

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті
Төрағасының
2017 жылғы “07” қыркүйек
№N010270 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық
қолдану жөніндегі нұсқаулық
Телзир®**

Саудалық атауы
Телзир®

Халықаралық патенттелмеген атауы
Фосампренавир

Дәрілік түрі
Үлбірлі қабықпен қапталған 700 мг таблеткалар

Құрамы

белсенді зат - 853.2 мг фосампренавир кальций (700 мг фосампренавирге сәйкес),
қосымша заттар: микрокристалды целлюлоза, натрий кроскармеллозасы, повидон К30, магний стеараты, коллоидты кремнийдің қостотығы
қабық құрамы - Опадрай қызғылт 03K14881 (гипромеллоза (E464), титанның қостотығы (E171), триацетин, темірдің қызыл тотығы (E172))

Сипаттамасы

Капсула пішінді, екі беті дөңес, бір жағында GX LL7 өрнегі бар, қызғылт түсті үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Фармакотерапиялық тобы

Жүйелі пайдалануға арналған микробқа қарсы препараттар. Жүйелі қолдануға арналған вирусқа қарсы препараттар. Вирусқа қарсы тікелей әсер ететін препараттар. HIV-протеиназа тежегіштері. Фосампренавир.
АТХ коды J05AE07

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Фосампренавирді бір рет қолданудан кейін плазмада ампренавир жоғары шекті концентрацияларына қабылдаудан кейін шамамен 2 сағаттан соң жетеді. Фосампренавир ішке қабылдаудан кейін ампренавир мен органикалық емес фосфатқа дейін тез және толық дерлік гидролизденіп, ішек эпителийі арқылы сіңеді. Ритонавир СҮР3А4 тежелісі арқылы ампренавир метаболизмін тежейді, бұл оларды бірге қолданғанда қан плазмасында ампренавир концентрациясының шамамен 2 есе ұлғаюына алып келеді.

Ритонавир Телзирмен® бір мезгілде тағайындалғанда Телзирді® монотерапия ретінде қабылдаудан кейінгі дәл осы шамалармен салыстырғанда, ампренавирдің «концентрация – уақыт» қисығы астындағы ауданы (AUC) шамамен 2 есе, ал тепе-теңдік күйінде қан плазмасындағы концентрациялары ($C_{t, ss}$) 4-6 есе ұлғаяды.

Сіңуі

Фосампренавир ритонавирмен біріктіріп және ритонавирсіз тәулігіне екі рет 1400 мг дозада ішу арқылы көп рет қайта қабылданғанда ампренавир тез сіңеді. Фосампренавир мен ритонавир бір мезгілде қабылдаудан кейін ампренавирдің фармакокинетикалық қасиеттері дені сау ересек тұлғаларда және АИТВ инфекциясын жұқтырған пациенттерде бағаланды, бұл орайда осы екі топтың арасында елеулі айырмашылық анықталмаған.

Фосампренавирді майы мол тамақпен бірге қабылдау, препаратты аш қарынға қабылдаумен салыстырғанда, AUC және C_{max} мәніне ықпал етпейді, сондықтан фосампренавирді ас ішуге байланыссыз қабылдауға болады.

Адамдарда фосампренавирдің абсолютті биожетімділігі зерттелмеген.

Фосампренавирді қабылдаудан кейін ампренавир, қан плазмасымен салыстырғанда, төмендеу концентрацияларда болса да ұрық сұйықтығында анықталады.

Таралуы және қан плазмасы ақуыздарымен байланысы

Фосампренавирді қабылдаудан кейін ампренавирдің болжамды таралу көлемі шамамен 430 литр құрайды (70 кг дене салмағына есептегенде 6 л/кг). Ауқымды таралу көлемі ампренавирдің жүйелі қан ағымынан тіндерге еркін өтуімен түсіндіріледі. Ампренавир ақуыздармен шамамен 90% байланысады. Ол α 1-қышқылды гликопротеинмен (AAG) және альбуминмен байланысады, бірақ AAG-ге аффинділігі жоғарырақ.

Метаболизмі

Фосампренавир организмде CYP3A4 ферментінің қатысуымен көбінесе бауырда метаболизденетін ампренавирге айналады, осыған орай CYP3A4 тежегіштерін немесе субстраттарын қатарлас тағайындау абайлап атқарылуы тиіс.

Грейпфрут шырынымен бірге тағайындау ампренавир фармакокинетикасына елеулі ықпалын тигізбеген.

Шығарылуы

Фосампренавирді қабылдаудан кейін ампренавирдің жартылай шығарылу кезеңі 7.7 сағат құрайды; фосампренавир ритонавирмен бірге қабылданғанда жартылай шығарылу кезеңі 15-23 сағатқа дейін ұзарады. Метаболиттер түрінде (75% жуық) ішек арқылы және 14% жуығы бүйрекпен шығарылады, 1%-дан азы несеппен өзгеріссіз күйде шығарылады.

1 кесте. Ересектердегі ампренавирдің фармакокинетикалық параметрлерінің геометриялық мәндері (95% СА)

<i>Режим</i>	C_{max} (мкг/мл)	T_{max} (сағат)*	AUC_{24} (мкг•сағ./мл)	C_{min} (мкг/мл)
Фосампренавир 1400 мг күніне екі рет	4.82 (4.06-5.72)	1.3 (0.8-4.0)	33.0 (27.6-39.2)	0.35 (0.27-0.46)
Фосампренавир 1400 мг күніне 1 рет + ритонавир 200 мг күніне 1 рет	7.24 (6.32-8.28)	2.1 (0.8-5.0)	69.4 (59.7-80.8)	1.45 (1.16-1.81)
Фосампренавир 1400 мг	7.93	1.5	66.4	0.86

күніне 1 рет + ритонавир 100 мг күніне 1 рет	(7.25-8.68)	(0.75-5.0)	(61.1-72.1)	(0.74-1.01)
Фосампренавир 700 мг күніне 2 рет + ритонавир 100 мг күніне 1 рет	6.08 (5.38-6.86)	1.5 (0.75-5.0)	79.2 (69.0-90.6)	2.12 (1.77-2.54)

* орташа көрсеткіштер

Пациенттердің жекелеген қауымдары

Балалар

Ампренавир фармакокинетикасы ол ритонавирмен бірге немесе онсыз тағайындалғанда, АИТВ инфекциясын жұқтырған 212 баланы қоса, үш клиникалық зерттеуде зерттелді. Фосампренавир ритонавирсіз 30-40 мг/кг дозада 2-ден 5 жасқа дейінгі балаларға тағайындалды. Фосампренавир 30 мг/кг дозада тәулігіне бір рет 12-ден 18 жасқа дейінгі балаларға 6 мг/кг дозадағы ритонавирмен біріктіріліп тағайындалды. Фосампренавир 18-60 мг/кг дозада 3-10 мг/кг дозадағы ритонавирмен біріктіріліп 2 айлықтан 18 жасқа дейінгі балаларға тәулігіне бір рет тағайындалды. Ампренавир клиренсі дене салмағының және жастың ұлғаюымен азайған. Фосампренавир клиренсі 4 жастан кіші балаларда жоғары болды, бұл препараттың едәуір жоғары дозаларын тағайындауға болатынын білдіреді. Осы үлгіні негізге алып, плазмада ересектердікіне ұқсас ампренавир концентрациясын алуға мүмкіндік беретін дозалау режимін таңдау қажет.

