.

У пациентов, получающих терапию ингибиторами протеаз ВИЧ, в частности, в комбинации с нуклеозидными аналогами, сообщалось о повышении активности КФК (креатинфосфокиназы), миалгии, миозите и редко рабдомиолизе.

Отмечались 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 начала комбинированной антиретровирусной терапии может развиться воспалительный ответ на асимптомные или резидуальные оппортунистические инфекции (синдром иммунной реактивации). Синдром иммунной реактивации также может проявляться развитием аутоимунных нарушений (например, болезнь Грейвса), которые развиваются в различные сроки терапии. Развитие аутоиммунных нарушений возможно также спустя много месяцев после начала терапии.

Передозировка

В настоящее время клинический опыт передозировки саквинавира у людей ограничен.

Острая или хроническая передозировка при монотерапии саквинавира 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

МИНЗДРАВ РОССИИ
СОГЛАСОВАНО
112224

последующее всасывание препарата. Так как саквинавир в высокой степени связывается с белками плазмы крови, применение диализа нецелесообразно.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

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 и PR (см. разделы «Противопоказания», «Особые указания»), аддитивные эффекты в отношении удлинения интервалов QT и 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 и PR. Не рекомендуется комбинировать саквинавир и ритонавир с другими лекарственными

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-000132-[illegible]
СОГЛАСОВАНО
112224

препаратами, обладающими известным пролонгирующим действием в отношении интервалов QT и PR. Следовательно, в случае крайней необходимости подобная комбинация должна использоваться с осторожностью.

Примеры известных и потенциальных взаимодействий с другими лекарственными препаратами

Лекарственный препарат и терапевтическая область применения (доза саквинавира, используемая в исследованиях	Взаимодействие	Рекомендации относительно совместного применения
Антиретровирусные препараты ***Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы***		
Залцитабин и/или зидовудин	-Завершенные исследования, изучающие фармакокинетическое взаимодействие, отсутствуют. - Согласно результатам исследований у взрослых пациентов одновременное применение саквинавира (неусиленный режим) в комбинации с залцитабином и/или зидовудином не оказывает влияния на всасывание, распределение и выведение препаратов.	- Взаимодействие с залцитабином маловероятно вследствие различных путей метаболизма и выведения. - Коррекция дозы не требуется.
Диданозин Однократный прием 400 мг (саквинавир/ритонавир 1600 мг/100 мг 4 раза в день на протяжении 2 недель, 8 здоровых добровольцев)	AUC $_{саквинавира}$ ↓ 30% Cmax $_{саквинавира}$ ↓ 25% Cmin $_{саквинавира}$ ↔	-Изменения не имеют определенной клинической значимости. -Коррекции дозы не требуется.
Тенофовир	AUC $_{саквинавира}$ ↓ 1%	-Отсутствует клинически

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005550-120619
СОГЛАСОВАНО

112224

300 мг один раз в день (саквинавир/ ритонавир 1000/100 мг 2 раза в день, 18 ВИЧ-инфицированных пациентов)	$C_{max\ саквинавира}$ ↓ 7% $C_{min\ саквинавира}$ ↔	значимое влияние на экспозицию саквинавира. -Коррекции дозы не требуется.
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы		
Делавирдин	- Взаимодействие с саквинавиром /ритонавиром не изучалось. - Информация о безопасности применения такой комбинации лекарственных препаратов ограничена, данные по эффективности отсутствуют. - $AUC_{саквинавира}$ ↑348% - Согласно предварительным результатам исследований, увеличение «печеночных» трансаминаз наблюдалось у 13% добровольцев в течение первых недель применения комбинации саквинавир/делавирдин (у 6% 3 или 4 степени)	- Необходимо тщательно контролировать функцию печени. - Одновременный прием только в случае, если потенциальная польза превышает риск.
Эфавиренз 600 мг 1 раз в день (саквинавир/ритонавир 1600/200 мг 1 раз в день или саквинавир/ритонавир 1000/100 мг 2 раза в день (n=32) или саквинавир/ритонавир 1200/100 мг 1 раз в день)	- Саквинавир↔ - Эфавиренз ↔	- Коррекции дозы не требуется. Необходимо контролировать функцию печени.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005656-120613
СОГЛАСОВАНО
112224

Невирапин	- Взаимодействие саквинавир/ритонавир не изучалось. - Неусиленный режим: AUC $_{саквинавира}$ ↓ 24 % AUC $_{невирапина}$ ↔	- Изменения не являются клинически значимыми. - Коррекции дозы не требуется.
Ингибиторы протеазы ВИЧ		
Атазанавир 300 мг 1 раз в день (саквинавир/ритонавир 1600/100 мг 1 раз в день)	AUC $_{саквинавира}$ ↑ 60 % Cmax $_{саквинавира}$ ↑ 42 % AUC $_{ритонавира}$ ↑ 41 % Cmax $_{ритонавира}$ ↑ 34 % Атазанавир ↔ Клинические данные о применении атазанавира в комбинации с саквинавиром/ритонавиром 1000/100 мг 2 раза в день отсутствуют.	- Одновременный прием саквинавира в комбинации с ритонавиром и атазанавиром противопоказан в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий.
Фосампренавир 700 мг 2 раза в день (саквинавир/ритонавир 1000/100 мг 2 раза в день, 18 ВИЧ-инфицированных пациентов)	AUC $_{саквинавира}$ ↓ 15 % Cmax $_{саквинавира}$ ↓ 9 % Cmin $_{саквинавира}$ ↓ 24 %, оставалась выше порога терапевтической эффективности	- Коррекции дозы саквинавир/ритонавир не требуется.
Индинавир 800 мг 3 раза в день (однократная доза саквинавира 600-1200 мг, 6 здоровых добровольцев)	- Прием низких доз ритонавира приводит к увеличению концентрации индинавира. - Неусиленный режим: AUC $_{саквинавира}$ ↑ в 4,6-7,2 раза Концентрация индинавира в плазме↔	- Увеличение концентрации индинавира может привести к развитию нефролитиаза. - Данные по безопасности и эффективности такой комбинации препаратов отсутствуют. - Соответствующие дозы для данной комбинации

