

## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТЕЛЗИР/TELZIR

### **Регистрационный номер:**

**Торговое название препарата:** Телзир

**Международное непатентованное название:** фосампренавир

**Лекарственная форма:** таблетки покрытые оболочкой

**Состав.** В 1 таблетке содержится: *действующее вещество:* фосампренавир кальция 853.2 мг (эквивалентно 700,0 мг фосампренавира); *вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, повидон К30, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный; *оболочки таблетки:* Опадрай розовый (гипромеллоза (E464), титана диоксид (E171); триацетин, железа оксид красный (E172)).

**Описание:** таблетки покрытые оболочкой, розового цвета, двояковыпуклые, капсуловидной формы, с гравировкой "GX LL7" на одной стороне таблетки.

### **Фармакологические свойства**

**Фармакотерапевтическая группа:** противовирусное (ВИЧ) средство, ингибитор протеазы

**Код АТХ:** J05AE07

#### **Фармакадинамика:**

Фосампренавир является неактивным предшественником ампренавира. В организме гид-ролизуется с образованием неорганического фосфата и фармакологически активного ампренавира. Ампренавир относится к непептидным конкурентным ингибиторам протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), предотвращающим расщепление полипептидных прекурсоров, необходимых для репликаций вируса.

Фосампренавир практически не обладает или не обладает противовирусной активностью, как показано *in vitro*. Активный метаболит – ампренавир, является высокоэффективным избирательным ингибитором репликации ВИЧ-1 и ВИЧ-2. *In vitro* отмечается синергизм действия ампренавира при его сочетании с аналогами нуклеозидов (включая диданозин, зидавудин, абакавир) и ингибитора протеазы саквинавира. В комбинации с индинавиром, ритонавиром и нелфинавиром ампренавир оказывает аддитивное действие.

При одновременном назначении ритонавира с Телзиром приблизительно в 2 раза увеличивается площадь под кривой «концентрация - время» (AUC) ампренавира, а концентрации в плазме крови в равновесном состоянии ( $C_{t,ss}$ ) — в 4-6 раз по сравнению с этими же величинами после приема телзира в качестве монотерапии.

Назначение Телзира в комбинации с ритонавиром в рекомендованных терапевтических

дозах повышает концентрацию ампренавира в плазме по сравнению со средними величинами  $IC_{50}$  у пациентов, включая лиц никогда не получавших ингибиторы протеазы (среднее протеин-связывающее значение  $IC_{50}=0,146$  мкг/мл) и пациентов, многократно получавших ингибиторы протеазы (среднее протеин-связывающее значение  $IC_{50}=0.90$  мкг/мл).

Основная мутация I50V, связанная с резистентностью к ампренавиру, не наблюдается в естественных условиях. Перекрестная резистентность к другим ингибиторам протеазы у штаммов, резистентных к ампренавиру, выражена, незначительно, что позволяет продолжать терапию ингибиторами протеазы. Другие мутации, связанные с резистентностью к ампренавиру (I54V и I84V), редко отмечаются при лечении ампренавиrom. Профиль резистентности к ампренавиру отличается от профиля резистентности к другим ингибиторам протеазы. В соответствии с данными, *in vitro*, развитие резистентности к ампренавиру связано с мутацией в локусе I50V. Три альтернативных механизма развития резистентности показаны *in vitro* и в клинической практике. Развитие резистентности к ампренавиру может включать либо мутации I50V или I54L/M или V32I+I47V или, реже, I84V. Каждая из четырех генетических моделей развития резистентности может сопровождаться дополнительными вторичными мутациями, в частности M46I/L, приводит к образованию вирусных частиц со сниженной чувствительностью к ампренавиру, некоторой перекрестной резистентностью к ритонавиру, но чувствительность индинавиру, саквинавиру и нелфинавиру сохраняется. Из 55 штаммов с мутациями, вызывающими резистентность к ингибиторам, протеазы *in vivo*, 55 % чувствительны к ампренавиру.

Развитие перекрестной резистентности между ампренавиrom и ингибиторами обратной транскриптазы представляется маловероятным, поскольку эти препараты действуют на разные ферменты ВИЧ. Телзир не следует рекомендовать в качестве монотерапии по причине быстрого появления резистентных вирусов.

#### **Фармакокинетика:**

Телзир после приема внутрь быстро и почти полностью гидролизуеться до ампренавира и органического фосфата и всасывается через эпителий кишечника. Фармакокинетические свойства ампренавира после одновременного приема Телзира и ритонавира были оценены у здоровых взрослых субъектов и ВИЧ-инфицированных пациентов, при этом между этими двумя группами не было выявлено существенного различия.

Ритонавир ингибирует метаболизм ампренавира посредством ингибирования CYP3A4, что приводит к увеличению концентрации ампренавира в плазме крови.