2 кесте: Күніне екі рет фосампренавир мен ритонавир қабылдайтын педиатриялық қауымдағы ампренавирдің фармакокинетикалық параметрлері

Жасы	Дозасы (күніне екі рет)	C_{max}		AUC_{12}		C_{min}	
		Саны	(мкг/мл)	Саны	(мкг·сағ./мл)	Саны	(мкг/мл)
4 аптадан <2 жасқа дейін	Фосампренавир 45 мг/кг + ритонавир 7 мг/кг	13	6.18 (3.93, 9.74)	13	28.6 (17.0, 48.1)	30	2.07 (1.60, 2.68)

2-ден <3 жасқа дейін	Фосампренавир 30 мг/кг + ритонавир 3 мг/кг	Зерттелмеген ^a					
3-5 жас	Фосампренавир 25 мг/кг + ритонавир 3 мг/кг	11	9.80 (6.51, 14.7)	11	59.7 (37.1, 96.2)	15	3.36 (2.44, 4.63)
6-дан 11 жасқа дейін	Фосампренавир 18 мг/кг + ритонавир 3 мг/кг	12	6.40 (5.02, 8.15)	12	48.4 (38.1, 61.4)	23	2.42 (1.90, 3.07)
12-ден 18 жасқа дейін	Фосампренавир 700 мг + ритонавир 100 мг	13	4.93 (3.83, 6.34)	13	35.3 (28.2, 44.1)	40	2.01 (1.74, 2.32)

^a Фармакокинетикалық деректерді талдау негізінде 2-ден <3 жасқа дейінгі қауымға ұсынылатын доза

3 кесте: Күніне екі рет 30 мг/кг фосампренавир қабылдайтын педиатриялық қауымның фармакокинетикалық параметрлері

Параметрлері	2-ден 5 жасқа дейін	
	n	Фосампренавир 30 мг/кг күніне екі рет
AUC ₍₀₋₁₂₎	9	22.3 (15.3, 32.6)
C _{max} (мкг/мл)	9	7.15 (5.05, 10.1)
C _τ (мкг/мл)	19	0.552 (0.406, 0.750)

Егде жастағылар

Фосампренавир фармакокинетикасы 65 жастан асқан пациенттерде зерттелмеген. Егде жастағы пациенттерге тағайындалғанда бауыр, бүйрек немесе жүрек функцияларының бұзылуы мүмкін екенін, қатарлас ауруларды, сондай-ақ басқа дәрілік препараттардың қабылдануын есепке алу қажет.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Арнайы зерттеулер жүргізілмеген. Ампренавирдің аздаған мөлшері (емдік дозадан 1% аз) өзгеріссіз күйде бүйрекпен шығарылатындықтан, бүйрек функциясы бұзылуының ампренавир шығарылуына ықпалы тым аз болуы тиіс және фосампренавир дозасын түзету қажет емес.

Бауыр функциясының бұзылуы

Фосампренавир организмде ампренавирге метаболизденеді. Ампренавир метаболизмі мен шығарылуының негізгі жолы бауыр механизмі болып табылады.

Фосампренавирді ритонавирдің төмен дозаларымен қабылдаған, бауыр функциясының жеңіл және орташа дәрежедегі бұзылуларымен АИТВ-1 инфекциясын жұқтырғандарда және бауыр функциясы қалыпты пациенттерде салыстырмалы фармакокинетикалық зерттеу жүргізілді.

Бауыр жеткіліксіздігі жеңіл дәрежедегі (Чайлд-Пью шкаласы бойынша 5-6 балл) пациенттерде, стандартты сызба бойынша күніне 2 рет 700 мг/100 мг фосампренавир/ритонавир қабылдаған бауыр функциясы қалыпты пациенттермен салыстырғанда, плазмадағы ампренавирдің аса жоғары C_{max} (17%) мәндеріне, плазмадағы ампренавирдің едәуір жоғары AUC(0-τ) мәндеріне (22 %) және осыған ұқсас C_τ мәндеріне байланысты, күніне 1 рет 100 мг дозадағы ритонавирдің төмен дозаларымен біріктіріп, күніне 2 рет 700 мг дозада фосампренавир қабылдау ұсынылады.

Бауыр жеткіліксіздігі орташа пациенттерде (Чайлд-Пью шкаласы бойынша 7-9 балл) күніне 1 рет 100 мг ритонавирмен біріктіріп, күніне 2 рет 450 мг дозада фосампренавир қабылдау ұсынылады. Осы режимде C_τ жалпы мәнінің 35% дейін төмендеуі көзделсе де, байланыспаған ампренавирдің C_τ көрсеткіші тәулігіне 2 рет фосампренавир/ритонавирді, тиісінше, 700 мг/100 мг дозада алатын бауыр функциясы қалыпты пациенттердегіден шамамен 67% жоғары болды.

Ондай пациенттерде препаратты ішуге арналған суспензия түрінде қолдану ұсынылады.

Бауыр жеткіліксіздігі ауыр дәрежедегі (Чайлд-Пью бойынша 10-13 балл) пациенттерде фосампренавирді ритонавирсіз тәулігіне 2 рет 350 мг дозада абайлап қолдануға болады.

Ондай пациенттерде препаратты ішуге арналған суспензия түрінде қолдану ұсынылады.

Фармакодинамикасы

Фосампренавир – вирус репликациясы үшін қажет полипротеин ізашарларының ыдырауын болдырмайтын және вирустың толыққанды құрылымдық ақуыздар синтезін бөгейтін, соның нәтижесінде жетілмеген ақаулы вирустар түзілетін ампренавирдің белсенді емес ізашары. Организмде органикалық емес фосфат және фармакологиялық белсенді ампренавир түзумен гидролизденеді. Ампренавир адамның иммунтапшылық вирусы (АИТВ) протеазасының пептидтік емес бәсекелес тежегіштеріне жатады.

Фосампренавирдің вирусқа қарсы белсенділігі, *in vitro* көрсетілгендей, жоқ дерлік.

Белсенді метаболит – ампренавир АИТВ-1 және АИТВ-2 репликациясының тиімді таңдамалы тежегіші болып табылады. *In vitro* ампренавирдің әсер ету синергизмі ол нуклеозидтердің (диданозин, зидовудин, абакавирді қоса) және протеаза тежегіші – саквинавирдің аналогтарымен біріктірілгенде білінеді. Индинавирмен, ритонавирмен және нелфинавирмен біріктірілгенде ампренавир аддитивті әсер көрсетеді.

Күніне 2 рет 700 мг/100 мг немесе күніне 1 рет 1400 мг/200 мг дозалардағы фосампренавирмен біріктірілген ритонавир, фосампренавирді монотерапия түрінде тағайындаумен салыстырғанда, ампренавирдің АUC көрсеткішін 2 есе және *St* көрсеткішін 4-6 есе арттырады.

Телзирді® ұсынылған емдік дозаларында ритонавирмен біріктіріп тағайындау, протеаза тежегіштерін көп рет алған пациенттер (орташа протеинмен байланысу мәні IC50 = 0.90 мкг/мл) мен протеаза тежегіштерін ешқашан алмаған тұлғаларды (орташа протеинмен байланысу мәні IC50 = 0.146 мкг/мл) қоса, пациенттердегі жартылай ең жоғары тежеліс концентрациясының (IC50) орта шамаларымен салыстырғанда, плазмадағы ампренавир концентрациясын арттырады.

Төзімділігі

Ампренавирге төзімділігіне байланысты негізгі I50V мутациясы табиғи жағдайларда байқалмайды.

Ампренавирге төзімді штаммдарда басқа протеаза тежегіштеріне айқаспалы төзімділік болымсыз білінеді, бұл протеаза тежегіштерімен емді жалғастыруға мүмкіндік береді. Ампренавирге төзімділікпен байланысты басқа мутациялар (I54L/M, V32I+I47V және I84V) ампренавирмен емделгенде сирек білінеді.

Ампренавирге төзімділік бейіні протеазаның басқа тежегіштеріне төзімділік бейінінен өзгешеленеді. *In vitro* деректеріне сәйкес, ампренавирге төзімділіктің дамуы I50V локусындағы мутациямен байланысты. Төзімділікті дамытатын үш баламалы механизм *in vitro* және клиникалық практикада көрсетілген. Ампренавирге төзімділікті дамытуда I50V немесе I54L/M немесе V32I+I47V немесе, одан да сирек I84V мутациялары қамтылуы мүмкін. Төзімділікті дамытатын төрт генетикалық үлгінің әрқайсысы екінші қайтара қосымша мутациялармен қатар жүруі мүмкін, атап айтқанда, M46I/L мутациясы ампренавирге сезімталдығы төмендеген вирус бөлшектерінің түзілуіне, ритонавирге аздаған айқаспалы төзімділікке алып келеді, бірақ индинавир, саквинавир және нелфинавирге сезімталдық сақталады. Протеаза тежегіштеріне *in vivo* төзімділік тудыратын мутациялары бар 55 штаммнан 55% ампренавирге сезімтал.

