

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Саквинавир-АМЕДАРТ, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: саквинавир.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 500 мг саквинавира (в виде мезилата).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Саквинавир-АМЕДАРТ показан к применению для лечения ВИЧ-1 инфицированных взрослых пациентов в составе комбинированной терапии с ритонавиром и другими антиретровирусными лекарственными препаратами.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Саквинавир должен назначать врач, имеющий опыт лечения ВИЧ инфекции.

Препарат Саквинавир-АМЕДАРТ назначается только в комбинации с ритонавиром (усиленный режим)!

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

Рекомендуется строго соблюдать предписанный режим приема препаратов.

Режим дозирования

В комбинации с ритонавиром (усиленный режим)

Препарат Саквинавир-АМЕДАРТ 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 препаратом Саквинавир-АМЕДАРТ, рекомендованная начальная доза 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 препарата Саквинавир-АМЕДАРТ /ритонавира до 1000/100 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 препаратом Саквинавир-АМЕДАРТ 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.

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 препаратом Саквинавир-АМЕДАРТ следует прервать. Вследствие возможного увеличения плазменных концентраций при комбинированной терапии с другими антиретровирусными препаратами (например, с ритонавиром) может потребоваться изменение доз ингибиторов протеазы ВИЧ.

Особые группы пациентов

Пациенты с печеночной недостаточностью

У ВИЧ-инфицированных пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степеней тяжести коррекции дозы препарата Саквинавир-АМЕДАРТ не требуется. В связи с высокой вариабельностью экспозиции в данной популяции пациентов рекомендуется тщательное наблюдение за профилем безопасности (включая симптомы аритмии) и вирусологическим ответом. Декомпенсированное заболевание печени является противопоказанием к назначению препарата Саквинавир-АМЕДАРТ.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с легкой и умеренной степенью почечной недостаточности коррекции дозы препарата Саквинавир-АМЕДАРТ не требуется. При применении препарата Саквинавир-АМЕДАРТ у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью следует соблюдать осторожность.

Лица пожилого возраста

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

Дети

Эффективность и безопасность препарата Саквинавир-АМЕДАРТ у детей до 18 лет не установлены. Для данной популяции не установлены дозы саквинавира, не вызывающие удлинение интервалов QT и PR и одновременно отвечающие параметрам эффективности. Существует ограниченная информация об использовании саквинавира в мягких желатиновых капсулах (неусиленный режим) у детей. Информация о применении саквинавира без ритонавира (неусиленный режим) у детей отсутствует.

Способ применения

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

В комбинации с ритонавиром (усиленный режим): препарат Саквинавир-АМЕДАРТ и ритонавир принимают внутрь одновременно и не позднее 2 часов после приема пищи.

4.3. Противопоказания

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

- Гиперчувствительность к саквинавиру или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Декомпенсированное заболевание печени;
- Одновременный прием терфенадина, астемизола, мизоластина, цизаприда, дифеманила, пимозиды, амиодарона, флекаинида, пропafenона, 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, винкамина 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)); симвастина, ловастина (рабдомиолиз); мидазолама для перорального применения (длительная седация); триазолама (продолжительная/чрезмерная седация и угнетение дыхания); кветиапина (увеличение токсичности кветиапина); алфузозина (возможно развитие артериальной гипотензии); тразодона (потенциальное развитие жизнеугрожающих аритмий, артериальной гипотензии, тошноты, головокружения и обморока);
- 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 интервал QT и/или PR (см. раздел 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Следует соблюдать осторожность при одновременном приеме 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, диазепамы, флуразепамы (увеличение седативного эффекта); мидазолама парентерально; фелодипина, нифедипина, нитроглицерина, дилтиазема, нимодипина, верапамила, амлодипина, низолдипина, исрадипина, циклоспорины, 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).

Перед началом терапии

Саквинавир применяется 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. 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 саквинавир.

Саквинавир 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 саквинавира с препаратами, обладающими одновременно фармакокинетическим взаимодействием и способностью удлинять интервал QT и/или PR, противопоказано (см. разделы 4.3 и 4.5).

Не рекомендуется применение саквинавира 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 (ЭКГ) при возникновении симптомов аритмии. Следует соблюдать осторожность при применении саквинавира у пациентов с сопутствующими структурными заболеваниями сердца, нарушениями проводимости сердца, ишемической болезнью сердца или кардиомиопатией, поскольку такие пациенты имеют повышенный риск развития нарушений сердечной проводимости.

Следует прекратить терапию саквинавиром в случае возникновения значимых аритмий, удлинения интервала QT или PR. Чаще всего изменения интервала QT, связанные с приемом саквинавира, возможны у женщин и лиц пожилого возраста.

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

Применение саквинавира 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 саквинавиром

До начала терапии следует провести ЭКГ. Не следует начинать терапию саквинавиром, если длительность интервала QT > 450 мс. Пациентам с длительностью интервала QT < 450 мс до начала лечения рекомендуется в ходе терапии проводить ЭКГ. Пациентам, ранее не получавшим терапию саквинавиром и начинающим терапию саквинавиром, рекомендуется назначать саквинавир 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 исходной длительности интервала QT < 450 мс пациентам, ранее не получавшим терапию саквинавиром и начинающим терапию саквинавиром, рекомендуется провести повторное

ЭКГ-исследование через 10 дней после начала терапии. Терапию саквинавиром следует прекратить, если интервал QT увеличен > 480 мс или если интервал QT увеличился на более чем 20 мс по сравнению с исходным значением (см. раздел 5.1, подраздел «Влияние на показатели электрокардиографии»).