**Всасывание:** при повторном многократном пероральном приеме Телзира в дозе 1400 мг дважды в сутки ампренавир быстро всасывается. Максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) при достижении равновесной концентрации составляет 4.82 (4.06-5.72) мкг/мл, время достижения максимальной концентрации ( $T_{max}$ ) - 1.3 (0.8-4.0) часа после приема. Среднее

геометрическое значение минимальной концентрации составляет 0.35 (0.27-0.46) мкг/мл для равновесного состояния, площадь под кривой «концентрация - время» (AUC) 16.6 (13.8-19.6) ч × мкг/мл в интервале между приемами препарата. Значение AUC одинаково при приеме натошак любой из лекарственных форм Телзира, при этом величина  $C_{max}$  ампренавир в плазме на 14% выше после приема Телзира в форме суспензии для внутреннего применения, чем после приеме Телзира в таблетках.

Прием таблеток Телзир вместе с пищей, богатой жирами, не изменяет фармакокинетику ампренавир в плазме по сравнению с приемом препарата, натошак. Абсолютная биодоступность Телзира у человека не установлена.

#### *Распределение и связь с белками плазмы крови*

Кажущийся объем распределения ампренавир после приема Телзира составляет приблизительно 430 литров (6 л/кг, исходя из массы тела 70 кг). Большой объем распределения объясняется свободным проникновением ампренавир в ткани из системного кровотока. Ампренавир связывается с белками приблизительно на 90%. Он связывается с  $\alpha_1$  кислым гликопротеином (AAG) и альбумином, но обладает более высокой афинностью к AAG.

#### *Метаболизм*

Фосампренавир в организме превращается в ампренавир, который метаболизируется преимущественно в печени с участием фермента CYP 3A4, менее 1% ампренавир выводится почками в неизменном виде.

#### *Выведение*

После приема Телзира период полувыведения ампренавир составляет 7.7 ч. Выводится в виде метаболитов (около 75%) через кишечник и около 14% - почками.

#### *Отдельные популяции пациентов*

**Дети:** данные исследований фармакокинетики ампренавир у детей (старше 2 лет) и подростков не отличаются от тактовых у взрослых.

**Пожилые:** фармакокинетика Телзира у пациентов старше 65 лет не исследовалась. При назначении пожилым пациентам необходимо учитывать возможность нарушения функций печени, почек или сердца, сопутствующие заболевания, а также прием других лекарственных препаратов.

**Нарушения функции почек:** специальных исследований не проводилось. Поскольку малое количество ампренавир (менее 1% от терапевтической дозы) выводится в неизменном виде почками, то влияние нарушений функции почек на выведение ампренавир должно быть минимальным.

**Нарушения функции печени:** основным путем выведения ампренавир является кишечник. В настоящее время имеются лишь ограниченные данные относительно использования препарата у пациентов с нарушениями функции печени.

Проводилось сравнительное фармакокинетическое исследование ВИЧ-1-инфицированных взрослых с нарушениями функции печени легкой или средней степени, получающих Телзир с ритонавиром, и пациентов с нормальной функцией печени. У пациентов с легкими нарушениями функции печени (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) обнаружилось небольшое увеличение AUC (22%) и сходные значения концентрации в плазме по сравнению с параметрами пациентов с нормальной функцией печени. При назначении Телзира в дозе 450 мг 2 раза в сутки и ритонавира 100 мг один раз в сутки концентрация общего ампренавира в плазме примерно на 35% ниже, а концентрация в плазме несвязанного ампренавира приблизительно на 67% выше, чем выявлено у пациентов с нормальной функцией печени, получающих Телзир и ритонавиром 700 мг/100 мг 2 раза в сутки. Клиренс ампренавира также существенно снижен у пациентов с нарушениями функции печени в сравнении с пациентами с нормальной функцией печени. Может потребоваться адекватная коррекция режима дозирования Телзира у пациентов с нарушениями функции печени.

#### ***Клиническая эффективность и безопасность***

Сравнение клинической эффективности фосампренавира и нелфинавира (в комбинации с абакавиром и ламивудином, n=249), медиана концентрации в плазме РНК ВИЧ-1 уменьшалась на 3.13 для фосампренавира и 3.37 нелфинавира  $\log_{10}$  копий/мл на 48 неделе. Показана сравнимая эффективность фосампренавира и нелфинавира. Процентное соотношение досрочного прекращения лечения из-за недостаточности антивирусного действия следующее: 27 % в группе нелфинавира и 14% в группе фосампренавира.

Была продемонстрирована сходная клиническая эффективность комбинации фосампренавира и низких доз ритонавира (однократный прием) на фоне базовой терапии абакавиром и ламивудином у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, в сравнении с нелфинавиром (дважды в сутки) на фоне базовой терапии абакавиром. У 69% пациентов, получавших фосампренавир/ритонавир, концентрация РНК ВИЧ-1 в плазме крови составила менее 400 копий/мл на 48 неделе лечения в сравнении с 68% пациентов в группе нелфинавира. У большинства пациентов вирусная нагрузка снизилась до значений менее 50 копий/мл - 55% в группе фосампренавир/ритонавир и 53% в группе нелфинавира. Процентное соотношение досрочного прекращения лечения из-за недостаточности антивирусного действия следующее: 15 % в группе нелфинавира и 4% в группе фосампренавира+ритонавира. В группе фосампренавира+ритонавира не было отмечено развития первичных или вторичных мутаций, включая связанных с резистентностью к ритонавиру или ампренавиру, в отличие от группы нелфинавира, частота первичных и вторичных

мутаций в которой составила 56%.