Ампренавир мен кері транскриптаза тежегіштері арасында айқаспалы төзімділіктің даму ықтималдығы аз, өйткені бұл препараттар алуан түрлі АИТВ ферменттеріне әсер етеді. Телзирді® төзімді вирустардың тез пайда болуы себепті монотерапия ретінде ұсынуға болмайды.

Қолданылуы

- Телзир® ритонавирдің төмен дозасымен бірге ретровирусқа қарсы басқа препараттармен біріктірілген ем құрамында I типті адамның иммунтапшылық вирусын (АИТВ-I) жұқтырған ересектер, жасөспірімдер және 6 жастан үлкен балаларды емдеуге көрсетілген

Телзирді® протеаза тежегіштерін (ПТ) алып жүрген пациенттерде тағайындау алдында жеке вирустық төзімділік пен емдеу тарихын бағалау керек.

Қолдану тәсілі және дозалары

Телзир® препаратын АИТВ инфекциясын емдеу тәжірибесі бар дәрігер ғана тағайындайды.

Кез келген тағайындау режимінде Телзир® препараты ретровирусқа қарсы басқа препараттармен біріктірілген ем құрамында қолданылуы тиіс. Ампренавир концентрациясын арттыру үшін ритонавирдің төмен дозаларын қатарлас пайдалану қажет.

Ритонавир және фосампренавир препараттарының дозаларын төмендегі мәтінде ұсынылған дозаларынан арттыру ұсынылмайды. Фосампренавир ампренавирдің ізашары болғандықтан, Телзир® құрамында ампренавир бар басқа препараттармен біріктіріліп тағайындалмауы тиіс.

Бұрын ретровирусқа қарсы ем қабылдаған балалар мен жасөспірімдерді ритонавирдің төмен дозаларын қатарлас тағайындаусыз Телзирмен® емдеу ұсынылмайды.

Телзир® немесе оның ритонавирдің төмен дозаларымен біріктірілімін қолдану кезіндегі бір реттік дозалау режимі бұрын протеаза тежегіштерімен ем қабылдаған ересектерде ұсынылмайды.

Тек ішке қабылдауға арналған.

Препаратты ас ішуге байланыссыз қабылдауға болады.

Егер пациент жұтынғанда қиналыс сезінсе, Телзирді® суспензия түрінде қолдану ұсынылады.

Ересектер мен жасөспірімдер

Бұрын антиретровирустық ем алмаған пациенттер

- 1400 мг Телзир® күніне екі рет (ритонавирсіз);

- Бір реттік 100 мг немесе 200 мг ритонавирмен біріктірілген бір рет 1400 мг Телзир®;

- тәулігіне екі рет 100 мг ритонавирмен біріктірілген тәулігіне екі рет 700 мг Телзир®

Бұрын протеаза тежегіштерімен ем алған пациенттер

- тәулігіне екі рет 100 мг ритонавирмен біріктірілген тәулігіне екі рет 700 мг Телзир®.

Егде жастағы пациенттер

Телзирді® 65 жастан асқан пациенттерде қолдану зерттелмеген. Егде жастағы пациенттерге тағайындалғанда бауыр, бүйрек немесе жүрек функцияларының бұзылу

мүмкіндігін, қатарлас ауруларды, сондай-ақ басқа дәрілік препараттардың қабылдануын есепке алу қажет.

Балалар

Дене салмағына негізделген дозаны өте мұқият таңдау үшін балаларда Телзирді® ішуге арналған суспензия түрінде қолдану ұсынылады.

Бұрын протеаза тежегіштерімен ем алған, дене салмағы **47 кг-ден** көп және жұтыну рефлексі сақталған балаларға Телзирді® күніне екі рет 1400 мг дозада тағайындауға болады.

Бұрын протеаза тежегіштерімен ем алған және алмаған, дене салмағы **39 кг-ден** көп және жұтыну рефлексі сақталған балаларға күніне екі рет 100 мг дозадағы ритонавирмен 700 мг дозадағы Телзир® біріктірілімі тағайындалады.

Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттер

Дозалау режимін түзету қажет емес.

Бауыр функциясының жеңіл дәрежедегі бұзылуы бар пациенттер (Чайлд-Пью шкаласы бойынша 5-6 балл):

Сақтықпен, ритонавирсіз немесе тәулігіне бір рет 100 мг дозадағы ритонавирмен Телзирді® екі қабылдауға бөлінген 1400 мг тәуліктік дозада біріктіру ұсынылады.

Бауыр функциясының орташа дәрежедегі бұзылуы бар пациенттер (Чайлд-Пью шкаласы бойынша 7-9 балл):

Аталған санатта препаратты ішуге арналған **суспензия түрінде** қабылдау ұсынылады.

Сақтықпен, тәулігіне бір рет 100 мг тәуліктік дозадағы ритонавирмен біріктірілген тәулігіне екі рет 450 мг доза Телзир® немесе ритонавирсіз тәулігіне екі рет 700 мг доза Телзир®.

Бауыр функциясының ауыр бұзылуы бар пациенттер (Чайлд-Пью шкаласы бойынша 10-15 балл):

Аталған санатта препаратты ішуге арналған **суспензия түрінде** қабылдау ұсынылады.

Сақтықпен, тәулігіне бір рет 100 мг ритонавирмен бірге тәулігіне екі рет 300 мг доза Телзир® немесе ритонавирсіз тәулігіне екі рет 350 мг доза Телзир®.

Ем басталар алдында және емделу кезінде қан плазмасында ампренавир мен ритонавир деңгейлерінің жоғарылау мүмкіндігіне байланысты, бауыр функциясының көрсеткіштерін мезгіл-мезгіл бақылау қажет.

Бауыр функциясының бұзылулары бар 12-ден 17 жасқа дейінгі жасөспірімдерде препаратты дозалау режимі бойынша нұсқаулар берілмейді.

Жағымсыз әсерлері

Балалар мен ересектерде фосампренавирдің жалпы қауіпсіздік бейіні ұқсас болды. Ересек қауыммен салыстырғанда, фосампренавир қабылдайтын балаларда, әсіресе, Телзирді® ритонавирсіз қабылдау кезінде құсу реакциялары жиірек байқалды. Ауырлығы жеңіл дәрежедегі құсу жиірек болды, бірақ кейбір жағдайларда препаратты тоқтатуды талап етті.

Бақыланатын клиникалық зерттеулер барысында анықталған ең көп жиі кездескен жағымсыз реакциялар (5%-дан көп ересек пациенттерде) асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар (жүрек айну, құсу, диарея, іштің ауыруы), бас ауыру және бөртпе болды.

Фосампренавирмен байланысты байқалған құбылыстардың көпшілігі айқындылық дәрежесі бойынша әлсіз немесе орташа болды, емнің басында байқалды және препаратты тоқтатуды талап етпеді. Тіркелген жағымсыз құбылыстардың көпшілігі

үшін препарат қабылдаумен, біріктірілген еммен немесе аурудың өзінің дамуымен талассыз байланысы анықталмаған.

Кездесу жиілігі былайша белгіленді: өте жиі ($> 1/10$), жиі ($1/100$ және $< 1/10$), жиі емес ($1/1000$ және $< 1/100$) және сирек ($1/10000$ және $< 1/1000$).

Төменде аталған жағымсыз реакциялардың көпшілігі ересектерде ұзаққа созылатын клиникалық зерттеулер барысында тіркелген. Тізбеде зерттелетін препаратты қабылдаумен байланысты, айқындылығы кемінде орташа дәрежеде (2 дәреже немесе жоғары) және пациенттердің кем дегенде 1%-да пайда болған ең көп жиі кездескен жағымсыз реакциялар қамтылған.