Пациенты, продолжающие терапию саквинавиром, при необходимости назначения сопутствующей терапии препаратами, способными удлинять интервал QT, или пациенты, получающие терапию препаратами, способными удлинять интервал QT, при необходимости назначения терапии саквинавиром и если альтернативная терапия отсутствует, а польза превышает риск

До начала сопутствующей терапии необходимо провести ЭКГ. Не следует назначать сопутствующую терапию, если интервал QT ≥ 450 мс (см. раздел 4.5). Необходимо провести повторное ЭКГ-исследование, если исходно длительность интервала QT < 450 мс. При увеличении длительности интервала QT > 480 мс или более чем 20 мс после присоединения сопутствующей терапии лечащий врач в зависимости от клинической ситуации должен принять решение об отмене саквинавира и/или сопутствующей терапии.

Пациенты с нарушениями функции печени легкой и средней степеней тяжести

Терапия саквинавиром в комбинации с ритонавиром противопоказана пациентам с декомпенсированными заболеваниями печени (см. раздел 4.3). 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 лекарственным 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 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 4.2, 5.1 и 5.2). После начала терапии саквинавиром у пациентов с гепатитом В или С, циррозом, хроническим алкоголизмом и/или другими заболеваниями печени наблюдались случаи ухудшения заболевания печени или развитие портальной гипертензии, сопровождавшейся желтухой, асцитом, отеками и варикозным расширением вен пищевода (у нескольких пациентов – с летальным исходом). Причинно-следственная связь между развитием портальной гипертензии и терапией саквинавиром не установлена.

Следует тщательно мониторировать симптомы и признаки гепатотоксичности.

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 саквинавира такими пациентами.

Пациенты пожилого возраста

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

Сахарный диабет

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

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 подобного эффекта не изучен. Больных гемофилией необходимо предупредить о возможном усилении кровотечений.

Перераспределение жировой ткани

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 подкожной 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, неизвестны.

Применение саквинавира в комбинации с ритонавиrom 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 саквинавиром, 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 и аутоиммунного гепатита), 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

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 препаратами и/или пищевыми продуктами

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении саквинавира и препаратов, являющихся субстратом изофермента CYP3A4 или P-gp, так как саквинавир может оказывать влияние и изменять фармакокинетику последних. Препараты, потенциально взаимодействующие с саквинавиром, представлены в разделе 4.5.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на разовую дозу, то есть по сути, «не содержит натрия».

Дети

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

В большинстве проведенных исследований по лекарственному взаимодействию изучалось применение саквинавира без ритонавира (неусиленный режим). 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 Р-гликопротеина (Р-рр). Препараты, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 или влияют на активность изофермента CYP3A4 и/или Р-гликопротеина, могут изменить фармакокинетику саквинавира. Аналогично саквинавир может изменить фармакокинетику других препаратов, являющихся субстратом изофермента CYP3A4 или Р-гликопротеина.

Ритонавир, как мощный ингибитор изофермента CYP3A4 и Р-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 4.3., 4.4.), 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» (torsades de 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 препаратами, обладающими известным пролонгирующим действием в отношении интервалов QT и PR.

Следовательно, в случае крайней необходимости подобная комбинация должна использоваться с осторожностью.

Таблица 1. 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		
<i>Залцитабин и/или зидовудин</i>	Завершенные исследования, изучающие фармакокинетическое взаимодействие, отсутствуют. Согласно результатам исследований у взрослых	Взаимодействие с залцитабином маловероятно вследствие различных путей метаболизма и выведения. Коррекции дозы не требуется.

	пациентов одновременное применение саквинавира (неусиленный режим) в комбинации с залцитабином и/или зидовудином не оказывает влияния на всасывание, распределение и выделение препаратов.	
<i>Диданозин</i> Однократный прием 400 мг (саквинавир/ритонавир 1600/100 мг 4 раза в день на протяжении 2 недель, 8 здоровых добровольцев)	AUC саквинавира ↓ 30 % C _{max} саквинавира ↓ 25 % C _{min} саквинавира ↔	Изменения не имеют определенной клинической значимости. Коррекции дозы не требуется.
<i>Тенофовир</i> 300 мг один раз в день (саквинавир/ритонавир 1000/100 мг 2 раза в день, 18 ВИЧ-инфицированных пациентов)	AUC саквинавира ↓ 1 % C _{max} саквинавира ↓ 7 % C _{min} саквинавира ↔	Отсутствует клинически значимое влияние на экспозицию саквинавира. Коррекции дозы не требуется.
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы		
<i>Делаверин</i>	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/делаверин (у 6 % 3 или 4 степени).	Необходимо тщательно контролировать функцию печени. Одновременный прием только в случае если потенциальная польза превышает риск.
<i>Эфавиренз</i> 600 мг 1 раз в день (саквинавир/ритонавир 1600/200 мг 1 раз в день <u>или</u> саквинавир/ритонавир 1000/100 мг 2 раза в день (n = 32) <u>или</u> саквинавир/ритонавир 1200/100 мг 1 раз в день)	Саквинавир ↔ Эфавиренз ↔	Коррекция дозы не требуется. Необходимо контролировать функцию печени.