Частота мутаций, связанных с развитием резистентности к базовой терапии абакавир/ламивудин крайне низкая 4/32 (13%) в группе фосампренавира+ритонавира и значительно более высокой, 31/54 (57%) в группе нелфинавира ( $p < 0.001$ ).

Отсутствие развивающейся резистентности или перекрестной резистентности к другим ингибиторам протеазы на фоне режима фосампренавир+ритонавир показывает, что неудача терапии не оказывает влияния на ответ на сочетанную терапию ингибиторами протеазы.

Была показана сравнимая эффективность у пациентов, ранее получавших терапию ингибиторами протеаз (при неудаче терапии), на фоне базовой терапии двумя активными ингибиторами обратной транскриптазы с добавлением комбинации фосампренавира и низких доз ритонавира однократно (1400 мг/200 мг) или двукратно (700 мг/100 мг) в сутки, либо (400 мг/100 мг дважды в сутки) фиксированной комбинации лопинавира+ритонавира. В обеих группах отмечена сходная степень супрессии вирусов, определявшейся как средняя площадь под кривой минус исходный уровень, (AAUCMB), для концентрации РНК ВИЧ-1 в плазме крови после 24 недель лечения, составившая в среднем, ( $\log_{10}$  копия/мл) - 1.48 однократный режим фосампренавир/ритонавир - 1.50 двукратный режим фосампренавир/ритонавир и - 1,66 лопинавир/ритонавир.

### **Показания к применению**

- инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), в составе комбинированной терапии с другими антиретровирусными средствами.

### **Противопоказания**

- Известная повышенная чувствительность к фосампренавиру, ампренавиру, или любому другому компоненту препарата.
- Одновременное применение с препаратами, имеющими узкий терапевтический диапазон, субстратами цитохрома CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»).
- Одновременное применение Телзира в комбинации с ритонавиром и препаратов, которые в большой степени зависят от метаболизма посредством CYP2D6, таких как флекаинид и пропafenон.
- Одновременное применение Телзира с рифампицином.
- Тяжелая печеночная недостаточность (для таблеток, в виду невозможности коррекции дозы).

## С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Эффективность и безопасность у пациентов старше 65 лет не изучалась. Применение Телзира при беременности возможно, только если ожидаемая польза применения превышает возможный риск для матери и плода.

Молекула фосампренавира содержит сульфонамидную группу. Возможность перекрестной резистентности между лекарственными препаратами класса сульфонамидов и Телзиром не изучена. Телзир необходимо применять с осторожностью у пациентов с известной гиперчувствительностью к сульфонамидным препаратам.

*Нарушения функций печени и почек:* к настоящему времени имеются весьма ограниченные данные по фармакокинетике и безопасности комбинации Телзира с ритонавиром у пациентов с выраженной дисфункцией печени или почек. Поскольку ампренавир и ритонавир метаболизируются в основном в печени, необходимо соблюдать осторожность при назначении комбинации Телзира с ритонавиром пациентам с незначительной или умеренной печеночной недостаточностью и не назначать в случае тяжелой печеночной недостаточности.

Одновременное применение комбинации Телзира с ритонавиром и флутиказона пропионата или других глюкокортикостероидов, метаболизирующихся изоферментом CYP3A4, не рекомендуется, если только ожидаемая польза назначения, превышает возможный риск развития системных эффектов глюкокортикостероидов, включая синдром Кушинга и угнетение функции надпочечников.

Совместное применение Телзира и галофантрина не рекомендовано ввиду повышения концентрации галофантрина и сопряженного риска возникновения серьезных нежелательных явлений, таких как аритмия.

Ингибиторы фермента редуктазы гидроксиметилглутарил кофермента А ловастатин и симвастатин не рекомендуется применять совместно с фосампренавиром и ритонавиром из-за вероятности развития миопатии, включая рабдомиолиз. Также с осторожностью следует применять фосампренавир одновременно с аторвастатином, который в меньшей степени метаболизируется изоферментом CYP3A4.

Увеличение концентрации в плазме крови бепридила на фоне совместного приема с комбинацией фосампренавир+ритонавир может повысить риск жизнеугрожающей аритмии.

Совместное назначение фосампренавира и ингибиторов 5-фосфодиэстеразы (например, силденафил) не рекомендовано. Как следствие данного взаимодействия могут возникнуть гипотония, синкопальные состояния, нарушения зрения и приапизм.

Телзир должен быть отмечен в случае развития следующих симптомов:

- кожная сыпь тяжелой степени;
- высыпания на слизистых;
- кожная сыпь средней тяжести, сопровождающаяся другими системными проявлениями гиперчувствительности.

### **Способ применения и дозы**

Телзир назначается только врачом, имеющим опыт в лечении ВИЧ-инфекции.

Таблетки принимают внутрь с пищей или натошак.

