

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТЕЛЗИР / TELZIR

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА: ТЕЛЗИР

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: фосампренавир

Лекарственная форма: суспензия для приема внутрь

СОСТАВ. В 1 мл суспензии содержится: *действующее вещество:* фосампренавир кальция 61,0 мг (эквивалентно 50,0 мг фосампренавира); *вспомогательные вещества:* пропиленгликоль, гипромеллоза 4000 cps, сукралоза, метилпарагидроксибензоат (E218), пропилпарагидроксибензоат (E216), полисорбат 80, кальция хлорид дигидрат, ароматизатор виноградный искусственный №998, ароматизатор мятный натуральный №104, вода очищенная.

Описание: суспензия от белого до серовато-белого цвета с характерным запахом винограда и мяты.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

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

Код АТХ: J05AE07

Фармакодинамика:

Фосампренавир является неактивным предшественником ампренавира. В организме гидролизуется 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 репликации вируса.

Фосампренавир практически не обладает или не обладает противовирусной активностью, как доказано *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, зидовудин, 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 ампренавиром.

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 V321+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 ампренавиром 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.

Для детей и подростков суспензия для приема внутрь может приниматься во время еды.

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 x мкг/мл в интервале между приемами препарата. Значение AUC одинаково при приеме натоцак любой из лекарственных форм Телзира, при этом величина C_{max} ампренавира в плазме на 14% выше после приема Телзира в форме суспензии для внутреннего применения, чем после приема Телзира в таблетках.

Прием таблеток Телзира вместе с пищей, богатой жирами, не изменяет фармакокинетику ампренавира в плазме по сравнению с приемом препарата натоцак.

Прием суспензии Телзира вместе с пищей, богатой жирами, уменьшает AUC на 28% и значение C_{max} на 46% по сравнению с приемом препарата натоцак. Взрослым следует принимать суспензию Телзира натоцак. Пациенты детского и подросткового возраста должны принимать суспензию Телзира во время еды, что предусмотрено режимом дозирования для данной популяции.

Абсолютная биодоступность Телзира у человека не установлена.

Распределение и связь с белками плазмы крови

Кажущийся объем распределения ампренавира после приема Телзира составляет приблизительно 430 литров (6 л/кг, исходя из массы тела 70 кг). Большой объем распределения объясняется свободным проникновением ампренавира в ткани из системного кровотока. Ампренавир связывается с белками приблизительно на 90%. Он связывается с α_1 кислым гликопротеином (AAG) и альбумином, но обладает более высокой афинностью к AAG.

Метаболизм.

Телзир в организме превращается в ампренавир, который метаболизируется преимущественно в печени с участием фермента CYP3A4, менее 1% ампренавира выводится почками в неизменном виде.

Выведение

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

Отдельные популяции пациентов

Дети: данные исследований фармакокинетики ампренавира у детей (старше 2 лет) и подростков не отличаются от таковых 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 ампренавира (менее 1% от терапевтической дозы) выводится в неизменном виде почками, то влияние нарушений функции почек на выведение ампренавира должно быть минимальным.

Нарушения функции печени: основным путем выведения ампренавира 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 нарушениями функции печени средней степени тяжести при назначении Телзира 700 мг и ритонавира 100 мг один раз сутки определялось снижение значения средней концентрации ампренавира в плазме на 24%, значения концентрации общего ампренавира – на 65%, а концентрации несвязанного ампренавира – приблизительно на 42% по сравнению со значениями у пациентов с нормальной функцией печени, получающих стандартную схему терапии: Телзир 700 мг и ритонавир 100 мг 2 раза в сутки. Таким образом, при режиме дозирования Телзира, применяемом у пациентов с нарушениями функции печени средней степени, не достигаются сравнимые концентрации ампренавира в плазме крови, которые определяются при режиме дозирования Телзир/ритонавир 700 мг/100 мг 2 раза в сутки у пациентов с нормальной функцией печени. 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) 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 в 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 (1400мг/200мг) или двукратно (700 мг/100мг) в сутки либо (400 мг/100 мг дважды в сутки) фиксированной комбинации лопинавира+ритонавира режимов терапии. 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.

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 аллергией 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 отменен в случае развития следующих симптомов:

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

Суспензия Телзира для приема внутрь содержит пропилпарагидроксибензоат и метилпарагидроксибензоат, что может служить причиной для возникновения аллергической реакции. Необходимо учитывать, что данная реакция может быть отсроченной.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

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

Необходимо встряхнуть флакон перед употреблением.