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005230-120619
СОГЛАСОВАНО

112224

		лекарственных препаратов не установлено. - Одновременный прием только в случае, если потенциальная польза превышает риск.
Лопинавир (саквинавир/ритонавир 1000/100 мг 2 раза в день в комбинации с двумя или тремя нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы у 32 ВИЧ-инфицированных пациентов) (саквинавир 1000 мг 2 раза в день и фиксированная комбинация лопинавира/ритонавира 400/100 мг 2 раза в день у 45 ВИЧ-инфицированных пациентов)	- Саквинавир ↔ - Ритонавир ↓ (эффективность как усиливающего агента не изменялась) - Лопинавир ↔ (по сравнению с данными предыдущих исследований комбинации лопинавир/ритонавир)	- Возможно развитие аддитивного эффекта на удлинение интервалов QT и/или PR при применении лопинавира/ритонавира. Одновременный прием саквинавира в комбинации с ритонавиром и лопинавиром противопоказан в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий. - У пациентов, уже принимающих ритонавир, как часть антиретровирусной терапии, дополнительный прием ритонавира не требуется.
Нелфинавир 1250 мг 2 раза в день (саквинавир/ритонавир 1000/100 мг 2 раза в день)	AUC $_{\text{саквинавира}}$ ↑ 13 % (90% ДИ: ↓ 27 - ↑ 74) Cmax $_{\text{саквинавира}}$ ↑ 9 % (90% ДИ: ↓ 27 - ↑ 61) AUC $_{\text{нелфинавира}}$ ↓ 6 % (90% ДИ: ↓ 28 - ↑ 22) Cmax $_{\text{нелфинавира}}$ ↓ 5 % (90% ДИ: ↓ 23 - ↑ 16)	- Применение саквинавира в комбинации с ритонавиром и нелфинавиром не рекомендуется.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005588-130619
СОГЛАСОВАНО

112224

Ритонавир 100 мг 2 раза в день (саквинавир 1000 мг 2 раза в день)	- Саквинавир ↑ - Ритонавир ↔ - У ВИЧ-инфицированных пациентов применение саквинавира (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) или саквинавира (мягкие капсулы) в комбинации с ритонавиром в дозах 1000/100 мг 2 раза в день приводило к суточной системной экспозиции саквинавира, сходной или большей, чем таковая при применении саквинавира в дозе 1200 мг 3 раза в день (мягкие капсулы).	- Одобренный режим дозирования: саквинавир 1000 мг 2 раза в день и ритонавир 100 мг 2 раза в день. - Применение более высоких доз ритонавира может приводить к увеличению частоты развития нежелательных явлений. - В некоторых случаях одновременное применение саквинавира и ритонавира приводило к развитию тяжелых нежелательных явлений кетоацидоза и нарушений со стороны печени, особенно у пациентов с заболеванием печени в анамнезе. - Коррекции дозы не требуется.
Типранавир Двойная комбинированная терапия ингибитором протеазы у ВИЧ-положительных пациентов, получавших ранее терапию	$C_{min\ саквинавира}$ ↓ 78 %	- Одновременное применение типранавира, усиленного небольшими дозами ритонавира, с саквинавиром/ритонавиром не рекомендуется, так как клиническая значимость снижения $C_{min\ саквинавира}$ не изучалась. - Если, тем не менее,

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005570-120613
СОГЛАСОВАНО

112224

		принято решение о необходимости назначения данной комбинации препаратов, настоятельно рекомендуется проводить мониторирование концентраций саквинавира в плазме.
Ингибиторы слияния		
Энфувиртид (саквинавир/ритонавир 1000 мг/100 мг 2 раза в день, 12 ВИЧ-инфицированных пациентов)	- Саквинавир ↔ - Энфувиртид ↔	- Клинически значимое взаимодействие отсутствует. - Коррекции дозы не требуется.
Антагонисты хемокиновых рецепторов CCR5		
Маравирок 100 мг 2 раза в день (саквинавир/ритонавир 1000/100 мг 2 раза в сутки)	AUC $_{12\ маравирока}$ ↑ в 8.77 раз Cmax $_{маравирока}$ ↑ в 3.78 раз Влияние на концентрацию саквинавира и ритонавира не измерялось и не ожидается.	- Коррекции дозы саквинавира/ритонавира не требуется. - Доза маравирока должна быть снижена до 150 мг 2 раза в сутки, необходимо наблюдение за пациентом.
Антиаритмические средства		
Бепридил, лидокаин, хинидин, амиодарон, флекаинид, пропафенон	- При совместном применении саквинавира/ритонавира возможно увеличение концентрации бепридила, лидокаина (при системном применении), хинидина, амиодарона, флекаинида, пропафенона.	- Данные антиаритмические средства противопоказаны для совместного применения саквинавира в комбинации с ритонавиром в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий
Дофетилид (саквинавир/ритонавир)	- Одновременное применение	- Дофетилид противопоказан для