#### ***Взрослые (от 18 лет и старше):***

Для увеличения концентрации ампренавира возможно использование низких доз ритонавира. Рекомендуемые дозы следующие:

#### ***Пациенты, ранее не получавшие антиретровирусную терапию***

1400 мг фосампренавира (2 таблетки Телзира) 2 раза в сутки; или

1400 мг фосампренавира (2 таблетки Телзира) однократно в комбинации со 100 мг или 200 мг ритонавира однократно; или

700 мг фосампренавира (1 таблетка Телзира) два раза в сутки в комбинации со 100 мг ритонавира 2 раза в сутки.

#### ***Пациенты, ранее получавшие терапию ингибиторами протеазы***

700 мг фосампренавира (1 таблетка Телзира) два раза в сутки в комбинации со 100 мг ритонавира 2 раза в сутки.

Однократный режим дозирования при применении Телзира или в комбинации с низкими дозами ритонавира не рекомендуется у взрослых, ранее получавших терапию ингибиторами протеазы.

Оба режима дозирования применимы в составе комбинированной терапии с другими антиретровирусными препаратами.

### **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Наиболее часто встречавшимися нежелательными реакциями (более чем у 5% взрослых пациентов), выявленных в ходе контролируемых клинических исследований (n=166) были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота и диарея) и сыпь.

Большинство наблюдавшихся явлений, связанных с фосампренавиром, были слабыми или умеренным по степени выраженности, наблюдались в начале терапии и не требовали отмены препарата. Для большинства зарегистрированных нежелательных явлений однозначная связь с приемом препарата, сочетанной терапией или с развитием самого заболевания не установлена.

Частота встречаемости определялась следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ) и редко ( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$ ).

Большинство нежелательных реакций, перечисленных ниже, зарегистрированы в ходе двух длительных клинических исследований у взрослых. В перечень включены наиболее часто встречавшиеся побочные реакции, связанные с приемом исследуемого препарата, как минимум средней степени выраженности (степень 2 или выше) и появившиеся, по крайней мере, у 2% пациентов.

*Со стороны обмена веществ и питания:* очень часто – гиперхолестеринемия, часто – гипертриглицеридемия.

*Со стороны нервной системы:* часто – головная боль, парестезия слизистой оболочки полости рта.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* нечасто – инфаркт миокарда.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто – диарея, тошнота, рвота, боли в животе.

*Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:* часто - сыпь, редко – синдром Стивенса-Джонсона, ангионевротический отек.

Во время лечения могут появляться эритематозные или макуло-папулезные кожные высыпания с зудом или без него. Сыпь обычно проходит самопроизвольно без необходимости отмены терапии. Прием Телзира следует прекратить в случае развития генерализованной сыпи, а также при умеренных высыпаниях, ассоциированных с системными симптомами или поражением слизистых оболочек.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:* нечасто – нефролитиаз.

*Общие и местные реакции:* часто – утомляемость.

Сходный профиль безопасности препарата отмечался в контролируемом исследовании (n=534) комбинации фосампренавира и низких доз ритонавира.

У детей и подростков по результатам двух исследований комбинации фосампренавира и ритонавира с нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы выявлен сходный со взрослыми пациентами профиль безопасности.

У некоторых пациентов, получавших терапию ингибиторами протеазы ВИЧ, было отмечено перераспределение жира в организме (липодистрофия), при этом выявлялось уменьшение жира в подкожно-жировой клетчатке на периферии и в области лица, и увеличение отложений висцерального жира, гипертрофия грудных желез, а также скопление жира в дорсо-цервикальной области («горб буйвола»). Также наблюдались такие нарушения обмена веществ, как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, резистентность к инсулину и гипергликемия.

У пациентов, получавших ингибиторы протеазы ВИЧ, отмечались развитие сахарного диабета, гипергликемия или обострение сопутствующего сахарного диабета.

Повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), миалгия, миозит и, редко, рабдомиолиз отмечались у пациентов принимавших ингибиторы протеазы ВИЧ, в



частности, в комбинации с нуклеозидными аналогами.

Отмечены случаи усиления спонтанных кровотечений у пациентов с гемофилией, получавших ингибиторы протеазы ВИЧ.

Клинически значимые изменения лабораторных показателей, возможно связанные с терапией фосампренавиром, могут включать повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаргатаминотрансферазы (АСТ), липазы, концентрации триглицеридов и холестерина.

### **Передозировка**

Антидот к Телзиру не известен. Также нет данных относительно возможности выведения ампренавира из плазмы крови при помощи перитонеального диализа и гемодиализа. В случае передозировки показан мониторинг для выявления симптомов токсического действия и при необходимости - стандартная симптоматическая терапия.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия**

Учитывая, что фосампренавир подвергается пристеночному метаболизму, быстро превращаясь в ампренавир, и то, что концентрации ампренавира в плазме крови сходны после приема ампренавира и фосампренавира, основные фармакокинетические взаимодействия ампренавира могут быть экстраполированы на фосампренавир.

- **Метаболические взаимодействия (CYP3A4):**

Препараты, которые метаболизируются тем же путем или изменяют активность CYP3A4, могут изменять фармакокинетику ампренавира. Аналогичным образом фосампренавир может влиять на фармакокинетику других препаратов, метаболизм которых протекает по тому же пути.