Өте жиі

- диарея;
- гиперхолестеринемия

Жиі

- бас ауыру, бас айналу;
- ауыз қуысының шырышты қабық парестезиясы;
- жүрек айну, құсу, диарея, іштің ауыруы;
- гипертриглицеридемия;
- қандағы АЛТ деңгейінің (аланинаминотрансфераза), АСТ деңгейінің (аспартатаминотрансфераза), липазаның жоғарылауы;
- бөртпе: емдеу кезінде қышынумен немесе онсыз эритематозды немесе макуло-папулезді тері бөртулері пайда болуы мүмкін. Бөртпе, әдетте, емді тоқтату қажеттілігінсіз өздігінен басылады. Телзир® қабылдауды жайылған бөртпе дамыған жағдайда, сондай-ақ жүйелі симптомдармен немесе шырышты қабықтар зақымдануымен астасқан орташа бөртулер кезінде тоқтату керек;
- қажу (әлсіздік)

Жиі емес

- ангионевроздық ісіну;
- миокард инфарктісі;
- нефролитиаз

Сирек

- Стивенс-Джонсон синдромы

Осыған ұқсас жағымсыз реакциялар ритонавирдің төмен дозалары қатарлас тағайындалғанда білінген.

Постмаркетингтік деректер

Жиі емес

- перинефральді май және тері асты шелмайы азаюын, құрсақішілік және висцеральді май ұлғаюын, кеуде бездерінің гипертрофиясы мен ретроцервикальді май жиналуын (буйвол өркеші) қамтитын липодистрофия (майдың қайта таралуы);
- құрамында протеаза тежегіштері бар препараттармен емделу кезінде гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулинге төзімділік, гипергликемия мен гиперлактатемияны қоса, метаболизмдік бұзылулар да тіркелген;
- ретровирусқа қарсы протеаза тежегіштерін қабылдайтын пациенттерде алғаш пайда болған қант диабеті, гипергликемия немесе бұрыннан бар қант диабетінің өршуі байқалды;

- протеаза тежегіштерімен, сондай-ақ нуклеозидтер аналогтарымен емделген жағдайда креатинфосфокиназа деңгейінің жоғарылауы, миалгиялар, миозит, ал сирек жағдайларда - рабдомиолиз білінген;
- ретровирусқа қарсы протеаза тежегіштерін қабылдайтын гемофилиясы бар пациенттерде өздігінен қан кетулердің күшеюі;
- иммундық қайта белсенділену синдромы: иммунтапшылығы күрделі, АИТВ инфекциясын жұқтырған пациенттердегі ретровирусқа қарсы біріктірілген емнің (РҚБЕ) алғашқы бірнеше аптасында симптомсыз немесе қалдықтық шартты-патогенді инфекцияларға қабыну реакциясы дамуы мүмкін. Иммундық қайта белсенділену синдромында аутоиммундық бұзылулар (Грейв ауруы, полимиозит, Джуллиан-Барр синдромы, диффуздық уытты зоб сияқты) туындаған жағдайлар хабарланады; алайда, аурулардың басталатын уақыты емнің басталуынан бірнеше айға дейін барынша өзгермелі және типтік емес симптомдармен қатар жүруі мүмкін.

Жиілігі белгісіз

- остеонекроз: остеонекроздың даму жағдайлары, әсіресе, жалпыға белгілі қауіп факторлары бар пациенттерде, АИТВ инфекциясының толық таралу сатысында немесе ұзаққа созылған РҚБЕ кезінде білінген.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- 6 жасқа толмаған балаларға қарсы көрсетілімді;
- фосампренавирге, ампренавирге немесе препараттың кез келген басқа компонентіне белгілі жоғары сезімталдық;
- Телзирді® 39 кг-ден аз дене салмағына ритонавирмен біріктіріп тағайындағанда;
- Телзирді® 47 кг-ден аз дене салмағына ритонавирсіз тағайындағанда;
- емдік диапазоны тар СҮРЗА4 цитохромы субстраттарымен бір мезгілде қолдану, бұл осы препараттар метаболизмінің бәсекелі тежелуіне әкелуі және ауыр және/немесе өмірге қатерлі реакцияларды (жүрек аритмиясы, гипотензия, ұзаққа созылатын тыныштану, тыныс алу функциясының бәсеңдеуі, шеткері вазоспазм) дамытуы мүмкін. Ондай препараттарға амиодарон, бепридил, хинидин, терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, альфузозин, ішуге арналған мидазолам, ішуге арналған триазолам, кветиапин, эрготамин, дигидроэрготамин, эргоновин, метилэргоновин жатады («Дәрілермен өзара әрекеттесуі» бөлімін қараңыз);
- силденафилдің жағымсыз әсерлерінің ықтималды күшеюіне байланысты, оны өкпенің артериялық гипертензиясын емдеуге пайдаланғанда силденафилмен бір мезгілде қолдану;
- рабдомиолизге дейін апаратын миопатияның дамуына әкелуі мүмкін ловастатин мен симвастатиннің плазмалық концентрацияларының жоғарылауына байланысты симвастатинмен немесе ловастатинмен бір мезгілде қолдану;
- плазмада ампренавирдің елеулі төмендеуіне байланысты рифампицинмен бір мезгілде қолдану («Дәрілермен өзара әрекеттесуі» бөлімін қараңыз);
- ампренавирдің плазмалық концентрациясының төмендеуімен және оның клиникалық тиімділігінің азаюымен байланысты шілтер жапырақты шайқурай препараттарын (St. John тұндырмасы) бірге қолдану;
- ритонавирмен біріктіргенде аритмияға қарсы пропрафенон мен флекаинид препараттарын пайдалану қарсы көрсетілімді. Оның басқа препараттармен өзара әрекеттесуімен танысу үшін ритонавирді қолдану жөніндегі нұсқаулықты қараңыз.

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Фосампренавир мен ритонавир бірге қолданылғанда, ритонавирдің метаболизмдік өзара әрекеттесу бейіні басым мәнге ие болады, өйткені ритонавир аса қуатты СYP3A4 тежегіші болып табылады. Телзирді® ритонавирмен біріктіріп тағайындар алдында ритонавирді қолдану жөніндегі нұсқаулықпен толық танысып шығу қажет. Ритонавир СYP2D6-ның, бірақ СYP3A4-ке қарағанда аз дәрежедегі тежегіші болып табылады. Ритонавир СYP3A4, СYP1A2, СYP2C9 және глюкуроназилтрансфераза индукторы болып табылады.

Бұдан бөлек, ампренавир (фосампренавирдің белсенді метаболиті) де, ритонавир де көбінесе СYP3A4 арқылы бауырда метаболизденеді. Сондықтан дәл солай метаболизденетін немесе СYP3A4 белсенділігін өзгертетін препараттар ампренавир мен ритонавир фармакокинетикасын өзгерте алады. Осыған ұқсас, фосампренавир метаболизмі сол жолмен жүретін басқа препараттардың фармакокинетикасына ықпал етуі мүмкін.

Дәрілік өзара әрекеттесулері бойынша зерттеулер тек қана ересектерге жүргізілген. Төменде фосампренавир мен ритонавирдің, тиісінше, 700 мг және 100 мг дозадағы біріктірілімін зерттеу деректері берілген, өзара әрекеттесулері қолдану 10-нан 21 күнге дейін созылғанда бағаланған.