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005560-120619
СОГЛАСОВАНО

112224

	саквинавира/ритонавира с препаратами, преимущественно метаболизирующимися изоферментом CYP3A4, может привести к повышению концентрации таких препаратов в плазме крови.	совместного применения саквинавир/ритонавир в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий.
Ибутилид, соталол (саквинавир/ритонавир)	- Клинических исследований не проводилось, фармакокинетического взаимодействия не ожидается.	- Совместное применение противопоказано в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий.
Антикоагулянты		
Варфарин (саквинавир/ритонавир)	- Возможное изменение концентрации варфарина.	- Необходимо контролировать международное нормализованное отношение (МНО).
Противоэпилептические средства		
Карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин	- Взаимодействие с саквинавиром/ритонавиром не изучалось. - Карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин - индукторы микросомальных ферментов печени (изофермента CYP3A4) могут снижать концентрацию саквинавира в плазме при неусиленном режиме дозирования.	- Применять с осторожностью. - Рекомендуется мониторинг концентрации саквинавира в плазме крови.
Антидепрессанты		

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005636-130613
СОГЛАСОВАНО

112224

Трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин)	Саквинавир/ритонавир могут увеличивать концентрацию трициклических антидепрессантов.	- Совместное применение саквинавира и ритонавира противопоказано в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий.
Мапротилин	- Метаболизм мапротилина осуществляется с вовлечением изоферментов CYP2D6 и CYP1A2. Ассоциируется с удлинением интервала QTc.	- Совместное применение саквинавира/ритонавира противопоказано в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий.
Нефазодон (саквинавир/ритонавир)	- Одновременный прием саквинавира и нефазодона в комбинации с ритонавиром не изучался. - Нефазодон ингибирует изофермент CYP3A4 и может увеличивать концентрацию саквинавира.	- Применение данной комбинации не рекомендуется в связи с возможным развитием аритмии. - Рекомендуется мониторинг проявлений токсичности саквинавира.
Тразодон	- Одновременный прием тразодона и саквинавира в комбинации с ритонавиром может приводить к увеличению концентраций тразодона в плазме крови.	- При одновременном применении тразодона и ритонавира наблюдались такие нежелательные реакции как тошнота, головокружение, артериальная гипотензия и обморок. - Тразодон противопоказан для применения с саквинавиром в комбинации с ритонавиром в связи с возможным развитием

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005880-180613
СОГЛАСОВАНО

112224

		жизнеугрожающих аритмий.
Противоподагрические средства		
Колхицин	- Совместное применение колхицина и саквинавира/ритонавира может вызвать повышение концентрации колхицина в плазме крови вследствие ингибирования Р-гликопротеина и/или изофермента CYP3A4 за счет ингибиторов протеазы ВИЧ.	- Совместное применение колхицина и саквинавира в комбинации с ритонавиром не рекомендуется в связи с возможным увеличением токсичности колхицина (нейромышечные нарушения, в частности рабдомиолиз), особенно у пациентов с нарушением функции печени и почек.
Противомикробные средства		
Кларитромицин (саквинавир/ритонавир)	- Взаимодействие между саквинавиром в комбинации с ритонавиром и кларитромицином не изучалось. - Кларитромицин является субстратом изофермента CYP3A4, его применение ассоциируется с удлинением интервала QT.	- Совместное применение с саквинавиром и ритонавиром противопоказано в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий.
Кларитромицин 500 мг 2 раза в день (неусиленный режим, саквинавир 1200 мг 3 раза в день)	AUC $_{саквинавира}$ ↑ 177 % Cmax $_{саквинавира}$ ↑ 187 % AUC $_{кларитромицина}$ ↑ 40 % Cmax $_{кларитромицина}$ ↑ 40 %	- Совместное применение с саквинавиром и ритонавиром противопоказано в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий.
Эритромицин (саквинавир/ритонавир)	- Взаимодействие между саквинавиром в комбинации	- Возможно развитие аддитивного эффекта в

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005588-120612
СОГЛАСОВАНО
112224

	с ритонавиром и эритромицином не изучалось. - Эритромицин является субстратом изофермента CYP3A4, его применение ассоциируется с удлинением интервала QT.	отношении удлинения интервалов QT и/или PR при применении саквинавира в комбинации с ритонавиром. - Одновременное применение саквинавира в комбинации с ритонавиром противопоказано в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий.
Эритромицин 250 мг 4 раза в день (неусиленный режим, саквинавир 1200 мг 3 раза в день)	AUC $_{саквинавира}$ ↑ 99 % Cmax $_{саквинавира}$ ↑ 106 %	- Одновременное применение саквинавира в комбинации с ритонавиром противопоказано в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий.
Фузидовая кислота	- Взаимодействие между саквинавиром и фузидовой кислотой не изучалось. - Одновременное применение этих препаратов может вызвать увеличение плазменной концентрации фузидовой кислоты и саквинавира/ритонавира.	- Одновременное использование фузидовой кислоты и саквинавира/ритонавира не рекомендуется из-за возможного увеличения токсичности обоих препаратов.
Стрептограмины (хинупристин/далфопристин)	- Одновременное применение саквинавира/ритонавира не изучалось. - Стрептограмины (такие как хинупристин/далфопристин)	- При одновременном применении этих препаратов рекомендуется контролировать состояние пациента с целью выявления токсичности

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005608-130613
СОГЛАСОВАНО

112224

	ингибируют изофермент CYP3A4, могут увеличивать концентрацию саквинавира в плазме крови.	саквинавира. - Следует применять с осторожностью из-за возможного развития аритмий.
Пентамидин, спарфлоксацин, галофантрин	- Одновременное применение саквинавира/ритонавира не изучалось.	- Одновременное применение саквинавира в комбинации с ритонавиром противопоказано в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий.
Противогрибковые средства		
Кетоконазол 200 мг в сутки (саквинавир/ритонавир 1000/100 мг 2 раза в день)	AUC $_{саквинавира}$ ↔ Cmax $_{саквинавира}$ ↔ AUC $_{ритонавира}$ ↔ Cmax $_{ритонавира}$ ↔ AUC $_{кетоконазола}$ ↑ 168 % (90% ДИ: 146 - 193) Cmax $_{кетоконазола}$ ↑ 45 % (90% ДИ: 32 - 59)	- При применении кетоконазола в дозе ≤200 мг коррекции дозы саквинавира/ритонавира не требуется. - Не рекомендуется назначение кетоконазола в дозах более 200 мг в день.
Итраконазол	- Взаимодействие между саквинавиром/ритонавиром, и итраконазолом не изучалось. - Итраконазол является относительно мощным ингибитором изофермента CYP3A4, в связи с чем возможно потенциальное взаимодействие.	- Рекомендуется контролировать состояние пациента с целью выявления токсичности саквинавира.
Флуконазол, миконазол	- Специальные исследования данной комбинации препаратов не проводились.	- Рекомендуется контролировать состояние пациента с целью