<i>Невирапин</i>	Взаимодействие с саквинавиром/ритонавиром не изучалось. Неусиленный режим: AUC саквинавира ↓ 24 % AUC невирапина ↔	Изменения не являются клинически значимыми. Коррекции дозы не требуется.
Ингибиторы протеазы ВИЧ		
<i>Атазанавир</i> 300 мг 1 раз в день (саквинавир/ритонавир 1600/100 мг 1 раз в день)	AUC саквинавира ↑ 60 % C _{max} саквинавира ↑ 42 % AUC ритонавира ↑ 41 % C _{max} 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.
<i>Фосампренавир</i> 700 мг 2 раза в день (саквинавир/ритонавир 1000/100 мг 2 раза в день, 18 ВИЧ-инфицированных пациентов)	AUC саквинавира ↓ 15 % C _{max} саквинавира ↓ 9 % C _{min} саквинавира ↓ 24 %, Оставалась выше порога терапевтической эффективности.	Коррекции дозы саквинавира/ритонавира не требуется.
<i>Индинавир</i> 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 лекарственных препаратов не установлены. Одновременный прием только в случае, если потенциальная польза превышает риск.
<i>Лопинавир</i> (саквинавир/ритонавир 1000/100 мг 2 раза в день в комбинации с двумя или тремя нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы у 32 ВИЧ-)	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

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)		противопоказан в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий. У пациентов, уже принимающих ритонавир, как часть антиретровирусной терапии, дополнительный прием ритонавира не требуется.
<i>Нелфинавир</i> 1250 мг 2 раза в день (саквинавир/ритонавир 1000/100 мг 2 раза в день)	AUC саквинавира ↑ 13 % (90 % ДИ: ↓27 – ↑74) C _{max} саквинавира ↑ 9 % (90 % ДИ: ↓27 – ↑61) AUC нелфинавира ↓ 6 % (90 % ДИ: ↓28 – ↑22) C _{max} нелфинавира ↓ 5 % (90 % ДИ: ↓23 – ↑16)	Применение саквинавира в комбинации с ритонавиром и нелфинавиром не рекомендуется.
<i>Ритонавир</i> 100 мг 2 раза в день (саквинавир 1000 мг 2 раза в день)	Саквинавир ↑ Ритонавир ↔ У ВИЧ-инфицированных пациентов применение саквинавира 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.
<i>Типранавир</i> 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, принято решение о необходимости назначения данной комбинации препаратов, настоятельно рекомендуется приводить мониторинг концентраций саквинавира в плазме.
Ингибиторы слияния		
Энфувиртид (саквинавир/ритонавир 1000/100 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 C_{max} маравирока ↑ в 3,78 раз Влияние на концентрацию саквинавира и ритонавира не измерялось и не ожидается.	Коррекция 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 с саквинавиром в комбинации с ритонавиром в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий.
Дофетилид (саквинавир/ритонавир)	Одновременное применение саквинавира/ритонавира с препаратами, преимущественно метаболизирующимися изоферментом CYP3A4, может привести к повышению концентрации таких препаратов в плазме крови.	Дофетилид противопоказан для совместного применения с саквинавиром/ ритонавиром 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		
<i>Карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин</i>	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		
<i>Трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин)</i>	Саквинавир/ритонавир могут увеличить концентрацию трициклических антидепрессантов.	Совместное применение с саквинавиром и ритонавиром противопоказано в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий.
<i>Мапротилин</i>	Метаболизм мапротилина осуществляется с вовлечением изоферментов CYP2D6 и CYP1A2. Ассоциируется с удлинением интервала QTc.	Совместное применение с саквинавиром и ритонавиром противопоказано в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий.
<i>Нефазодон (саквинавир/ритонавир)</i>	Одновременный прием нефазодона и саквинавира 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 аритмий. Рекомендуется мониторинг проявлений токсичности саквинавира.
<i>Тразодон</i>	Одновременный прием тразодона и саквинавира в комбинации с ритонавиром может приводить к увеличению концентрации тразодона в плазме крови.	При одновременном применении тразодона 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 жизнеугрожающих аритмий.

Противоподагрические средства		
<i>Колхицин</i>	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		
<i>Кларитромицин</i> (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.
<i>Кларитромицин</i> 500 мг 2 раза в день (неусиленный режим, саквинавир 1200 3 раза в день)	AUC саквинавира ↑ 177 % C _{max} саквинавира ↑ 187 % AUC кларитромицина ↑ 40 % C _{max} кларитромицина ↑ 40 %	Совместное применение с саквинавиром и ритонавиром противопоказано в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий.
<i>Эритромицин</i> (саквинавир/ритонавир)	Взаимодействие между саквинавиром в комбинации с ритонавиром и эритромицином не изучалось. Эритромицин является субстратом изофермента CYP3A4, его применение ассоциируется с удлинением интервала QT.	Возможно развитие аддитивного эффекта в отношении удлинения интервалов QT и/или PR при применении с саквинавиром в комбинации с ритонавиром. Одновременное применение с саквинавиром в комбинации с ритонавиром противопоказано в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий.
<i>Эритромицин</i> 250 мг 4 раза в день (неусиленный режим, саквинавир 1200 мг 3 раза в день)	AUC саквинавира ↑ 99 % C _{max} саквинавира ↑ 106 %	Одновременное применение с саквинавиром в комбинации с ритонавиром противопоказано в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий.
<i>Фузидовая кислота</i>	Взаимодействие между саквинавиром и фузидовой кислотой не изучалось.	Одновременное использование фузидовой кислоты и саквинавира/ритонавира не