Емдік тобы бойынша препарат	Өзара әрекеттесуі Орташа геометриялық мәні (%) (Болжамды механизм)	Бірге қолдану жөніндегі нұсқаулар
Ретровирусқа қарсы препараттар <i>Кері транскриптазаның нуклеозидті емес тежегіштері:</i>		
Эфавиренз 600 мг күніне бір рет	Клиникалық мәнді өзара әрекеттесуі жоқ	Дозаны түзету қажет емес
Невирапин 200 г күніне екі рет	Клиникалық мәнді өзара әрекеттесуі жоқ	Дозаны түзету қажет емес
Этравирин (зерттеу 8 пациентте жүргізілген)	Ампренавир AUC ↑ 69% C _{min} ↑ 77% C _{max} ↑ 62% Этравирин AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a ^a Салыстыру тарих деректеріне негізделген.	Телзир® дозасын түзету қажет болуы мүмкін (суспензия қолдану)
<i>Кері транскриптазаның нуклеозидті/нуклеотидті тежегіштері:</i>		
Абакавир Ламивудин Зидовудин Зерттеу тек ампренавир қолданумен жүргізілген.	Клиникалық мәнді өзара әрекеттесуі күтілмейді	Дозаны түзету қажет емес
Диданосин шайнайтын таблеткалары Өзара әрекеттесуі бойынша зерттеулер жоқ	Клиникалық мәнді өзара әрекеттесуі күтілмейді	Дозаны түзету қажет емес
Диданосин ішекте еритін капсулалары Өзара әрекеттесуі бойынша зерттеулер жоқ	Клиникалық мәнді өзара әрекеттесуі күтілмейді	Дозаны түзету қажет емес

Тенофовир 300 мг күніне бір рет	Клиникалық мәнді өзара әрекеттесуі жоқ	Дозаны түзету қажет емес
Протеаза тежегіштері: Емдеуге қатысты қазіргі замандық нұсқауларға сәйкес – протеаза тежегіштерімен бірге қолдану ұсынылмайды		
Лопинавир/ритонавир 400 мг/100 мг күніне екі рет	Лопинавир: C _{max} ↑ 30% AUC ↑ 37% C _{min} ↑ 52% Ампренавир: C _{max} ↓ 58% AUC ↓ 63% C _{min} ↓ 65% Лопинавир: C _{max} ↔* AUC ↔* C _{min} ↔* * күніне екі рет 400 мг/100 мг лопинавир/ритонавирмен салыстыру бойынша	Бірге қолдану ұсынылмайды
Лопинавир/ритонавир 533мг/133мг күніне екі рет (Телзир® 1400 мг күніне екі рет)	Ампренавир: C _{max} ↓ 13%* AUC ↓ 26%* C _{min} ↓ 42%* *күніне екі рет 700 мг/100 мг фосампренавир/ритонавирмен салыстыру бойынша	Бірге қолдану ұсынылмайды
Индинавир Саквинавир Нелфинавир Өзара әрекеттесуі бойынша зерттеулер жоқ		Дозалануы туралы нұсқаулар жоқ
Атазанавир 300 мг күніне бір рет	Атазанавир: C _{max} ↓ 24%* AUC ↓ 22%* C _{min} ↔* * күніне бір рет 300 мг/100 мг атазанавир/ритонавирмен салыстыру бойынша Ампренавир C _{max} ↔ AUC ↔ C _{min} ↔	Дозаны түзету қажет емес
Интеграза тежегіштері		
Ралтегравир 400 мг күніне екі рет	Ампренавир: C _{max} ↓ 25% (-41%; -4%) AUC ↓ 25% (-42%; -3%) C _{min} ↓ 33% (-50%; -10%) Ралтегравир: C _{max} ↓ 56% (-70%; -34%) AUC ↓ 54% (-66%; -37%) C _{min} ↓ 54% (-74%; -18%)	Бірге қолдану ұсынылмайды
CCR5-рецепторлар антагонистері:		
Маравирок 300 мг күніне екі рет	Маравирок AUC ₁₂ ↑ 2.49	Бірге қолдану ұсынылмайды

	$C_{\max} \uparrow 1.52$ $C_{12} \uparrow 4.74$ Ампренавир: $AUC_{12} \downarrow 0.65$ $C_{\max} \downarrow 0.66$ $C_{12} \downarrow 0.64$ Ритонавир $AUC_{12} \downarrow 0.66$ $C_{\max} \downarrow 0.61$ $C_{12} \leftrightarrow 0.86$	
С гепатитін емдеуге арналған препараттар		
Телапревир (нұсқаулықтан алынған телапревир фармакокинетикасының деректері)	Ампренавир ↓ AUC 0.53 (0.49-0.58) C_{\max} 0.65 (0.59-0.70) C_{\min} 0.44 (0.40-0.50) Телапревир ↓ AUC 0.68 (0.63-0.72) C_{\max} 0.67 (0.63-0.71) C_{\min} 0.70 (0.64-0.77) Механизмі белгісіз.	Бірге қолдану ұсынылмайды
Боцепревир	Зерттелмеген. Фосампренавир/ритонавир- мен бір мезгілде тағайындау фосампренавир мен боцепревирдің емдік концентрацияларын төмендетуге әкелуі мүмкін деп жорамалданады.	Бірге қолдану ұсынылмайды
Аритмияға қарсы препараттар		
Амиодарон Бепридил Хинидин Флекаинид Пропафенон	Амиодарон ↑ күтіледі Бепридил ↑ күтіледі Хинидин ↑ күтіледі (фосампренавир/ритонавирмен CYP3A4 тежелуі) Флекаинид ↑ күтіледі Пропафенон ↑ күтіледі (ритонавирмен CYP2D6 тежелісі)	Қарсы көрсетілімді! (Қолдануға болмайтын жағдайлар бөлімін қараңыз)
Эрготамин туындылары		
Дигидроэрготамин Эрготамин Эргоновин Метилэргоновин	Дигидроэрготамин ↑ күтіледі Эрготамин ↑ күтіледі Эргоновин ↑ күтіледі Метилэргоновин ↑ күтіледі (фосампренавир/ритонавирмен CYP3A4 тежелуі)	Қарсы көрсетілімді! (Қолдануға болмайтын жағдайлар бөлімін қараңыз))
АІЖ моторикасын көтермейтін дәрілер		
Цизаприд	Цизаприд ↑ күтіледі (фосампренавир/ритонавирмен CYP3A4 тежелуі)	Қарсы көрсетілімді! (Қолдануға болмайтын жағдайлар бөлімін қараңыз)
Антигистаминдік дәрілер		
Астемизол Терфенадин	Астемизол ↑ күтіледі Терфенадин ↑ күтіледі (фосампренавир/ритонавирмен	Қарсы көрсетілімді! (Қолдануға болмайтын жағдайлар бөлімін

	СҮРЗА4 тежелуі)	қараңыз)
Нейролептиктер		
Пимозид		Қарсы көрсетілімді! (Қолдануға болмайтын жағдайлар бөлімін қараңыз)
Психозға қарсы дәрілер		
Кветиапин	Кветиапин ↑ күтіледі (Телзирмен СҮРЗА4 тежелісі)	Қарсы көрсетілімді! (Қолдануға болмайтын жағдайлар бөлімін қараңыз)
Антибиотиктер		
Кларитромицин Өзара әрекеттесу зерттеулері жүргізілмеген	Кларитромицин орташа ↑ күтіледі (СҮРЗА4 тежелісі)	Сақтықпен қолдану керек
Эритромицин Өзара әрекеттесу зерттеулері жүргізілмеген	Эритромицин ↑ күтіледі (Телзирмен СҮРЗА4 тежелісі)	Сақтықпен қолдану керек
Туберкулезге қарсы дәрілер		
Рифабутин 150 мг күн сайын	Рифабутин C_{max} ↓ 14% Рифабутин $AUC_{(0-48)}$ ↔* 25-О-дезацетилрифабутин: C_{max} ↑ 6 есе* 25-О-дезацетилрифабутин: $AUC_{(0-48)}$ ↑ 11 есе* *күніне бір рет 300 мг рифабутинмен салыстырғанда (аралас СҮРЗА4 тежелісі)	25-О-дезацетилрифабутиннің (белсенді метаболит) арттырылуы жағымсыз реакциялар санының, әсіресе, увеиттердің артуына әкелуі мүмкін. Рифабутиннің стандартты дозасын 75% азайту (яғни, күніне 150 мг дейін) ұсынылады. Әріқарай дозаны азайту қажет болуы мүмкін.
Рифампицин 600 мг күніне бір рет Ампренавир ритонавирсіз Өзара әрекеттесу зерттеулері жүргізілмеген	Ампренавир AUC ↓ 82% елеулі емдік әсері (рифампицинмен СҮРЗА4 индукциясы)	Қарсы көрсетілімді! Ампренавир деңгейінің төмендеуі тиімсіздікке және төзімділіктің дамуына әкелуі мүмкін. Ритонавирмен біріктірілген басқа протеаза тежегіштерінің дозаларын арттырғанда бауыр зақымдануының жоғары жиілігіне әкелді
Зеңге қарсы дәрілер		
Кетоконазол	Кетоконазол C_{max} ↑ 25% AUC ↑ 2,69 есе Ампренавир C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min} ↔	Кетоконазол немесе итраконазолдың жоғары дозалары (күніне >200 мг) ұсынылмайды
Итраконазол	Итраконазол ↑ күтіледі (фосампренавир/ритонавирмен	