МИНЗДРАВ РОССИИ
СОГЛАСОВАНО

112224

	- Флуконазол и миконазол являются ингибиторами изофермента CYP3A4 и могут увеличивать плазменные концентрации саквинавира.	выявления токсичности саквинавира.
Антимикобактериальные препараты		
Рифабутин 150 мг один раз в 3 дня (саквинавир/ритонавир 1000/100 мг 2 раза в день) у здоровых добровольцев	AUC $_{0\text{-}12\ \text{саквинавира}}$ ↓ 13 % (90% ДИ: ↓ 31 - ↑ 9) Cmax $_{\text{саквинавира}}$ ↓ 15 % (90% ДИ: ↓ 32 - ↑ 7) AUC $_{0\text{-}12\ \text{ритонавира}}$ ↔ (90% ДИ: ↓ 10 - ↑ 9) Cmax $_{\text{ритонавира}}$ ↔ (90% ДИ: ↓ 8 - ↑ 7) Активное вещество рифабутина (рифабуин + 25-О-дезацетил-рифабутин): AUC $_{0\text{-}72}$ ↑ 134 % (90% ДИ: 109 - 162) Cmax ↑ 130 % (90% ДИ: 98 - 167) AUC $_{0\text{-}72\ \text{рифабутина}}$ ↑ 53 % (90% ДИ: 36 - 73) Cmax $_{\text{рифабутина}}$ ↑ 86 % (90% ДИ: 57 - 119)	- Рекомендованная доза рифабутина при применении в комбинации с саквинавиром и ритонавиром составляет 150 мг через день. - Рекомендуется мониторирование активности «печеночных» ферментов, а также числа нейтрофилов (для выявления нейтропении) в крови. - Информация по совместному применению саквинавира, ритонавира и эфавиренза ограничена.
Рифампицин 600 мг ежедневно (саквинавир/ритонавир 1000/100 мг 2 раза в день)	- Через 1-5 дней после совместного применения у 11 из 17 здоровых добровольцев (65%) в ходе клинического исследования отмечалась тяжелая гепатоцеллюлярная токсичность с повышением	- Применение рифампицина противопоказано пациентам, принимающим саквинавир в комбинации с ритонавиром в рамках антиретровирусной терапии, вследствие

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003250-170513
СОГЛАСОВАНО
112224

	«печеночных» трансаминаз более чем в 20 раз по сравнению с верхней границей нормы.	возможности развития тяжелой гепатоцеллюлярной токсичности.
Бензодиазепины		
Мидазолам (парентерально)	- 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.	- Следует соблюдать осторожность при одновременном применении саквинавира и внутривенном введении мидазолама. - 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.
Мидазолам Однократная доза 7,5 мг перорально (саквинавир/ритонавир 1000/100 мг 2 раза в день)	AUC мидазолама ↑ в 12.4 раза Cmax мидазолама ↑ в 4.3 раза t ½ мидазолама ↑ с 4.7 до 14.9 часов	- Пероральный прием мидазолама в комбинации с саквинавир/ритонавиром противопоказан вследствие возможного развития

МИНЗДРАВ РОССИИ
СОГЛАСОВАНО
112224

		длительной седации.
Алпразолам, дикалия клоразепат, диазепам и флуразепам	- При одновременном применении саквинавира/ритонавира возможно увеличение концентрации бензодиазепинов.	- Необходимо тщательно мониторировать пациентов на предмет усиления седативного эффекта бензодиазепинов. - При необходимости следует уменьшить дозу бензодиазепинов.
Триазолам	- Возможно увеличение концентрации триазолама в плазме крови.	- Одновременное применение саквинавира в комбинации с ритонавиром противопоказано в связи с риском развития более продолжительной/ чрезмерной седации и угнетения дыхания.
Блокаторы «медленных» канальцевых каналов		
Фелодипин, нифедипин, никардипин, дилтиазем, нимодипин, верапамил, амлодипин, низолдипин, исрадипин	- При одновременном применении с саквинавиром возможно увеличение концентрации этих препаратов	- Данные препараты следует применять с осторожностью, рекомендуется клиническое мониторирование состояния пациентов.
Глюкокортикостероиды		
Дексаметазон	- Взаимодействие между саквинавиром/ритонавиром и дексаметазоном не изучалось. - Дексаметазон является индуктором изофермента CYP3A4 и может уменьшать концентрации саквинавира.	- Препарат следует применять с осторожностью. - Эффективность саквинавира может быть снижена при одновременном применении.