	Одновременное применение этих препаратов может вызвать увеличение плазменной концентрации фузидовой кислоты и саквинавира/ритонавира.	рекомендуется из-за возможного увеличения токсичности обоих препаратов.
<i>Стрептограмины</i> (хинупристин/ далфопристин)	Одновременное применение с саквинавиром/ ритонавиром не изучалось. Стрептограмины (такие как хинупристин/далфопристин) ингибируют изофермент CYP3A4, могут увеличивать концентрацию саквинавира в плазме крови.	При одновременном применении этих препаратов рекомендуется контролировать состояние пациента с целью выявления <i>токсичности</i> саквинавира. Следует применять с осторожностью из-за возможного развития аритмий.
<i>Галофантрин, пентамидин, спарфлоксацин</i>	Одновременное применение с саквинавиром/ ритонавиром не изучалось.	Одновременное применение с саквинавиром в комбинации с ритонавиром противопоказано в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий.
Противогрибковые средства		
<i>Кетоконазол</i> 200 мг в сутки (саквинавир/ритонавир 1000/100 мг 2 раза в день)	AUC саквинавира ↔ C _{max} саквинавира ↔ AUC ритонавира ↔ C _{max} ритонавира ↔ AUC кетоконазола ↑ 168 % (90 % ДИ: 146 – 193) C _{max} 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.
<i>Итраконазол</i>	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 <i>токсичности</i> саквинавира.
<i>Флуконазол, миконазол</i>	Специальные исследования данной комбинации препаратов не проводилось. Флуконазол и миконазол являются ингибиторами изофермента CYP3A4 и могут увеличивать плазменные концентрации саквинавира.	Рекомендуется контролировать состояние пациента с целью выявления <i>токсичности</i> саквинавира.
Антимикобактериальные препараты		

<i>Рифабутин</i> 150 мг один раз в 3 дня (саквинавир/ритонавир 1000/100 мг 2 раза в день) у здоровых добровольцев	AUC₀₋₁₂ саквинавира ↓ 13 % (90% ДИ: ↓31 – ↑9) C_{max} саквинавира ↓ 15 % (90% ДИ: ↓32 – ↑7) AUC₀₋₁₂ ритонавира ↔ (90% ДИ: ↓10 – ↑9) C_{max} ритонавира ↔ (90% ДИ: ↓8 – ↑7) Активное вещество рифабутина (рифабутин + 25-О-деацетил- рифабутин): AUC₀₋₇₂ ↑ 134 % (90% ДИ: ↓109 – 162) C_{max} ↑ 130 % (90% ДИ: 98 – 167) AUC₀₋₇₂ рифабутина ↑ 53 % (90% ДИ: 36 – 73) C_{max} 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 рифабутина ограничена.
<i>Рифампицин</i> 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 «печеночных» трансаминаз более чем в 20 раз по сравнению с верхней границей нормы.	Применение рифампицина противопоказано пациентам, принимающим саквинавир в комбинации с ритонавиром в рамках антиретровирусной терапии, вследствие возможности развития тяжелой гепатоцеллюлярной токсичности.
Бензодиазепины		
<i>Мидазолам</i> (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.
<i>Мидазолам</i> Однократная доза 7,5 мг перорально (саквинавир/ритонавир 1000/100 мг 2 раза в день)	AUC мидазолама ↑ в 12,4 раза C _{max} мидазолама ↑ в 4,3 раза t _{1/2} мидазолама ↑ с 4,7 до 14,9 часов	Пероральный прием мидазолама в комбинации с саквинавиром/ритонавиром противопоказан вследствие возможного развития длительной седации.
<i>Алпразолам, дикалия клоразепат, диазепам, и флуразепам</i>	При одновременном применении с саквинавиром/ритонавиром возможно увеличение концентрации бензодиазепинов.	Необходимо тщательно мониторировать пациентов на предмет усиления седативного эффекта бензодиазепинов. При необходимости следует уменьшить дозу бензодиазепинов.
<i>Триазолам</i>	Возможно увеличение концентрации триазолама в плазме крови.	Одновременное применение с саквинавиром в комбинации с ритонавиром противопоказано в связи с риском развития более продолжительной/ чрезмерной седации и угнетения дыхания.
Блокаторы «медленных» кальциевых каналов		
<i>Фелодипин, нифедипин, никардипин, дилтиазем, нимодипин, верапамил, амлодипин, низолдипин, исрадипин</i>	При одновременном применении с саквинавиром возможно увеличение концентрации этих препаратов.	Данные препараты следует применять с осторожностью, рекомендуется клиническое мониторирование состояния пациентов.
Глюкокортикостероиды		
<i>Дексаметазон</i>	Взаимодействие между саквинавиром/ритонавиром и дексаметазоном не изучалось. Дексаметазон является индуктором изофермента CYP3A4 и может уменьшать концентрацию саквинавира.	Препарат следует применять с осторожностью. Эффективность саквинавира может быть снижена при одновременном применении.
<i>Флутиказон</i> 50 мкг 4 раза в день, интраназально (ритонавир 100 мг 2 раза в день) <i>Будесонид</i>	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	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