Взрослые (от 18 лет и старше):

Суспензию для приема внутрь взрослым следует принимать натощак.

Для увеличения концентрации ампренавира возможно использование низких доз ритонавира.

Рекомендуемые дозы следующие:

Пациенты, ранее не получавшие антиретровирусную терапию

1400 мг Телзира 2 раза в сутки; или

1400 мг Телзира однократно в комбинации со 100 мг или 200 мг ритонавира однократно; или

700 мг Телзира два раза в сутки в комбинации со 100 мг ритонавира 2 раза в сутки.

Пациенты, ранее получавшие терапию ингибиторами протеазы

700 мг 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.

Дети (от 2 до 17 лет)

Для детей рекомендована жидкая лекарственная форма для более тщательного подбора дозы фосампренавира. Суспензию для приема внутрь детям следует принимать во время еды. Рекомендуемые дозы Телзира суспензии для приема внутрь в комбинации с ритонавиром или без:

Группа пациентов	Возраст	Режим дозирования – дважды в сутки	
		Телзир#	Телзир с ритонавиром*
Пациенты, не получавшие терапию антиретровирусными препаратами	от 2 до 5 лет	30 мг/кг	Телзир 20 мг/кг + ритонавир 3 мг/кг
	старше 6 лет	30 мг/кг	Телзир 18 мг/кг + ритонавир 3 мг
Пациенты, не получавшие терапию ингибиторами протеаз	от 2 до 5 лет	-	Телзир 20 мг/кг + ритонавир 3 мг
	старше 6 лет	-	Телзир 18 мг/кг + ритонавир 3 мг
Пациенты, уже получавшие терапию ингибиторами протеаз	старше 6 лет	-	Телзир 18 мг/кг + ритонавир 3 мг

Максимальная доза не должна превышать рекомендованную дозу для взрослых соответственно.

* Максимальная доза не должна превышать рекомендованную дозу для взрослых соответственно.

Дети младше 2-х лет: данных исследований эффективности и безопасности применения Телзира у детей младше 2 лет недостаточно.

Применение Телзира без низких доз ритонавира не рекомендуется у детей и подростков, ранее получавших антиретровирусную терапию.

Пациенты с нарушением функции почек: нет необходимости в коррекции режима дозирования.

Пациенты с нарушениями функции печени легкой степени: (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью): рекомендованная суточная доза Телзира составляет 1400 мг, разделенная на два приема, без сочетанного назначения ритонавира. Также возможна комбинация Телзира в суточной дозе 1400 мг, разделенной на два приема, с ритонавиром в дозе 100 мг один раз в сутки.

Пациенты с нарушениями функции печени умеренной степени (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью): рекомендуемая суточная доза Телзира составляет 1400 мг, разделенная на два приема, без сочетанного назначения ритонавира. Либо комбинация Телзира в суточной дозе 700 мг, разделенной на два приема, с ритонавиром в суточной дозе 100 мг один раз в сутки, однако, ввиду невозможности точно соблюдать режим дозирования Телзира в данной комбинации, необходимо применять Телзир в форме суспензии для приема внутрь.

Пациенты с тяжелыми нарушениями функции печени (10 – 12 по шкале Чайлд-Пью): рекомендуемая суточная доза составляет 700 мг в сутки, разделенная на два приема, без ритонавира.

Рекомендации по режиму дозирования препарата у детей в возрасте от 2 до 12 лет и подростков в возрасте от 12 до 17 лет, имеющих нарушения функции печени, не могут быть представлены.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями (более чем у 5% взрослых пациентов), выявленные 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 умеренными 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 встречающиеся 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 и 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, 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 дорсоцервикальной области («горб буйвола»).

Также наблюдались такие нарушения обмена веществ, как гипертриглицеридемия, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, резистентность к инсулину и гипергликемия.

У пациентов, получавших ингибиторы протеазы ВИЧ, отмечались развитие сахарного диабета, гипергликемия или обострение существующего 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 аспаратаминотрансферазы (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 пре-

вращаясь в ампренавир, и то, что концентрации ампренавир в плазме крови сходны после приема ампренавир и фосампренавир, основные фармакокинетические взаимодействия ампренавир могут быть экстраполированы на фосампренавир.