МИНЗДРАВ РОССИИ
СОГЛАСОВАНО
112224

Флутиказон *50 мкг 4 раза в день, интраназально (ритонавир 100 мг 2 раза в день)* *Будесонид*	- Флутиказон ↑ - Собственный кортизол ↓ 86% (90% ДИ: 82 – 89) - Усиление эффекта ожидается при ингаляционном пути введения. - Системная экспозиция флутиказона и будесонида наблюдалась в случае ингаляционного или интраназального пути введения одного из препаратов с низкими дозами ритонавира. - Описаны несколько случаев синдрома Иценко-Кушинга при одновременном применении этих глюкокортикостероидов. - При необходимости комбинированной терапии следует рассматривать возможность перевода пациентов на ингаляции беклометазона.	- Одновременное применение саквинавира/ритонавира и флутиказона (или других глюкокортикостероидов) не рекомендуется. Одновременное применение данных препаратов возможно только в случае, если потенциальная польза терапии превосходит риск развития системных эффектов глюкокортикостероидов. - Следует уменьшить дозу глюкокортикостероидов, а также тщательно мониторировать местные и системные эффекты (в том числе и при переходе на терапию глюкокортигостероидами, не являющихся субстратом изофермента CYP3A4 (например, беклометазон)). - В случае прекращения терапии глюкокортикостероидами необходимо постепенное уменьшение дозы в течение длительного времени.
Неселективные антагонисты эндотелиновых рецепторов		

МИНЗДРАВ РОССИИ
ГН-00Г5СС-180010
СОГЛАСОВАНО
112224

Бозентан	- Взаимодействие между саквинавиром и бозентаном не изучалось. - При одновременном применении саквинавира в комбинации с ритонавиром и бозентана возможно увеличение концентрации бозентана и уменьшение концентрации саквинавира/ритонавира в плазме.	- В некоторых случаях может потребоваться коррекция дозы бозентана. - В случае одновременного применения саквинавира/ритонавира и бозентана необходимо контролировать переносимость пациентом бозентана. - Рекомендуется контролировать концентрацию саквинавира и сопутствующей противовирусной терапии в плазме крови.
Алкалоиды спорыньи и их производные		
Дигидроэрготамин, эргоновин, эрготамин, метилэргоновин	- При одновременном применении с саквинавиром/ритонавиром возможно увеличение экспозиции алкалоидов спорыньи.	-Одновременное применение этих препаратов с саквинавиром в комбинации с ритонавиром противопоказано, вследствие возможности развития острой токсичности.
Препараты, являющиеся субстратами Р-гликопротеина ***Сердечные гликозиды***		
Дигоксин *Однократная доза 0.5 мг после двух недель приема саквинавира в комбинации с ритонавиром (1000/100 мг 2 раза в день) у 16 здоровых*	AUC $_{0\text{-}72\ дигоксина}$ ↑ 49 % Cmax $_{дигоксина}$ ↑ 27 % - Возможно изменение концентрации дигоксина со временем. - Существенное повышение	- Данные препараты рекомендуется применять с осторожностью. - Необходимо уменьшить дозу дигоксина и проводить

МИНЗДРАВ РОССИИ
СОГЛАСОВАНО
112224

добровольцев в перекрестном исследовании	концентрации дигоксина возможно при одновременном применении саквинавира/ритонавира у пациентов, уже получающих терапию дигоксином.	мониторирование его концентраций в плазме.
Блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов		
Ранитидин	- Взаимодействие между саквинавиром в комбинации с ритонавиром и ранитидином не изучалось. - При одновременном приеме саквинавира (неусиленный режим), ранитидина и пищи увеличивалась экспозиция саквинавира (AUC на 67%) по сравнению с приемом только саквинавира и пищи. Данные изменения не являются клинически значимыми.	- Коррекции дозы не требуется.
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы		
Симвастатин, ловастатин	- Симвастатин ↑↑ - Ловастатин ↑↑	- Одновременное применение может привести к рабдомиолизу. - Применение симвастатина и ловастатина в комбинации с саквинавиром/ритонавиром противопоказано.
Правастатин и флувастатин	- Взаимодействие не изучалось.	- Механизм взаимодействия

МИНЗДРАВ РОССИИ
СОГЛАСОВАНО

112224

	- Правастатин и флувастатин не метаболизируются изоферментом CYP3A4. Взаимодействия с ингибиторами протеазы, включая ритонавир, не ожидается. - Нельзя исключить взаимодействия, влияющего на транспорт белков.	неизвестен. - При невозможности альтернативной терапии необходимо наблюдать за состоянием пациента. - Если показано применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, рекомендуется использовать правастатин или флувастатин.
Аторвастатин и церивастатин	- 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).
Иммунодепрессанты		
Циклоспорин, сиролимус (рапамицин)	- Возможно многократное увеличение концентрации иммунодепрессантов.	- Рекомендуется мониторинг терапевтических концентраций данных иммунодепрессантов при одновременном приеме.
Такролимус		- Одновременное применение саквинавира в комбинации с ритонавиром противопоказано в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий.

МИНЗДРАВ РОССИИ
СОГЛАСОВАНО

112224

Селективные бета2-адреномиметики продолжительного действия		
Салметерол	- При одновременном применении салметерола и саквинавира/ритонавира возможно увеличение концентрации салметерола в плазме.	- Одновременное применение не рекомендуется из-за повышения риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в частности, удлинения интервала QT, сердцебиения, синусовой тахикардии.
Наркотические анальгетики		
Метадон *60-120 мг ежедневно 1 раз в день (саквинавир/ритонавир 1000/100 мг 2 раза в день) у 12 ВИЧ-негативных пациентов, получающих метадон*	AUC $_{\text{метадона}}$ ↓ 19 % (90% ДИ: 9 - 29) - Симптомов, приводящих к выбыванию из исследования, ни у кого из пациентов не наблюдалось.	- Возможно развитие аддитивного эффекта на удлинение интервалов QT и/или PR. - Одновременное применение с саквинавиром в комбинации с ритонавиром противопоказано в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий.
Пероральные контрацептивы		
Этинилэстрадиол	- Возможно снижение концентрации этинилэстрадиола	- Следует использовать другие или дополнительные методы контрацепции при одновременном применении с эстрогенсодержащими контрацептивами.
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ИФДЭ-5)		
Силденафил	- Одновременное	- Совместное применение с