	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.	развития системных эффектов глюкокортикостероидов. Следует уменьшить дозу глюкокортикостероидов, а также тщательно мониторировать местные и системные эффекты (в том числе и при переходе на терапию глюкокортикостероидами, не являющихся субстратом изофермента CYP3A4 (например, беклометазон)). В случае прекращения терапии глюкокортикостероидами необходимо постепенное уменьшение дозы в течение длительного времени.
--	---	--

Неселективные антагонисты эндотелиновых рецепторов

<i>Бозентан</i>	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

<i>Дигидроэрготамин, эргоновин, эрготамин, метилэргоновин</i>	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

<i>Дигоксин</i> Однократная доза 0,5 мг после двух недель приема саквинавира в комбинации с ритонавиром (1000/100 мг 2 раза в день) у 16 здоровых добровольцев в перекрестном исследовании	AUC₀₋₇₂ дигоксина ↑ 49 % C_{max} дигоксина ↑ 27 % Возможно изменение концентрации дигоксина со временем. Существенное повышение концентрации дигоксина возможно при одновременном применении саквинавира/ритонавира у пациентов, уже получающих терапию дигоксином.	Данные препараты рекомендуются применять с осторожностью. Необходимо уменьшить дозу дигоксина и проводить мониторинг его концентрации в плазме.
Блокаторы H₂-гистаминных рецепторов		
<i>Ранитидин</i>	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.	Коррекция дозы не требуется.
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы		
<i>Симвастатин, ловастатин</i>	Симвастатин ↑↑ Ловастатин ↑↑	Одновременное применение может привести к рабдомиолизу. Применение симвастатина и ловастатина в комбинации с саквинавиром/ритонавиром противопоказано.
<i>Правастатин и флувастатин</i>	Взаимодействие не изучалось. Правастатин и флувастатин не метаболизируются изоферментом CYP3A4. Взаимодействия с ингибиторами протеазы, включая ритонавир, не ожидается. Нельзя исключать взаимодействия, влияющего на транспорт белков.	Механизм взаимодействия неизвестен. При невозможности альтернативной терапии необходимо наблюдать за состоянием пациента. Если показано применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, рекомендуется использовать правастатин или флувастатин.

Аторвастатин и цериастатин	В меньшей степени зависит от активности изофермента CYP3A4.	В комбинации их следует использовать в меньших дозах, пациентов тщательно наблюдать 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 с саквинавиром в комбинации с ритонавиром противопоказано в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий.
Селективные бета 2-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-инфицированных пациентов, получающих метадон	AUC 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 применение с саквинавиром/ ритонавиром не изучалось.	Совместное применение с саквинавиром и ритонавиром

	Одновременное применение саквинавира (1200 мг 3 раза в день) и силденафила (однократный прием 100 мг), являющегося субстратом изофермента CYP3A4, привело к увеличению: C _{max} силденафила ↑ 40 % AUC силденафила ↑ 210 % Саквинавир ↔ Силденафил не оказывал влияния на фармакокинетические параметры саквинавира.	противопоказано в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий.
<i>Тадалафил</i>	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.
<i>Варденафил</i>	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.
<i>Ингибиторы протонного насоса</i>		
<i>Омепразол</i> 40 мг ежедневно (саквинавир/ритонавир 1000/100 мг у 8 здоровых добровольцев 2 раза в день) <i>Другие ингибиторы протонного насоса.</i>	AUC саквинавира ↑ 82% (90% ДИ: 44 - 131) C _{max} 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.
<i>Другие взаимодействия</i>		
<i>Грейпфрутовый сок</i> (саквинавир/ритонавир)	Взаимодействие не изучалось.	
<i>Грейпфрутовый сок</i> (однократный прием) (неусиленный режим саквинавир)	Саквинавир ↑ 50 % (сок стандартной концентрации) Саквинавир ↑ 100 % (сок двойной концентрации)	Увеличение экспозиции не является клинически значимым. Коррекции дозы саквинавира не требуется.
<i>Лекарственные препараты и биологически активные</i>	Взаимодействие с саквинавиром/ритонавиром не изучалось.	Лекарственные препараты и БАД, содержащие экстракт чеснока, не следует

добавки (БАД), содержащие экстракт чеснока	При неусиленном режиме: AUC саквинавира ↓ 51 % C_{through} ↓ 49 % (8 ч после принятия дозы) C_{max} саквинавира ↓ 54 %	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 антиретровирусной терапии.
Фитопрепараты, содержащие зверобой продырявленный (<i>Hypericum perforatum</i>)	Взаимодействие с саквинавиром/ритонавиром не изучалось. Применение фитопрепаратов, содержащих зверобой продырявленный (<i>Hypericum perforatum</i>) может привести к снижению концентрации в плазме крови вследствие наличия в них ингибиторов или индукторов изофермента CYP3A4 или Р-гликопротеина.	Фитопрепараты содержащие зверобой продырявленный (<i>Hypericum perforatum</i>), 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 сохраниться не менее 2-х недель после 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 изофермента CYP3A4, может повысить концентрации в плазме этих препаратов.	Прием таких комбинаций противопоказан в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий.
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.
<i>Дифеманил</i>	Одновременное применение не изучалось.	Совместное применение с саквинавиром и ритонавиром противопоказано в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий.
Антипсихотические средства (нейролептики)		
<i>Пимозид</i>	Увеличение экспозиции пимозида	Пимозид является субстратом изофермента CYP3A4 и ассоциируется с удлинением интервала QT. Пимозид противопоказан у пациентов, принимающих саквинавир в комбинации с ритонавиром, в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий.
<i>Кветиапин</i>	Возможное увеличение концентрации кветиапина при одновременном применении с саквинавиром/ритонавиром	Одновременное применение с саквинавиром противопоказано вследствие риска увеличения токсичности кветиапина и тяжести нежелательных реакций.
<i>Клозапин, галоперидол, мезоридазин, фенотиазин, сертиндол, сультоприд, тиоридазин, зипрасидон, хлорпромазин.</i>	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		
<i>Винкамин (для внутривенного введения)</i>		Одновременное применение с саквинавиром в комбинации с ритонавиром противопоказано в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий
Альфа 1-адреноблокаторы		
<i>Алфузозин</i>	Возможно повышение концентрации алфузозина в плазме крови	Совместное применение алфузозина и саквинавира 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 изменялся, ↑↑ – значительное увеличение.		