- **Запрещенные комбинации:**

Телзир не следует назначать одновременно с субстратами CYP3A4, имеющими узкий терапевтический диапазон. Сочетанное применение таких препаратов и Телзира может привести к конкурентному ингибированию метаболизма этих препаратов и создавать условия для проявления угрожающих жизни состояний, таких как сердечная аритмия (например, с препаратами *терфенадин*, *астемизол*, *цизаприд* и *тимозид*), к длительному седативному эффекту или подавлению дыхательной функции (например, с *триазоломом* и *мидазоламом*); к спазму периферических сосудов или ишемии (например, с *эрготамином*, *дигидроэрготамином*, *эргоновином* и *метилэргоновином*).

Рифампицин снижает величину AUC ампренавира в плазме приблизительно на 82 %. Аналогично другим ингибиторам протеазы, можно предполагать, что параллельное назначение Телзира с рифампицином также приведет к значительному снижению концентрации ампренавира в плазме. Поэтому Телзир не следует назначать одновременно с рифампицином.

***Взаимодействие с антиретровирусными средствами:***

▪ Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы:

*Ифавиренц:* одновременное назначение ифавиренца с фосампренавиром существенно (до 40% у взрослых) снижает значения  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  и AUC ампренавира. Невозможно сформулировать рекомендации по сочетанному применению фосампренавира и ифавиренца. Сочетанное назначение ифавиренца (600 мг 1 раз в день) с фосампренавиром и ритонавиром (фосампренавир 1400 мг 1 раз в день и ритонавир 200 мг 1 раз в день) снижает значение AUC ампренавира на 13 % и  $C_{min}$  - на 36 %. Повышение дозы ритонавира до 300 мг 1 раз в день поддерживает концентрацию ампренавира в плазме. При назначении ифавиренца (600 мг 1 раз в день) параллельно с фосампренавиром и ритонавиром 2 раза в день (фосампренавир 700 мг 2 раза в день и ритонавир 100 мг 2 раза в день) концентрация ампренавира в плазме существенно не изменялась.

*Невирапин:* при одновременном назначении фосампренавира 1400 мг дважды в сутки и невирапина 200 мг дважды в сутки, AUC,  $C_{max}$  и  $C_{min}$  ампренавира снижались на 33 %, 25 % и 35 % соответственно. При этом AUC,  $C_{max}$  и  $C_{min}$  невирапина увеличивались на 29 %, 25 % и 34 % соответственно. Не представляется возможным сформулировать рекомендации по режиму дозирования комбинации фосампренавира и невирапина.

При комбинированном назначении фосампренавира (700 мг дважды в сутки), ритонавира (100 мг дважды в сутки) и невирапина (200 мг дважды в сутки), влияние невирапина на фармакокинетические параметры фосампренавира частично компенсируется ритонавиром, что приводит к менее существенному снижению AUC и  $C_{min}$  ампренавира на 11 % и 19 % соответственно и неизменной  $C_{max}$ . При этом AUC,  $C_{max}$  и  $C_{min}$  невирапина увеличиваются на 14 %, 13 % и 22 % соответственно. Таким образом, при рекомендуемой комбинации не требуется коррекции режима дозирования. Рекомендаций при однократном приеме ритонавира и фосампренавира не существует.

*Делавирдин:* AUC,  $C_{max}$  и  $C_{min}$  делавирдина уменьшались, соответственно на 61%, 47% и 88% при одновременном назначении с ампренавиром. Соответственно AUC,  $C_{max}$  и  $C_{min}$  ампренавира увеличивались до 130%, 40% и 125%. Ввиду существенного снижения концентрации делавирдина, одновременное назначение не рекомендуется. Не представляется возможным сформулировать рекомендации относительно доз делавирдина при сочетанном применении с фосампренавиром.

• Ненуклеозидные/нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы:

При сочетанном применении фосампренавира с ритонавиром и зидовудина, диданозина, ставудина, ламивудина, абакавира и тенофовира нет необходимости в коррекции режима дозирования.

• Ингибиторы протеазы:

Нет специальных рекомендаций относительно режима дозирования при

использовании фосампренавира в комбинации с другими ингибиторами протеазы, за исключением ритонавира.

*Лопинавир/ритонавир*:  $C_{max}$ , AUC и  $C_{min}$  лопинавира повышались соответственно на 30%, 37 % и 52 % в тех случаях, когда комбинация лопинавир/ритонавир (400 мг/100 мг 2 раза в день в течение 2 недель) применялась с комбинацией фосампренавир/ритонавир (700 мг/100 мг 2 раза в день в течение 2-х недель). При этом  $C_{max}$ , AUC и  $C_{min}$  ампренавира снижались на 58 %, 63 % и 65 %, соответственно.

$C_{max}$ , AUC и  $C_{min}$  лопинавира оставались без изменений по сравнению с теми же значениями после приема комбинации лопинавир/ритонавир (400 мг/100 мг 2 раза в день в течение 2 недель) в тех случаях, когда комбинация лопинавир/ритонавир (533 мг/133 мг 2 раза в день в течение 2-х недель) назначалась пациентам с фосампренавиром (1400 мг 2 раза в день в течение 2-х недель).  $C_{max}$ , AUC и  $C_{min}$  ампренавира снижались соответственно на 13 %, 26 % в 42 % по сравнению с теми показателями, полученными с комбинацией фосампренавир/ритонавир 700 мг/100 мг 2 раза в день в течение 2-х недель. Оптимальная доза данной комбинации с точки зрения соотношения безопасности и эффективности не установлена.