МИНЗДРАВ РОССИИ
СОГЛАСОВАНО
112224

	применение с саквинавиром/ритонавиром не изучалось. - Одновременное применение саквинавира (1200 мг 3 раза в день) и силденафила (однократный прием 100 мг), являющегося субстратом изофермента CYP3A4, привело к увеличению: Cmax $_{\text{силденафила}}$ ↑ 140 % AUC $_{\text{силденафила}}$ ↑ 210 % Саквинавир ↔ Силденафил не оказывал влияния на фармакокинетические параметры саквинавира.	саквинавиром и ритонавиром противопоказано в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий.
Тадалафил	- Одновременное применение с саквинавиром/ритонавиром не изучалось. - При одновременном приеме возможно увеличение концентраций тадалафила.	- Совместное применение с саквинавиром и ритонавиром противопоказано в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий.
Варденафил	- Одновременное применение с саквинавиром/ритонавиром не изучалось. - При одновременном приеме возможно увеличение концентраций варденафила.	- Совместное применение с саквинавиром и ритонавиром противопоказано в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий.

МИНЗДРАВ РОССИИ
СОГЛАСОВАНО
112224

Ингибиторы протонного насоса		
Омепразол 40 мг ежедневно (саквинавир/ритонавир 1000/100 мг у 8 здоровых добровольцев 2 раза в день) *Другие ингибиторы протонного насоса*	AUC $_{саквинавира}$ ↑ 82 % (90 % ДИ: 44 – 131) Cmax $_{саквинавира}$ ↑ 75 % (90 % ДИ: 38 – 123) Ритонавир ↔ Данные об одновременном применении саквинавира в комбинации с ритонавиром и другими ингибиторами протонного насоса отсутствуют.	- Применение саквинавира в комбинации с ритонавиром одновременно с омепразолом или другими ингибиторами протонного насоса не рекомендуется.
Другие взаимодействия		
Грейпфрутовый сок (саквинавир/ритонавир)	- Взаимодействие не изучалось.	
Грейпфрутовый сок (однократный прием) (неусиленный режим саквинавира)	- Саквинавир ↑ 50 % (сок стандартной концентрации) - Саквинавир ↑ 100 % (сок двойной концентрации)	- Увеличение экспозиции не является клинически значимым. - Коррекции дозы саквинавира не требуется.
Лекарственные препараты и биологически активные добавки (БАД), содержащие экстракт чеснока	- Взаимодействие с саквинавиром/ритонавиром не изучалось. - При неусиленном режиме: AUC $_{саквинавира}$ ↓ 51 % C $_{through}$ ↓ 49 % (8 ч после принятия дозы) Cmax $_{саквинавира}$ ↓ 54 %	- Лекарственные препараты и БАД, содержащие экстракт чеснока, не следует применять у пациентов, принимающих саквинавир, так как это может привести к уменьшению концентрации саквинавира в плазме, потере вирусологического ответа и появлению резистентности к одному из компонентов

МИНЗДРАВ РОССИИ
СОГЛАСОВАНО
112224

		антиретровирусной терапии.
Фитопрепараты, содержащие зверобой продырявленный (Hypericum perforatum)	- Взаимодействие с саквинавиром/ритонавиром не изучалось. - Применение фитопрепаратов, содержащих зверобой продырявленный (Hypericum perforatum), может привести к снижению концентрации в плазме крови вследствие наличия в них ингибиторов или индукторов изофермента CYP3A4 или Р-гликопротеина.	- Фитопрепараты, содержащие зверобой продырявленный (Hypericum perforatum), не следует применять у пациентов, принимающих саквинавир, так как возможно уменьшение концентрации препарата в плазме, потеря вирусологического ответа и появление резистентности к одному из компонентов антиретровирусной терапии. Индуцирующий эффект препаратов зверобоя продырявленного может сохраняться не менее 2-х недель после их отмены.
Другие возможные взаимодействия ***Препараты, являющиеся субстратами изофермента CYP3A4***		
Дапсон, дизопирамид, хинин, фентанил, алфентанил	- Хотя специальных исследований не проводилось, одновременный прием саквинавира/ритонавира и других препаратов, являющихся субстратами изоферментов CYP3A4, может повысить	- Прием таких комбинаций противопоказан в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ДП-0[illegible]
СОГЛАСОВАНО

112224

	концентрации в плазме этих препаратов.	
Препараты, повышающие моторику желудочно-кишечного тракта		
Метоклопрамид	- Нет данных об уменьшении плазменной концентрации саквинавира при одновременном применении препаратов, стимулирующих прохождение пищи по пищеварительному тракту.	
Цизаприд	- Ожидается увеличение экспозиции цизаприда (AUC) и удлинение интервала QTc.	- Цизаприд метаболизируется преимущественно изоферментом CYP3A4. - Цизаприд противопоказан у пациентов, принимающих саквинавир в комбинации с ритонавиром, из-за возможного возникновения жизнеугрожающих аритмий.
Дифеманил	- Одновременное применение не изучалось.	- Совместное применение с саквинавиром и ритонавиром противопоказано в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий.
Антипсихотические средства (нейролептики)		
Пимозид	- Увеличение экспозиции пимозида	- Пимозид является субстратом изофермента CYP3A4 и ассоциируется с