▪ **Метаболические взаимодействия (CYP3A4):**

Препараты, которые метаболизируются тем же путем или изменяют активность CYP3A4, могут изменять фармакокинетику ампренавир. 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 *триазололом и мидазоламом*); к спазму периферических сосудов или ишемии (например, с *эрготамином, дигидроэрготамином, эргоновином и метилэргонином*).

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

Взаимодействия 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 ампренавир. Невозможно сформулировать рекомендации по сочетанному применению фосампренавир 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 ампренавир на 13 % и C_{min} - на 36 %. Повышение дозы ритонавир до 300 мг 1 раз в день поддерживает концентрацию ампренавир 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 ампренавир в плазме существенно не изменялась.

Невиратин: при одновременном назначении фосампренавир 1400 мг дважды в сутки и невриатин 200 мг дважды в сутки, AUC, C_{max} и C_{min} ампренавир. снижались на 33 %, 25 % и 35 % соответственно. При этом AUC, C_{max} и C_{min} невриатин 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 концентраций делавирдина, одновременное назначение, не рекомендуется. Не представляется возможным сформулировать рекомендации относительно доз делавирдина при сочетанном применении с фосампренавиром.

- Нуклеозидные/нуклеотидные 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 % и 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/интраконазол: ампренавир повышают концентрацию кетоконазола в плазме и предположительно повышают также концентрацию интраконазола. 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 приводит к снижению показателей C_{min} и AUC ампренавира - на 92 % и 82 % соответственно. Рифампицин не следует принимать вместе с фосампренавиром.

Рифабутин: сочетанное применение ампренавира и рифабутина приводят 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 и ритонавиром. Необходимо тщательное врачебное наблюдение, возможно, потребуется дальнейшее снижение дозы.

Другие лекарственные препараты

Антациды: установлено снижение значений AUC и C_{max} ампренавира на 18 % и 35 %

соответственно при одновременном повышении C_{\min} (C_{12}) на 14 % при приеме однократной дозы 1400 мг фосампренавира 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 ампренавира 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 ампренавира в плазме на 30 % и C_{\max} – на 51 %. Однако показатель ампренавира C_{\min} (C_{12}) остается без изменений. Коррекции дозы при совместном назначении для любого из указанных здесь препаратов не требуется.

Ингибиторы протонного насоса: сочетанное применение фосампренавира 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 возрастать 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* снижают 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 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:

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

Суспензия для приема внутрь содержит пропил- и метилпарагидроксибензоат. Эти вещества могут вызывать аллергические реакции у некоторых пациентов.

Аллергические реакции могут быть отсроченными.

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.

Инструкция по правильному применению суспензии для приема внутрь (информация для пациентов).

Для точного дозирования суспензии следует использовать адаптер и дозирующий шприц (прилагаются в упаковке):

1. Тщательно встряхните флакон перед использованием.
2. Удалите крышку с флакона.
3. Установите адаптер на горлышко флакона, крепко удерживая флакон.
4. Плотно вставьте шприц в адаптер.
5. Переверните флакон.
6. При помощи поршня шприца отмерьте нужный объем суспензии.
7. Поставьте флакон на дно и удалите шприц из адаптера.
8. Примите препарат, помещая носик шприца в ротовую полость около внутренней поверхности щеки. Медленно нажмите на поршень, оставляя время для проглатывания суспензии. Чтобы не подавиться, не следует впрыскивать суспензию интенсивно в горло.
9. Повторите дозу, если необходимо
10. Закройте флакон крышкой.
11. После использования шприц не следует оставлять во флаконе, его необходимо тщательно промыть водой.

Форма выпуска

Суспензия для приема внутрь 50 мг/мл по 225 мл во флаконы из полиэтилена высокой плотности, укупоренные крышкой с устройством против вскрытия флакона детьми. По 1 флакону вместе с адаптером, дозирующим шприцем вместимостью 10 мл и инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С. Не замораживать.

Вскрытый флакон хранить не более 28 дней. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

«ГлаксоСмитКляйн Инк.» / GlaxoSmithKline Ink.

Юридический адрес:

«Канада, L5N 6L4, Онтарио, г. Миссисога, Миссисога Роад Норт, 7333 / 7333,
Mississauga Roa North, Mississauga, Ontario, L5N 6L4, Canada

Дополнительную информацию о препарате можно получить по адресу:

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг», Москва, Крылатская ул., 17. корп.3, эт.5