Другие возможные взаимодействия

Хотя специальных исследований не проводилось, одновременный прием саквинавира/ритонавира и других препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP3A4 (дапсона, дизопирамида, хинина, фентанила, альфентанила) может повысить концентрации в плазме этих препаратов, поэтому применение таких комбинаций противопоказано в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий (см. раздел 4.3). Одновременный прием саквинавира в комбинации с ритонавиром и препаратов, являющихся субстратами Р-гликопротеина (например, азитромицина) может привести к увеличению концентраций этих препаратов в плазме, поэтому при применении таких комбинаций следует наблюдать за состоянием пациента на предмет появления симптомов токсичности.

К увеличению концентраций саквинавира в плазме приводит также назначение комбинаций с ингибиторами изофермента CYP3A4. В 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 препятствуют 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 концентрации 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Эксперименты на животных не свидетельствуют о прямом или косвенном повреждающем эффекте саквинавира на развитие эмбриона или плода, течение беременности, пери- и постнатальное развитие. Опыт клинического применения препарата у беременных женщин ограничен. При применении саквинавира в комбинации с другими антиретровирусными препаратами у беременных, редко сообщалось о врожденных пороках развития, врожденных аномалиях, а также других нарушениях, не сопровождавшихся врожденными аномалиями.

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

Лактация

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.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Для описания частоты побочных реакций, возникающих при применении саквинавира, усиленного ритонавиром, используются следующие категории:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$);

очень редко ($< 1/10\,000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 2. Перечень нежелательных реакций, зарегистрированных при применении саквинавира.

Системно-органный класс	Нежелательные реакции	
	Очень часто	Снижение числа тромбоцитов

<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	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
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Часто	Реакции гиперчувствительности
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Очень часто	Гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия
	Часто	Сахарный диабет, анорексия, повышение аппетита
	Нечасто	Снижение аппетита
	Частота неизвестна	Инсулинорезистентность, гиперлактатемия, гипергликемия, иногда сопровождающаяся кетоацидозом
<i>Психические нарушения</i>	Часто	Снижение либидо, нарушение сна
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Часто	Головная боль, периферическая нейропатия, парестезия, головокружение, изменение вкусовых ощущений
	Нечасто	Сонливость, судороги
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	Нечасто	Нарушение зрения
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Часто	Одышка
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	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
	Нечасто	Панкреатит
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Нечасто	Желтуха, гепатит
<i>Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани</i>	Часто	Мышечный спазм
	Частота неизвестна	Миалгия, миозит, рабдомиолиз
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Нечасто	Нарушение функции почек
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Часто	Приобретенная липодистрофия, алопеция, сухость кожи, экзема, липоатрофия, сыпь, зуд
	Нечасто	Синдром Стивенса-Джонсона, буллезный дерматит
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Часто	Общая слабость (астения), утомляемость, недомогание, увеличение жировой ткани

	Нечасто	Изъязвления слизистой оболочки
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Очень часто	Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ); повышение концентрации холестерина; липопротеидов низкой плотности и триглицеридов; тромбоцитопения
	Часто	Повышение активности амилазы, концентрации билирубина, креатинина, снижение гемоглобина, лимфоцитопения, лейкоцитопения

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

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

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: гемолитическая анемия и нейтропения.

Нарушения метаболизма и питания: сниженный аппетит.

Психические нарушения: спутанность сознания, депрессия, тревога, попытка самоубийства, бессонница, нарушение либидо.

Нарушения со стороны нервной системы: гипестезия, нарушение координации, внутричерепное кровоизлияние.

Нарушения со стороны сердца и со стороны сосудов: спазм периферических сосудов.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: асцит, панкреатит и кишечная непроходимость.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: желтуха, портальная гипертензия, обострение хронических заболеваний печени (с нарушением функции печени 4-й степени).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: синдром Стивенса-Джонсона, буллезный дерматит, лекарственная сыпь, тяжелые кожные реакции, связанные с нарушением функции печени.

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани: мышечная слабость и полиартрит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нефролитиаз.

Общие нарушения и реакции в месте введения: лихорадка, изъязвления слизистой оболочки, боль в грудной клетке.

Лабораторные и инструментальные данные: повышение активности КФК, гипергликемия, гипогликемия.

Постмаркетинговое наблюдение

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности.