СОГЛАСОВАНО

112224

		удлинением интервала QT. - Пимозид противопоказан у пациентов, принимающих саквинавир в комбинации с ритонавиром, в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий.
Кветиапин	- Возможно увеличение концентрации кветиапина при одновременном применении с саквинавиром/ритонавиром.	- Одновременное применение с саквинавиром противопоказано вследствие риска увеличения токсичности кветиапина и тяжести нежелательных реакций.
Клозапин, галоперидол, мезоридазин, фенотиазин, сертиндол, сультоприд, тиоридазин, зипрасидон, хлорпромазин	- Одновременное применение саквинавира/ритонавира с данными препаратами не изучалось.	- Одновременное применение с саквинавиром в комбинации с ритонавиром противопоказано в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий.
Вазодилататоры		
Винкамин (для внутривенного введения)		- Одновременное применение с саквинавиром в комбинации с ритонавиром противопоказано в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005656-[illegible]
СОГЛАСОВАНО
112224

Альфа1-адреноблокаторы		
Алфузозин	- Возможно повышение концентрации алфузозина в плазме крови.	- Совместное применение алфузозина и саквинавира в комбинации с ритонавиром противопоказано в связи с возможным развитием артериальной гипотензии.
Антигистаминные средства		
Терфенадин, астемизол	- AUC терфенадина ↑ ассоциируется с удлинением интервала QTc.	- Терфенадин противопоказан пациентам, принимающим саквинавир в комбинации с ритонавиром, в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий. - Из-за высокой вероятности аналогичного взаимодействия, саквинавир в комбинации с ритонавиром также не следует назначать вместе с астемизолом.
Мизоластин (саквинавир/ритонавир)		- Одновременное применение с саквинавиром в комбинации с ритонавиром противопоказано в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий.

Условные обозначения: ↓ - уменьшение, ↑ - увеличение, ↔ не изменяется, ↑↑ - значительное увеличение.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005588-130619
СОГЛАСОВАНО

112224

Другие возможные взаимодействия

Хотя специальных исследований не проводилось, одновременный прием саквинавира/ритонавира и других препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP3A4, может повысить концентрации в плазме этих препаратов, поэтому прием таких комбинаций противопоказан в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Одновременный прием саквинавира с препаратами, являющимися субстратами Р-гликопротеина, 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 ходе клинических исследований при одновременном применении кетоконазола (мощного ингибитора изофермента CYP3A4) и саквинавира в комбинации с ритонавиром, не отмечалось увеличение фармакокинетической экспозиции саквинавира. Предполагается, что применение второго ингибитора изофермента CYP3A4 в составе терапии препятствует увеличению концентрации саквинавира в плазме. В таком случае рекомендуется наблюдать за состоянием пациентов, получающих саквинавир в комбинации с ингибиторами изофермента CYP3A4, на предмет появления симптомов токсичности.

Одновременный прием с препаратами, являющимися индукторами изофермента CYP3A4 или Р-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, отсутствует. Ритонавир может оказывать влияние на фармакокинетику других препаратов, так как сам является мощным ингибитором изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина, а также индуктором энзима некоторых изоферментов цитохрома Р450.

Особые указания

Перед началом терапии

Препарат Савир® 500 применяется только в комбинации с ритонавиром.

Пациентов нужно информировать, что препарат Савир® 500 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.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005589-130613
СОГЛАСОВАНО

112224

Несмотря на прием антиретровирусных препаратов, нельзя исключить риск передачи ВИЧ половым путем. Необходимо соблюдать меры предосторожности.

Нарушения проводимости сердца и реполяризации

Наблюдалось дозозависимое удлинение интервалов QT и PR у здоровых добровольцев, получавших препарат Савир® 500.

Препарат Савир® 500 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.

Совместное применение препарата Савир® 500 с препаратами, обладающими одновременно фармакокинетическим взаимодействием и способностью удлинять интервалы QT и/или PR, противопоказано (см. раздел «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Не рекомендуется применение препарата Савир® 500 у пациентов, одновременно получающих 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 Савир® 500 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 Савир® 500 в случае возникновения значимых аритмий, удлинения интервала QT и PR. Чаще всего изменения интервала QT, связанные с приемом саквинавира, возможны у женщин и лиц пожилого возраста.

Не следует превышать рекомендованные дозы препарата Савир® 500, поскольку степень удлинения интервалов QT и PR может возрастать с увеличением концентрации препарата.

Применение препарата Савир® 500 в дозе 2000 мг 1 раз в сутки и ритонавира в дозе 100 мг 1 раз в сутки не рекомендуется, поскольку влияние подобной комбинации на риск удлинения интервала QT не изучалось.

Пациенты, начинающие терапию препаратом Савир® 500

До начала терапии следует провести электрокардиографическое исследование. Не следует начинать терапию препаратом Савир® 500, если интервал QT≥450 мсек. Пациентам с интервалом QT<450 мсек до начала лечения рекомендуется в ходе терапии проводить электрокардиографическое исследование. Пациентам, ранее не получавшим терапию

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005580-130613
СОГЛАСОВАНО
112224

саквинавиром и начинающим терапию препаратом Савир® 500, рекомендуется назначать препарат Савир® 500 в дозе 500 мг и ритонавир в дозе 100 мг 2 раза в сутки в течение первых 7 дней с последующим изменением дозы до 1000 мг и 100 мг 2 раза в сутки, соответственно. При исходном значении интервала QT<450 мсек, пациентам, ранее не получавшим терапию саквинавиром и начинающим терапию препаратом Савир® 500, рекомендуется провести повторное электрокардиографическое исследование через 10 дней после начала терапии.

Терапию препаратом Савир® 500 следует прекратить, если интервал QT>480 мсек или если интервал QT увеличился на более чем 20 мсек по сравнению с исходным значением (см. раздел «Фармакодинамика», подраздел «Влияние на показатели ЭКГ»).

Пациенты, продолжающие терапию препаратом Савир® 500, при необходимости назначения сопутствующей терапии препаратами, способными удлинять интервал QT; или пациенты, получающие терапию препаратами, способными удлинять интервал QT, при необходимости назначения терапии препаратом Савир® 500, 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 препарата Савир® 500 или/и сопутствующей терапии.