	СҮР3А4 тежелуі)	
Антацидтер, протон помпасы тежегіштері, H2 гистаминдік рецепторлар антагонистері		
Антацид суспензиясының 30 мл бір реттік дозасы (3,6 г алюминий гидроксидіне және 1,8 г магний гидроксидіне баламалы) Телзир 1400 мг бір реттік дозасы	Ампренавир C _{max} ↓ 35% AUC ↓ 18%	Дозаны түзету қажет емес
Ранитидин 300 мг бір реттік дозасы Телзир 1400 мг бір реттік дозасы	Ампренавир C _{max} ↓ 51% AUC ↓ 30% C _{min} (C ₁₂) ↔	Дозаны түзету қажет емес
Эзомепразол 20 мг күніне бір рет	Ампренавир C _{max} ↔ AUC ↔ C _{min} (C ₁₂) ↔ (асқазанда рН артады)	Дозаны түзету қажет емес
Құрысуға қарсы дәрілер		
Фенитоин 300 мг күніне бір рет	Фенитоин C _{max} ↓ 20% AUC ↓ 22% C _{min} ↓ 29% (фосампренавир/ритонавирмен СҮР3А4 орташа индукциясы) Ампренавир C _{max} ↔ AUC ↑ 20% C _{min} ↑ 19%	Фенитоин дозасын түзету және плазмалық концентрациясының деңгейіне мониторинг өткізу ұсынылады
Фенобарбитал, карбамазепин Өзара әрекеттесу зерттеулері жүргізілмеген	Ампренавир ↓ күтіледі (СҮР3А4 орташа индукциясы)	Сақтықпен қолдану керек
Лидокаин (парентеральді қолдану) Өзара әрекеттесу зерттеулері жүргізілмеген	Лидокаин ↑ күтіледі (фосампренавир/ритонавирмен СҮР3А4 тежелуі)	Бірге қолдану ұсынылмайды
Галофантрин Өзара әрекеттесу зерттеулері жүргізілмеген	Галофантрин ↑ күтіледі (фосампренавир/ритонавирмен СҮР3А4 тежелуі)	Бірге қолдану ұсынылмайды
PDE5 тежегіштері		
Силденафил Варденафил Тадалафил Өзара әрекеттесу зерттеулері	PDE5 тежегіші ↑ күтіледі (фосампренавир/ритонавирмен СҮР3А4 тежелуі)	PDE5 тежегіштерінің, артериялық гипотензияны, көру қабілетінің бұзылуларын және приапизмді қоса,

жүргізілмеген		жағымсыз әсерлерінің ықтималды күшеюіне байланысты, бірге қолдану ұсынылмайды
Ингаляциялық және мұрыншілік стероидтар		
Флутиказон пропионаты 50 мкг мұрын ішіне 7 күн бойы күніне 4 рет (Ритонавир 100 мг капсуласы 7 күн бойы күніне екі рет)	Флутиказон пропионаты: ↑ Кортизол деңгейі: ↓ 86 % Жүйелі қолдану кезінде флутиказон пропионаты жоғары дозаларының ритонавирдің плазмалық деңгейіне ықпалы белгісіз. Флутиказон пропионатын ингаляциялық енгізу кезіндегі аса айқын әсері (фосампренавир/ритонавирмен СYP3A4 тежелуі)	Егер ықтималды пайдасы болуы мүмкін қауіптен асып кетпесе, бірге қолдану ұсынылмайды. Жергілікті және жүйелі әсерлеріне мұқият мониторинг өткізіп, кортикостероид дозасын азайтуды немесе басқа кортикостероид (СYP3A4 субстраты емес) – бекламетазонға көшіруді қарастыруға болады.
Альфа1-адренорецепторлар антагонистері		
Афлуозин	Алуозин концентрациясының ықтималды жоғарылауы гипотензияның дамуына әкелуі мүмкін. (фосампренавир/ритонавирмен СYP3A4 тежелуі)	Қарсы көрсетілімді!
Өсімдік препараттары		
Шілтер жапырақты шайқурай (<i>Hypericum perforatum</i>) «St.John» тұндырмасы	Ампренавир ↓ күтіледі (St.John тұндырмасымен СYP3A4 индукциясы)	Шайқурай препараттарын Телзир® емімен бір мезгілде қолдануға болмайды. Шайқурайдың индукциялау әсері оны тоқтатқан соң 2 апта бойы сақталуы мүмкін.
Гидроксиметилглутарил-КоА-редуктаза (ГМГ-КоА-редуктаза) тежегіштері:		
Ловастатин Симвастатин Өзара әрекеттесу зерттеулері жүргізілмеген	Ловастатин ↑ күтіледі Симвастатин ↑ күтіледі (фосампренавир/ритонавирмен СYP3A4 тежелуі)	Қарсы көрсетілімді!
Аторвастатин 10 мг 4 күн бойы күніне бір рет	Аторвастатин C _{max} ↑ 184% AUC ↑ 153% C _{min} ↑ 73% Ампренавир C _{max} ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ (фосампренавир/ритонавирмен СYP3A4 тежелуі)	Күніне 20 мг-ден асып кететін аторвастатин дозалары аторвастатин уыттылығын мұқият қадағалаумен қабылдануы тиіс.
Иммунодепрессанттар		

Циклоспорин Рапамицин Такролимус Өзара әрекеттесу зерттеулері жүргізілмеген	Циклоспорин ↑ күтіледі Рапамицин ↑ күтіледі Такролимус ↑ күтіледі (фосампренавир/ритонавирмен CYP3A4 тежелуі)	Тұрақтануға жеткенше иммунодепрессанттардың емдік концентрацияларына жүйелі мониторинг жасау ұсынылады.
Бензодиазепиндер		
Мидазолам Өзара әрекеттесу зерттеулері жүргізілмеген	Мидазолам ↑ күтіледі (мидазолам парентеральді енгізілгенде 3-4 есе) (фосампренавир/ритонавирмен CYP3A4 тежелуі)	Телзирді ішуге арналған мидазоламмен бірге қолдану ұсынылмайды. Тыныстың тарылуы немесе ұзақ уақыт бойы тыныштану дамыған жағдайда мұқият клиникалық мониторингпен камтамасыз ету және шұғыл жәрдем көрсету үшін Телзирді парентеральді мидазоламмен қолдануға қарқынды ем палатасына жатқызу шартымен ғана рұқсат етіледі. Мидазолам дозасын, әсіресе, бір реттік дозасынан көбірек қолданған жағдайда түзету қажет болады.
Трицикл антидепрессанттары		
Дезипрамин Нортриптилин Өзара әрекеттесу зерттеулері жүргізілмеген	Трицикл антидепрессанттары ↑ күтіледі (ритонавирмен CYP2D6 орташа тежелуі)	Антидепрессанттардың емдік және жағымсыз әсерлеріне мұқият мониторинг өткізу ұсынылады.
Апиындар		
Метадон ≤ 200 мг күніне бір рет	(-R) метадон C _{max} ↓ 21% AUC ↓ 18% (фосампренавир/ритонавирмен CYP индукциясы)	Метадонның белсенді энантиомері – (-R) төмендеуі клиникалық мәнді емес. Алдын ала сақтану шарасы ретінде, абстинентті синдромның даму мүмкіндігіне байланысты, пациенттерді қадағалау ұсынылады.
Ішуге арналған антикоагулянттар		
Варфарин және басқа антикоагулянттар Өзара әрекеттесу зерттеулері жүргізілмеген	Мүмкін ↓ немесе ↑ тромбозға қарсы әсері (ритонавирмен CYP2C9 индукциясы және/немесе тежелісі)	Халықаралық қалыптасқан қатынасты (ХҚК) қадағалау қажет
Ішуге арналған контрацептивтер		
Этинилэстрадиол 0,035/норэтистерон 0,5 мг күніне бір рет	Этинилэстрадиол C _{max} ↓ 28% AUC ↓ 37%	Бала туу жасындағы әйелдерге контрацепцияның гормональді емес басқа