Нарушения метаболизма и питания:

- 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 крови и лимфатической системы: усиление кровотечений, в том числе спонтанное образование подкожных гематом и гемартрозов.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: гепатит.

Со стороны мышечной, костной и соединительной ткани: повышение активности КФК, миалгия, миозит и редко рабдомиолиз. Зарегистрированы случаи остеонекроза.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нарушение функции почек.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушение 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 лечение ингибиторами протеазы ВИЧ, сообщалось о случаях усиления кровотечения, включая спонтанное образование кожных гематом и гемартрозов.

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

Отмечались случаи остеонекроза, особенно у пациентов с общепринятыми факторами риска, распространенной ВИЧ-инфекцией или при длительной комбинированной антиретровирусной терапии.

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии может развиваться воспалительный ответ на асимптомные или резидуальные оппортунистические инфекции (синдром иммунной реактивации). Синдром иммунной реактивации также может проявляться развитием аутоиммунных нарушений (например, болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит), которые развиваются в различные сроки терапии. Развитие аутоиммунных нарушений возможно также спустя много месяцев после начала терапии.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

В настоящее время клинический опыт передозировки саквинавира у людей ограничен. Острая или хроническая передозировка при монотерапии препаратом Саквинавир-АМЕДАРТ 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, электрокардиография (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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; ингибиторы протеаз.

Код АТХ: J05AE01

Механизм действия

Антиретровирусный препарат, ингибитор протеазы ВИЧ.

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

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

Антивирусная активность in vitro

Саквинавир проявляет антивирусную активность как в отношении лабораторных штаммов, так и клинических изолятов ВИЧ-1 с типичными значениями ЕС₅₀ и ЕС₉₀ (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 ЕС₅₀ 0,3–2,5 нмоль/мл. В присутствии 50 % человеческой сыворотки крови или альфа1-кислого гликопротеина (1 мг/мл) антивирусная 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 2). 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 3. Вирусологический ответ на саквинавир/ритонавир, стратифицированный по количеству исходных мутаций, обуславливающих резистентность к саквинавиру

Количество исходных мутаций, обуславливающих резистентность к саквинавиру*	Госпитализированные пациенты Количество пациентов, не получавших ранее лечение саквинавиром		Ретроспективный анализ КИ Количество пациентов, не получивших/получавших ранее лечение саквинавиром	
	N = 138	Изменение концентрации ВИЧ-1 РНК в плазме крови на <u>12–20 неделях</u> по сравнению с исходной	N = 114	Изменение концентрации ВИЧ-1 РНК в плазме крови на <u>4 неделе</u> 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 ненуклеозидными 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 4. Демографические характеристики пациентов из проведенных исследований [†]

	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 5. Результаты терапии в проведенных исследованиях ¹ (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/е* ³	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/е ³	97/144 (67 %)	106/154 (69 %)	90/158 (57 %)	106/162 (65 %)
	P > 0,05 ²		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 ²		P = 0,48	
Медиана увеличения числа CD4 клеток через 48 недель (клеток/мм ³)	85	73	110	106

¹ Данные получены из отчета клинических исследований.

² Данные публикации исследования 1.

³ ITT/e = все пациенты, включенные в исследование/подвергнутые лечению.

* 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.

Влияние на показатели ЭКГ

Влияние саквинавира 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 саквинавира 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 саквинавира 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 predose-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 (саквинавир в комбинации с ритонавиром в терапевтических дозах и дозах, превышающих терапевтические) и группой плацебо составила > 10 миллисекунд (мсек) (см. Таблицу 5). Было выявлено, что саквинавир 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 QTcS не был > 500 мсек (см. также 4.4).

Таблица 6. Показатель максимального среднего значения $ddQTcS^{\dagger}$ (мсек) на 3-й день для терапии саквинавиром 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 $ddQTcS$
Саквинавир/ритонавир 1000/100 мг 2 раза в сутки	12 ч	18,86	1,91	22,01
Саквинавир/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 саквинавир/ритонавир в дозе 1000/100 мг 2 раза в сутки, и у 47 % пациентов, получавших саквинавир/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 саквинавир/ритонавир в дозе 1000/100 мг 2 раза в сутки, и 34 мсек в группе, получавших саквинавир/ритонавир в дозе 1500/100 мг 2 раза в сутки (см. также раздел 4.4).

Случаев «пируэтной» тахикардии (torsades de 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 саквинавир/ритонавир, однако следует избегать увеличения дозы саквинавир/ритонавир более 1000/100 мг 2 раза в сутки.

Результаты изучения влияния саквинавира на интервал QT , фармакокинетику и вирусную нагрузку у ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не получавших терапию и начинающих лечение саквинавир/ритонавир с использованием модифицированного режима дозирования (препарат саквинавир/ритонавир в дозе 500/100 мг 2 раза в сутки в комбинации с двумя нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы в течение 7 дней с последующим увеличением дозы до 1000/100 мг 2 раза в сутки в комбинации с двумя нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы в течение 7 дней), показали, что увеличение интервала QT менее выражен при условии изменении режима дозирования. Доля пациентов с удлинением интервала $PR > 200$ мсек варьировалась от 14 % на 3 день терапии до 38 % на 14 день терапии. При приеме саквинавира с ритонавиром в модифицированном режиме дозирования благодаря эффекту улучшения фармакокинетики саквинавира в первую неделю экспозиция саквинавира достигала максимума на 3 день терапии и уменьшалась до минимального значения на 7 день.