Пациенты с нарушениями функций печени легкой и средней степеней тяжести

Терапия препаратом Савир® 500 в комбинации с ритонавиром противопоказана пациентам с декомпенсированными заболеваниями печени (см. раздел «Противопоказания»).

У пациентов с хроническим гепатитом В или С, получающих комбинированную антиретровирусную терапию, повышен риск развития нежелательных явлений (в том числе фатальных) со стороны печени. В случае одновременного применения у пациента антиретровирусной терапии гепатита В или С необходимо тщательно ознакомиться с медицинской информацией по используемым препаратам.

При одновременном использовании комбинированной антиретровирусной терапии у пациентов с нарушением функции печени в анамнезе (включая хронический активный гепатит) повышается частота развития нарушения функций печени. Следует тщательно

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005588-180613
СОГЛАСОВАНО
112224

мониторировать симптомы и признаки нарушения функций печени. При появлении признаков ухудшения функции печени следует прервать или отменить терапию.

У ВИЧ-инфицированных пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степеней тяжести коррекции дозы не требуется (данные ограничены). Тем не менее, в силу различной экспозиции препарата в данной популяции рекомендуется тщательное мониторирование профиля безопасности (включая признаки аритмии) и вирусологического ответа (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакологические свойства». После начала терапии препаратом Савир® 500 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 гипертензией и терапией препаратом Савир® 500 не установлена. Следует тщательно мониторировать симптомы и признаки гепатоксичности.

Пациенты с нарушением функции почек

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 препарата Савир® 500 такими пациентами.

Детский и пожилой возраст

Для ВИЧ-инфицированных детей в возрасте от 2 до 16 лет эффективные дозы препарата Савир® 500, потенциально не вызывающие удлинение интервалов QT и PR, не установлены.

Опыт применения у пациентов старше 60 лет ограничен. Пациенты пожилого и старческого возраста могут быть более восприимчивы к влиянию препарата на QT и/или PR интервал.

Непереносимость лактозы

Препарат Савир® 500 содержит лактозу. Пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией принимать препарат не рекомендуется.

Сахарный диабет

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005580-180613
СОГЛАСОВАНО

112224

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.

Гемофилия

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 побочного 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, ненуклеозидные 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

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005838-180610
СОГЛАСОВАНО
112224

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 Савир® 500 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.

Синдром иммунной реактивации (синдром воспалительного восстановления иммунитета)

В ходе начальной фазы комбинированной антиретровирусной терапии, в том числе препаратом Савир® 500, у пациентов с тяжелым иммунодефицитом может возникнуть системная воспалительная реакция на ранее бессимптомно протекавшие или оппортунистические инфекции и аутоантигены, или усиление симптоматики. Данная реакция может вызвать серьезные клинические состояния или обострение симптомов, которые в свою очередь могут потребовать дальнейшей оценки и лечения.

Синдром иммунной реактивации также может проявляться развитием аутоиммунных нарушений (например, болезнь Грейвса), которые развиваются в различные сроки терапии. Развитие аутоиммунных нарушений возможно спустя много месяцев после начала 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.

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.

Хроническая диарея или мальабсорбция

МИНЗДРАВ РОССИИ
СОГЛАСОВАНО
112224

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 концентраций саквинавира.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и (или) пищевыми продуктами

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении саквинавира и препаратов, являющихся субстратом изофермента CYP3A4 или Р-гликопротеина, так как саквинавир может оказывать влияние и изменять фармакокинетику последних. Препараты, потенциально взаимодействующие с саквинавиром, представлены в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами».

Влияние на способность управления транспортными средствами, механизмами

Специальных исследований не проводилось. Данные о возможности препарата Савир® 500 оказывать влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами отсутствуют. Однако при работе с машинами и механизмами следует учитывать профиль безопасности препарата (возможны головокружение, усталость и нарушение зрения). При возникновении данных явлений следует воздержаться от работы с машинами и механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг

При производстве на Хетеро Лабс Лимитед, Индия

По 30 таблеток в контейнер из ПЭНД с навинчивающейся крышкой.

По 1 контейнеру в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

При упаковке на ООО «МАКИЗ-ФАРМА», Россия

По 30 таблеток в контейнер из ПЭНД с навинчивающейся крышкой.

По 1 контейнеру вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

При производстве и/или фасовке на ООО «МАКИЗ-ФАРМА», Россия

По 30, 60 или 120 таблеток в банке импортной из полиэтилена высокой плотности, укупоренной крышкой с контролем первого вскрытия.

По 1 банке вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона

Срок годности

3 года

Не применять по истечении срока годности.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-000588-130615
СОГЛАСОВАНО
112224

Условия хранения

При температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель/фасовщик/упаковщик

Хетеро Лабс Лимитед, Индия

Юнит V, уч. № 439, 440, 441 и 458, ТСИИК, Формулэйшн СЭЗ, Полепалли Вилладж, Джадчерла Мандал, район Махабубнагар, Телангана, 509301, Индия

или

ООО «МАКИЗ-ФАРМА», Россия

109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д. 6, стр. 5.

Адрес места производства: 109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д.6, стр. 4, стр.6, стр.8.

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Хетеро Лабс Лимитед, Индия

«Хетеро Корпорейт» 7-2-А2, Индастриал Эстейтс, Санат Нагар, Хайдарабад – 500018, Телангана, Индия

Организация, принимающая претензии

Московское представительство компании «Хетеро Лабс Лимитед»

109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д. 6, стр. 5.

тел./факс: (495) 981-00-88

e-mail: DrugSafety-Russia@heterodrugs.com

Представитель фирмы Равикумар Сваминатхан

HETERO LABS LTD. Unit-18

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-006330-180619
СОГЛАСОВАНО

ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0000000007

112224