*Индинавир*: при сочетанном применении ампренавира (750 мг или 800 мг 3 раза в день) и индинавира (800 мг 3 раза в день натощак) в течение 2-х недель значения  $C_{max}$ , AUC и  $C_{min}$  в равновесном состоянии увеличивались на 18 %, 33 % и 25 % соответственно.  $C_{max}$ , AUC и  $C_{min}$  индинавира в состоянии равновесия снижались соответственно на 22 %, 38 % и 27 %.

*Саквинавир*: при сочетанном применении ампренавира (750 мг или 800 мг 3 раза в день) и саквинавира (800 мг 3 раза в день после еды) в течение 2-х недель значения  $C_{max}$ , AUC и  $C_{min}$  ампренавира в равновесном состоянии снижались на 37 %, 32 % и 14 % соответственно.  $C_{max}$  повышался на 21 %, а значения AUC и  $C_{min}$  саквинавира снижались соответственно на 19 % и 48 %.

*Нелфинавир*: при сочетанном применении ампренавира (750 мг или 800 мг 3 раза в день) и нелфинавира (750 мг 3 раза в день после еды) в течение 2-х недель значения  $C_{max}$  и  $C_{min}$  ампренавира в равновесном состоянии снижались на 14 % и увеличивались на 189 % соответственно.  $C_{max}$ , AUC и  $C_{min}$  нелфинавира в равновесном состоянии возрастали соответственно на 12 %, 15 % и 14 %.

#### ***Антибиотики / противогрибковые средства***

*Эритромицин*: теоретически концентрации обоих препаратов в плазме могут повышаться при сочетанном назначении.

*Кетоконазол/итраконазол*: ампренавир повышает концентрацию кетоконазола в плазме и предположительно повышают также концентрацию итраконазола. Не следует применять высокие (более 200 мг в день) дозы кетоконазола и итраконазола одновременно с приемом Телзира и ритонавира без предварительной оценки соотношения польза/риск,

необходим тщательный контроль за состоянием пациента.

*Рифампицин:* рифампицин является сильным индуктором CYP3A4. Сочетанное назначение с ампренавиром приводило к снижению показателей  $C_{\min}$  и AUC ампренавиром - на 92 % и 82 % соответственно. Рифампицин не следует принимать вместе с фосампренавиром.

*Рифабутин:* сочетанное применение ампренавиром и рифабутина приводит к повышению концентрации рифабутина в плазме на 200 % (AUC) и увеличению количества связанных с рифабутином нежелательных реакций. При одновременном приеме ритонавира и рифабутина может сильно возрасти концентрация рифабутина. Рекомендуется снижать дозу рифабутина не менее чем на 50 % при одновременном назначении с Телзиром к ритонавиру. Необходимо тщательное врачебное наблюдение, возможно, потребуется дальнейшее снижение дозы.

#### ***Другие лекарственные препараты***

*Антациды:* установлено снижение значений AUC и  $C_{\max}$  ампренавиром на 18 % и 35 %, соответственно при одновременном повышении  $C_{\min}$  (C12) на 14 % при приеме однократной дозы 1400 мг фосампренавиром вместе с однократным приемом 30 мл суспензии антацида (эквивалентной 3 г гидроксида алюминия и 1,5 г гидроксида магния). Коррекции дозы любого из перечисленных препаратов при сочетанном применении не требуется.

*Антагонисты  $H_2$  гистаминовых рецепторов:* концентрация ампренавиром в крови может снижаться при параллельном применении антагонистов  $H_2$ -гистаминовых рецепторов (например, при одновременном приеме ранитидина или циметидина). Параллельное введение ранитидина (однократная доза 300 мг) с фосампренавиром (однократная доза 1400 мг) снижает AUC ампренавиром в плазме на 30 % и  $C_{\max}$  - на 51 %. Однако показатель ампренавиром  $C_{\min}$  (C12) остается без изменений. Коррекции дозы при совместном назначении для любого из указанных здесь препаратов не требуется.

*Ингибиторы протонного насоса:* сочетанное применение фосампренавиром 1400 мг дважды в сутки и эзомепразола 20 мг в сутки увеличивает AUC эзомепразола на 55 % и увеличивает  $T_{\max}$  на 1 час, не влияя на  $C_{\max}$ . Не требуется коррекции режима дозирования.

*Препараты с узким терапевтическим диапазоном:* при назначении некоторых препаратов, таких как *амиодарон, хинидин, лидокаин* (системный путь введения), *трициклические антидепрессанты* и *варфарин*, требуется контроль концентраций в плазме крови (для варфарина необходимо следить за международным нормализованным отношением, МНО) в связи с возможностью развития серьезных нежелательных реакций в результате фармакокинетических взаимодействий при их одновременном применении с Телзиром. Приведенный ниже перечень препаратов представляет собой примеры субстратов, ингибиторов или индукторов CYP3A4, которые могут взаимодействовать с фосампренавиром при одновременном применении.