	<p>Норэтистерон C_{\max} ↓ 38% AUC ↓ 34% C_{\min} ↓ 26% (фосампренавир/ритонавир-мен СУР3А4 индукциясы)</p> <p>Ампренавир: C_{\max} ↔ AUC ↔ C_{\min} ↔</p> <p>Ритонавир: C_{\max} ↑ 63% AUC ↑ 45%</p> <p>Кейбір тұлғаларда бауыр трансминазалары деңгейлерінің клиникалық мәнді жоғарылау жағдайлары сипатталған</p>	әдістері ұсынылады.
Серотонинді кері қармайтын селективті тежегіштер		
Пароксетин 20 мг күніне бір рет	<p>Пароксетин C_{\max} ↓ 51% AUC ↓ 55%</p> <p>Ампренавир: C_{\max} ↔ AUC ↔ C_{\min} ↔</p> <p>Механизмі белгісіз.</p>	Антидепрессанттың клиникалық әсерін бағалау негізінде пароксетин дозасын титрлеу ұсынылады. Пароксетин қабылдайтын пациенттерде Телзирмен емнің басында антидепрессант әсеріне мониторинг өткізу ұсынылады.

Айрықша нұсқаулар

Пациентті Телзирмен® және ритонавирмен біріктірілген емнің, сондай-ақ қандай да бір ретровирусқа қарсы басқа емнің АИТВ-дан толық айықтыра алмайтынынан хабардар ету керек.

Ем аясында оппортунистік инфекциялар немесе АИТВ инфекциясының басқа асқынулары дамуы мүмкін.

Қазіргі замандық ретровирусқа қарсы ем, фосампренавирді қоса, сексуалдық қатынастар жолымен немесе қан арқылы басқа адамдарға АИТВ берілуін бөгей алмайды, осыған орай, вирус берілісін болдырмау үшін тиісті қауіпсіздік шараларын қабылдау қажет.

Телзир® құрамында сульфонамидті компоненттер бар. Фосампренавир мен сульфонамидтер класы препараттарының арасында ықтималды айқаспалы сезімталдық болуы анықталмаған. Сульфонамидтерге белгілі аса жоғары сезімталдық реакциясы бар пациенттерде, аса жоғары сезімталдығы жоқ пациенттермен салыстырғанда, аллергиялық бөртудің көбеюі анықталмаған. Дегенмен де, Телзир® сульфонамидті препараттарға аса жоғары сезімтал пациенттерде сақтықпен қолданылуы тиіс.

Пациент препаратты дозалау режиміне қатысты барлық нұсқауларды қатаң ұстануы тиіс.

Бастапқы ем ретінде Телзир® қолдану ұсынылмайды, препаратты ретровирусқа қарсы дәрілер қолдану тәжірибесі бұрыннан бар пациенттерде пайдаланған дұрыс.

Педиатрияда қолдану

4 аптаға толмаған балалардағы фармакокинетикасы, тиімділігі мен қауіпсіздігі зерттелмеген.

Педиатрияда препараттың өте дәл дозалануы үшін Телзир® препаратын суспензия түрінде қолдану ұсынылады. Препараттың таблетка түрін Телзир® ритонавирмен біріктіріліп тағайындалғанда дене салмағы 39 кг-ден жоғары және Телзир® ритонавирсіз тағайындалғанда дене салмағы 47 кг-ден жоғары және жұтыну рефлексі сақталған балаларда қолдануға рұқсат етіледі.

Бауыр/бүйрек функциясының бұзылуы

Ауырлығы кез келген дәрежедегі бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде Телзир® қолдану абайлап атқарылуы тиіс. В немесе С гепатитіне шалдыққан пациенттерде, бауыр аурулары бар пациенттерде немесе трансаминазалар белсенділігі бастапқыда жоғары болған пациенттерде трансаминазалар белсенділігінің жоғарылау қаупі артады. Ондай пациенттерде ем басталғанша, ал артынан жүйелі уақыт аралықтары өткенде тиісті зертханалық зерттеулер жүргізу қажет.

Ампренавирдің бүйректік клиренсі препараттың шығарылуында елеулі рөл атқармайтындықтан, бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде плазмада оның концентрациясының жоғарылауының байқалу ықтималдығы аз. Гемодиализдің немесе перитонеальді диализдің, қан плазмасы ақуыздарымен жоғары байланысу дәрежесіне орай, ампренавирді елеулі мөлшерде шығаруға қабілетті болу мүмкіндігі аз.

Басқа препараттармен өзара әрекеттесуі

Телзир® СҮР3А4 субстраттары болып табылатын және бәсекелі әсер ету механизмімен емдік әсер ету ауқымы тар препараттармен, сондай-ақ күрделі және/немесе өмірге қатері зор реакциялар тудыратын препараттармен тағайындалмауы тиіс.

Галофаринмен бірге қолдану ұсынылмайды, бұл өмірге қатерлі аритмияның дамуына әкелуі мүмкін.

Екі препараттың да концентрацияларының төмендеуі мүмкін екеніне байланысты, Телзирді® ралтегравирмен тағайындау ұсынылмайды.

Ампренавир мен теллапревир концентрацияларының төмендеуі мүмкін екеніне байланысты, Телзир®/ритонавир біріктірілімін теллапревирмен бірге қолдану ұсынылмайды.

Телзирді® эректильді дисфункцияны емдеуге арналған препараттармен (силденафил, тадалафил, варденафил және т.б.) қолдану ұсынылмайды, өйткені соңғыларының қан плазмасындағы концентрациялары жоғарылап, бұл гипотонияның, естен тану жағдайларының, көру бұзылыстарының дамуына және приапизмге әкелуі мүмкін. Силденафилді өкпенің артериялық гипертензиясын емдеу үшін Телзирмен® біріктіріп қолдану қарсы көрсетілді.

Рифабутин мен ампренавирді бірге қолдану плазмада рифабутин концентрациясының 200% ұлғаюына алып келеді. Дозаны әріқарай азайту мүмкіндігімен және дәрігер тарапынан мұқият бақылаумен рифабутин дозасын Телзирмен® тағайындалғанда кемінде 50% және оны Телзир®/ритонавир біріктірілімімен тағайындағанда 75% азайту ұсынылады.

Телзирді® орын басушы ем ретінде қолданылатын эстрогенмен және/немесе прогестеронмен бірге қолдану деректері жоқ; аталған емнің тиімділігі мен қауіпсіздігі анықталмаған.

Бала туу жасындағы әйелдерге ішуге арналған контрацептивтер пайдалану кезінде бауыр трансферазалары белсенділігінің артуы мүмкін екеніне орай, қалаусыз жүктіліктен қорғану үшін басқа әдістер қолдануға кеңес беріледі.

Телзирді® құрысуға қарсы препараттармен (карбомазепин, фенобарбитал) бірге қолданғанда сақтық шарасын қадағалау қажет, өйткені Телзир® тиімділігі төмендеуі мүмкін.

Телзир® мен иммунодепрессанттар (циклоспорин, такролимус, рапамицин) бірге тағайындалғанда мұқият бақылау қажет.

Трицикл антидепрессанттары концентрацияларының деңгейін оларды Телзирмен® қолдану кезінде бақылап отыру қажет.

Телзир® мен варфарин бірге қолданылғанда халықаралық қалыптасқан қатынас (INR) көрсеткішін бақылауға алу қажет.

Делавердин концентрациясының едәуір төмендеуіне байланысты, Телзирді® делавердинмен біріктіріп қолдану ұсынылмайды.

Боцепревирмен біріктіріп Телзир®/ритонавирді бірге тағайындау ұсынылмайды, өйткені протеаза тежегіштерінің немесе боцепревирдің өзінің концентрациялары төмендеуі мүмкін.

Егер ықтималды пайдасы Кушинг синдромы мен бүйрек үсті бездері функциясының бәсеңдеуін қамтитын болжамды қауіптерден артық болмаса, ритонавир мен флутиказон және СҮР 3А4 изоферментімен метаболизденетін глюкокортикостероидтарды бірге қолдану ұсынылмайды.