Последовательное снижение уровня ВИЧ-РНК наблюдалось у всех пациентов, получавших саквинавир/ритонавир в модифицированном режиме дозирования в течение 2-х недельного

периода лечения и ранее не получавших терапию, что свидетельствует о подавлении вируса. Долгосрочная эффективность при модифицированном режиме дозирования не изучалась.

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

Мутагенность

В исследованиях *in vitro* на мутагенность и генотоксичность (при необходимости – с метаболической активацией) было показано, что саквинавир не оказывает мутагенной активности как на бактериальные клетки (тест Эймса), так и на клетки млекопитающих (клетки легких китайских хомячков V79/HPRT-тест с гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазой). Саквинавир не вызывает хромосомных мутаций *in vivo* (микроядерный тест на мышах) или *in vitro* в человеческих лимфоцитах, а также не вызывает первичного повреждения ДНК *in vitro* (репаративный синтез ДНК).

Влияние на фертильность

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

Тератогенность

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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.

В перекрестном исследовании у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших саквинавир 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 * ч/мл и 34926 нг * 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, саквинавир 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.

У ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не получавших терапию и начинающих получать терапию саквинавиром/ритонавиром в модифицированном режиме дозирования (500/100 мг дважды в день в течение первых 7 дней терапии с последующим увеличением дозы до 1000/100 мг дважды в день в течение последующих 7 дней терапии), системная экспозиция саквинавира, как правило, достигала или превышала значения, наблюдавшиеся в равновесном состоянии при стандартном режиме дозирования саквинавир/ритонавир в дозе 1000/100 мг дважды в день.

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

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

Распределение

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

Биотрансформация

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.

Период полувыведения препарата из организма составляет 7 ч.

Элиминация

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

Через 4 дня после внутривенного введения ¹⁴C-саквинавира (10.5 мг) 81 % и 3 % радиоактивности обнаруживаются в кале и моче, соответственно.

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

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Фармакокинетика саквинавира у пациентов с почечной недостаточностью не изучалась.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Влияние нарушения функции печени на равновесную фармакокинетику саквинавира в комбинации с ритонавиром изучалось при участии ВИЧ-инфицированных пациентов (N=7) с

нарушением функции печени средней степени (класс В (7–9 баллов) по шкале Чайлд-Пью). Данное исследование включало в себя контрольную группу ВИЧ-инфицированных пациентов (N=7) с нормальной функцией печени, соответствующих исследуемым пациентам по возрасту, полу, массе тела и потреблению табака. У ВИЧ-инфицированных пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести средние (% коэффициент вариации) значения AUC_{0-12} и C_{max} саквинавира составляли 24,3 (102 %) мг*ч/мл и 3,6 (83 %) мг/мл, соответственно. Соответствующие значения в контрольной группе составляли 28,5 (71 %) мг*ч/мл и 4,3 (68 %) мг/мл. Относительно AUC_{0-12} и C_{max} среднее геометрическое фармакокинетических параметров у пациентов с нарушением функции печени к фармакокинетическим параметрам пациентов с нормальной функцией печени (90 % доверительный интервал) составляло 0,7 (0,3–1,6), что позволяет предположить приблизительно 30 % уменьшение фармакокинетической экспозиции у пациентов с нарушением функции печени средней степени. У ВИЧ-инфицированных пациентов с нарушением функции печени средней степени коррекции дозы саквинавира не требуется (см. раздел 4.4).

Пол

Не выявлено влияния пола на фармакокинетику саквинавира при однократном пероральном приеме 600 мг у здоровых добровольцев. При исследовании биоэквивалентности саквинавира в капсулах 200 мг и таблетках, покрытых оболочкой, 500 мг в комбинации с ритонавиром обнаружена более высокая экспозиция саквинавира у женщин (AUC на 56 %, C_{max} на 26 %), независимо от массы тела и возраста. Клинически значимых различий эффективности и безопасности зарегистрированного режима дозирования саквинавира у мужчин и женщин не выявлено. Терапия саквинавиром в комбинации с ритонавиром в дозах 1000/100 мг была признана безопасной и эффективной у обоих полов.

Расовая принадлежность

Влияние расы на фармакокинетику саквинавира не изучалось.

Лица пожилого возраста

Изучение фармакокинетических параметров у взрослых старше 65 лет не проводилось.

Дети

Изучение фармакокинетических параметров у детей до 16 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 экспозиционно-зависимое удлинение интервалов QT и PQ).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Лактозы моногидрат

Повидон К-30

Магния стеарат

Пленочная оболочка Опадрай® АМВ II белый 88А180040

Поливиниловый спирт (Е1203)

Тальк (Е553b)

Титана диоксид (Е171)

Глицерина монокаприлокапрат (тип 1)

Натрия лаурилсульфат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 60, 100, 120, 240 или 360 таблеток в банку полимерную, изготовленную из полипропилена или полиэтилена низкой плотности с натягивающейся крышкой из полиэтилена высокой плотности с контролем первого вскрытия.

По 1 банке вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

Данный лекарственный препарат может представлять потенциальный риск для окружающей среды. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1

Тел.: +7(495)-741-46-65

Факс: +7(495)-741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1

Тел.: +7(495)-741-46-65

Факс: +7(495)-741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Саквинавир-АМЕДАРТ доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.