Перечень не является исчерпывающим. Клиническая значимость этих потенциальных взаимодействий не известна или полностью не изучена. В связи с этим следует уделять особое внимание мониторингу токсичных эффектов указанных препаратов при одновременном их приеме с Телзиром.

*Противосудорожные препараты:* одновременное назначение противосудорожных препаратов, индукторов ферментов (*фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин*), может приводить к снижению концентрации ампренавира в плазме.

*Бензодиазепины* (альпразолам, клоразепат, диазепам и флуразепам): возможно повышение их концентраций в сыворотке, что может приводить к усилению их активности.

*Блокаторы кальциевых каналов* (*амлодипин, дилтиазем, фелодипин, израдипин, никардипин, нифедипин, нимодипин, низолдипин и верапамил*): возможно повышение их концентраций в сыворотке, что может приводить к усилению их активности и токсичности. Рекомендуется мониторировать концентрации этих препаратов в крови.

*Дексаметазон:* может индуцировать CYP3A4 и понижать концентрацию ампренавира в плазме.

*Препараты для лечения эректильной дисфункции:* концентрация *силденафила* в плазме может значительно возрасти при одновременном применении Телзира, что может увеличивать частоту нежелательных реакций *силденафила* и других ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (артериальная гипотония, нарушения зрения, приапизм). Одновременное применение *фосампренавира* и *силденафила*, *варденафила* не рекомендуется.

*Флутиказона пропионат (взаимодействие с ритонавиром):* было показано существенное увеличение концентраций *флутиказона пропионата* в сыворотке крови при одновременном применении 200 мкг *флутиказона* интраназально и 100 мг *ритонавира* дважды в сутки. Ожидается, что такое повышение существенно увеличивает риск развития системных нежелательных реакций *флутиказона*. Сообщения о развитии системных нежелательных эффектов включают синдром Кушинга, угнетение функции надпочечников. Подобное взаимодействие прогнозируется для всех глюкокортикостероидов, метаболизирующихся изоферментом CYP 3A4.

*Ингибиторы гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктаза):* метаболизм ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (*ловастатин* и *симвастатин*) в значительной степени зависит от CYP3A4, в связи с чем сочетанное применение *фосампренавира* и *ритонавира* с *ловастатином* или *симвастатином* не рекомендуется по причине повышения риска развития миопатий, включая рабдомиолиз. С осторожностью следует назначать *фосампренавир* с *аторвастатином*, который также

метаболизируется, хотя и в меньшей степени, чем *ловастатин* и *симвастатин*, посредством CYP3A4. Рекомендуемая доза *аторвастатина* составляет не более 20 мг в сутки. Метаболизм *правастатина* и *флувастатина* не зависит от CYP3A4, поэтому вероятно, что в данном случае взаимодействие с ингибиторами протеазы отсутствует. *Правастатин* и *флувастатин* рекомендуются в тех случаях, если показана терапия с применением препаратов из группы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

*Иммунодепрессанты*: можно ожидать повышения концентрации в плазме *циклоспорина*, *рапамицина* и *такролимуса* при одновременном назначении с фосампренавиром. По этой причине рекомендован частый контроль терапевтических концентраций до тех пор, пока уровни станут стабильными.

*Бепридил*: необходимо избегать одновременного назначения комбинации Телзир+ритонавир и бепридила в связи с тем, что ампренавир и ритонавир являются ингибиторами цитохрома CYP3A4, участвующего в метаболизме бепридила, что может привести к повышению концентраций бепридила в крови и повысить риск развития аритмии, опасной для жизни.

*Метадон*: ампренавир снижает концентрацию метадона в плазме. При параллельном назначении метадона с Телзиром необходимо постоянное наблюдение за пациентами в связи с возможностью развития абстинентного синдрома после отмены опиатов и одновременно мониторировать концентрацию метадона в плазме.

*Пароксетин*: концентрации пароксетина в сыворотке крови могут существенно снижаться при одновременном назначении с фосампренавиром и ритонавиром, поэтому требуется адекватная коррекция режима дозирования пароксетина в зависимости от клинического эффекта и переносимости.

*Стероидные препараты*: эстрогены, прогестогены и некоторые глюкокортикоиды могут взаимодействовать с ампренавиром. Однако данные по такому взаимодействию отсутствуют. В связи с возможностью метаболического взаимодействия с ампренавиром может меняться эффективность гормональных контрацептивов. Поэтому для женщин репродуктивного возраста рекомендуются альтернативные методы предупреждения беременности.

*Препараты, содержащие зверобой*: концентрации ампренавира в крови могут снижаться вследствие сопутствующего применения препаратов, содержащих Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), что связано с индукцией метаболизирующих ферментов препаратами зверобоя. В связи с этим препараты зверобоя не следует применять одновременно с терапией Телзиром. Индуцирующий эффект зверобоя может сохраняться на протяжении 2 недель после его отмены.

## **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**

Пациент должен строго придерживаться всех рекомендаций, касающихся режима

дозирования препарата.

Пациента следует проинформировать, что комбинированная терапия Телзиром и ритонавиром, а также какая-либо другая антиретровирусная терапия, не излечивают инфекцию, вызванную ВИЧ. На фоне терапии могут развиваться оппортунистические инфекции или другие осложнения ВИЧ-инфекции.

Не доказано, что известные к настоящему времени антиретровирусные препараты, включая комбинированную терапию Телзиром и ритонавиром, способны предупреждать риск передачи ВИЧ другим лицам через половой контакт или через кровь. Поэтому следует соблюдать соответствующие меры предосторожности.

У пациентов, перенесших гепатит В или С, или у пациентов с исходно повышенной активностью трансаминаз, риск повышения активности трансаминаз увеличивается. У таких пациентов до начала терапии, а затем через регулярные интервалы времени необходимо проводить соответствующие лабораторные исследования.

Поскольку почечный клиренс ампренавира не играет существенной роли в выведении препарата, то маловероятно, что у пациентов с почечной недостаточностью будет наблюдаться повышение его концентрации в плазме. Маловероятно, что гемодиализ или перитонеальный диализ способны в значимой мере вывести ампренавир в виду высокой степени связывания с белками плазмы крови.

#### *Реакции гиперчувствительности:*

Прием препарата при развитии кожной сыпи слабой или умеренной степеней тяжести и при отсутствии тяжелых системных проявлений гиперчувствительности может быть продолжен с одновременным применением антигистаминных препаратов. Тяжелые кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона (тяжелая клиническая разновидность буллезной многоформной экссудативной эритемы), нечасто приводящие к возникновению жизнеугрожающих состояний, были отмечены менее чем у 1% пациентов в клинических исследованиях.

Телзир должен быть отменен в случае развития следующих симптомов:

- кожная сыпь тяжелой степени;
- высыпания на слизистых оболочках;
- кожная сыпь средней тяжести, сопровождающаяся другими системными проявлениями гиперчувствительности.

#### *Пациенты с гемофилией:*

Били зарегистрированы участвовавшие случаи кровотечений, включая спонтанные внутрискожные гематомы и гемартрозы, у пациентов с гемофилией А и В, получающих лечение ингибиторами протеазы ВИЧ. Некоторые из этих пациентов получали лечение фактором свертывания крови VIII. В более чем половине случаев

лечение ингибиторами протеазы ВИЧ было продолжено или возобновлено (в том случае, если лечение было прервано). Таким образом, пациентов с гемофилией необходимо информировать о возможном учащении кровотечений.

*Гипергликемия:*

Случаи дебюта сахарного диабета, гипергликемии или обострения имеющегося сахарного диабета были отмечены у пациентов, получающих антиретровирусную терапию, включая ингибиторы протеазы ВИЧ. Коррекция режимов дозирования инсулина или пероральных гипогликемических препаратов использовались для купирования данных явлений. В некоторых случаях был зарегистрирован диабетический кетоацидоз. Причинно-следственная связь между терапией ингибиторами протеазы ВИЧ и этими явлениями не была установлена.

*Перераспределение подкожно-жировой клетчатки:*

Комбинированная антиретровирусная терапия, включающая ингибиторы протеазы ВИЧ, приводила в некоторых случаях к перераспределению/накоплению подкожно-жировой клетчатки. Причинно-следственная связь между этими явлениями не была установлена.

*Повышение содержания липидов:* Лечение фосампренавиром приводило к повышению концентрации триглицеридов и холестерина. Следует определять исходную концентрацию триглицеридов и холестерина до начала терапии, а затем регулярно контролировать их концентрацию в период лечения фосампренавиром. Лечение дислипидемии должно проводиться на основании клинических проявлений.

*Гемолитическая анемия:*

У пациентов, получавших ампренавир, отмечались случаи острой гемолитической анемии.

*Синдром восстановления иммунитета:*

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом в первое время после начала антиретровирусной терапии могут развиваться воспалительные реакции, а также возможно обострение оппортунистических инфекций, протекающих как бессимптомно, так и с серьезными клиническими проявлениями или ухудшением состояния пациента (цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или местные микобактериальные инфекции и пневмоцистная пневмония (*P. carinii*)). Обычно такие реакции наблюдаются в течение первых нескольких недель или месяцев после начала терапии. При любых признаках воспаления следует срочно начинать соответствующую терапию.

***Влияние на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами.***

Исследований не проводилось, однако, следует учитывать профиль безопасности препарата и нежелательные реакции, которые могут развиваться на фоне применения Телзира.



**Форма выпуска**

По 60 таблеток покрытых оболочкой во флакон из полиэтилена высокой плотности, укупоренный крышкой с контролем первого вскрытия и устройством против вскрытия флакона детьми. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

**Условия хранения**

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

3 года.

Не использовать после истечения, срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Производитель**

**Glaxo Wellcome Operations**

Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12

ODJ, United Kingdom

**Глаксо Вэллком Оперэйшенс**

Прайори Стрит, Вэйр, Хертфордшир, SG12

ODJ

Великобритания

*Дополнительную информацию о препарате можно получить по адресу:*

ЗАО «Г'лаксоСмитКляйн Трейдинг»

Москва, Крылатская ул., 17, корп.3, эт.5

Тел. (495) 777-89-00 Факс (495) 777-189-01