Өмірге қатерлі аритмияның даму мүмкіндігіне байланысты, Телзир® мен бепридил абайлап қолданылады.

Ампренавир мен амиодарон, лидокаин (жүйелі), трицикл антидепрессанттары, квинидин мен варфарин арасында күрделі және өмірге қатерлі реакциялар дамуы мүмкін, бұл қан плазмасындағы осы препараттар концентрациясына тұрақты мониторинг өткізуді талап етеді.

Рабдомиолизді қоса, миопатияның дамуы мүмкіндігіне байланысты, Телзирді® ловастатинмен және симвастатинмен біріктіріп қолдану ұсынылмайды. Аторвастатинмен бірге тағайындағанда сақ болу керек, бұл орайда біріктірілген ем қажет болғанда аторвастатин дозасын азайту мүмкіндігін қарастыру керек.

Құрамында *Шілтер жапырақты шайқурай* экстрактісі бар препараттармен біріктірілген Телзирді® бірге қолдану ұсынылмайды.

Креатинфосфокиназа (КФК) белсенділігінің жоғарылауы, миалгия, миозит және, сирек сипатта, рабдомиолиз АИТВ протеазасы тежегіштерін, атап айтқанда, нуклеозидті аналогтармен біріктіріп қабылдаған пациенттерде білінді.

Фосампренавир емімен байланысты болуы мүмкін зертханалық көрсеткіштердің клиникалық мәнді өзгерістері аланинаминотрансфераза (АЛТ) және аспартатаминотрансфераза (АСТ), липаза белсенділігінің, триглицеридтер концентрациялары мен холестериннің жоғарылауын қамтуы мүмкін.

Бөртпе / тері реакциялары

Ауырлық дәрежесі әлсіз немесе орташа тері бөртпесі дамығанда және аса жоғары сезімталдықтың ауыр жүйелі көріністері болмағанда препарат қабылдауды антигистаминдік препараттарды бір мезгілде қолданумен жалғастыруға болады.

Клиникалық зерттеулерде 1%-дан аз пациентте ара-тұра өмірге қатер төндіретін жай-күйлердің туындауына әкелетін Стивенс-Джонсон синдромын (буллезді көп пішінді экссудаттық эритеманың ауыр клиникалық алуан түрлілігі) қоса, ауыр тері реакциялары болды. Телзир® келесі симптомдар дамыған жағдайда тоқтатылуы тиіс:

- ауыр дәрежедегі тері бөртпесі;
- шырышты қабықтардағы бөртулер;
- аса жоғары сезімталдықтың басқа жүйелі көріністерімен қатар жүретін ауырлығы орташа тері бөртпесі.

Гемофилиясы бар пациенттер

Протеаза тежегіштерімен ем алған А және В гемофилиясы бар пациенттерде, өздігінен болатын тері ішіндегі гематомалар мен гемартроздарды қоса, жиілеп кеткен қан кету жағдайлары тіркелген. Осы пациенттердің кейбірі қан ұюының VIII факторымен ем қабылдаған. Жағдайлардың жартысынан астамында протеаза тежегіштерімен емдеу жалғастырылды немесе жаңғыртылды (егер ем уақытша тоқтатылған жағдайда). Қан кету жағдайлары мен жүргізілген ем арасындағы өзара байланыс анықталмаған.

Осылайша, гемофилиясы бар пациенттерді қан кетудің жиілеуі мүмкін екенінен хабардар ету қажет.

Гипергликемия

Қант диабетінің алғаш білінуі, гипергликемия немесе бұрыннан бар қант диабетінің өршу жағдайлары АИТВ протеазасы тежегіштерін қоса, ретровирусқа қарсы ем алатын пациенттерде білінді.

Инсулинді немесе ішуге арналған гипогликемиялық препараттарды дозалау режимдерін түзету осы құбылыстарды қайтару үшін пайдаланылды. Кетоацидоздың даму жағдайлары тіркелген. Телзирмен® ем басталар алдында гликемия деңгейін бақылау, сондай-ақ ем кезінде мезгіл-мезгіл мониторинг өткізу ұсынылады.

Теріасты шелмайының қайта таралуы

Протеаза тежегіштерімен ем алған кейбір пациенттерде организмде майдың қайта таралуы (липодистрофия) болды, осы орайда шеткері және бет аумағындағы теріасты-шелмай қабатында майдың азаюы және висцеральді майдың көп жиналуы, кеуде бездерінің гипертрофиясы, сондай-ақ дорсо-цервикальді аумақта майдың шоғырлануы («буйвол өркеші») анықталды.

Липидтер мөлшерінің артуы

Телзирмен® емдеу триглицеридтер концентрациясының және холестериннің ұлғаюына алып келді. Ем басталғанша триглицеридтердің бастапқы концентрациясы мен холестеринді анықтап, ал артынан Телзирмен® емделу кезеңінде олардың концентрациясын жүйелі бақылау керек. Дислипидемияны емдеу клиникалық көріністер негізінде жүргізілуі тиіс.

Гемолиздік анемия

Ампренавир қабылдаған пациенттерде жедел гемолиздік анемия жағдайлары болды.

Иммунологиялық қайта белсенділену синдромы

Ретровирусқа қарсы біріктірілген ем (РҚБЕ) басталған соң алғашқы уақытта иммунтапшылығы ауыр АИТВ инфекциясын жұқтырған пациенттерде қабыну реакциялары дамуы мүмкін; сондай-ақ симптомсыз да, күрделі клиникалық көріністермен де өтетін немесе пациент жағдайын нашарлататын оппортунистік инфекциялардың (цитомегаловирустық ретинит, жайылған және/немесе жергілікті микобактериялық инфекциялар және пневмоцисттік пневмония (*P. Carinii*)) өршуі мүмкін. Әдетте ондай реакциялар ем басталған соң алғашқы бірнеше аптаның немесе

айдың ішінде байқалады. Қабынудың кез келген белгілерінде тиісті емді шұғыл бастау керек. Аутоиммундық бұзылулар (полимиозит, Джуллиан-Барр синдромы, диффуздық уытты зоб) Телзир® препаратын қабылдау кезінде де кездескен, дегенмен де, ауру ұстамаларының уақыты барынша құбылмалы және Телзирмен® ем басталған соң көп ай өткенде болуы мүмкін.

Остеонекроз

Сирек жағдайларда остеонекроздың даму жағдайлары байқалды. Аталған патология мультифакторлы (кортикостероидтар қолдану, шамадан тыс алкоголь тұтыну, иммуносупрессияның ауыр дәрежесі, артық дене салмағы) болып бағаланады және АИТВ инфекциясының толық таралу сатысындағы және/немесе ұзақ уақыттық РҚБЕ кезіндегі пациенттерде жиірек туындайды.

Пациенттер төменгі жақтың аумағындағы ауыру, буын қимылының шектелісі сияқты симптомдардың дамуына көңіл бөліп, олар жөнінде емдеуші дәрігерді дер мезгілінде хабарландыруы тиіс.

Фертильділік

Клиникаға дейінгі зерттеулерде ұрықтандыру қабілетіне және шәуһеттің сапа құрамына ықпалы анықталмаған.

Жүктілік

Жүктілік кезінде Телзир® егер ықтималды пайдасы болжамды қауіптерден асып түсетін жағдайда ғана қолданылады.

Лактация

Емшек сүтіне АИТВ өтуіне байланысты, вирус берілуін болдырмау үшін АИТВ инфекциясын жұқтырған әйелдерге бала емізбеу кеңесі беріледі. Егер баламалы қоректендіру мүмкін болмаса, ретровирусқа қарсы препараттармен емделу аясында бала емізуге қатысты жергілікті нұсқауларға сүйену қажет. Клиникалық зерттеулер жүргізілмесе де, ампренавир ана сүтіне енеді деп күтіледі.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Зерттеу жүргізілмеген, алайда, препараттың қауіпсіздік бейінін және Телзир® қолдану аясында дамуы мүмкін жағымсыз реакцияларды ескеру керек.

Артық дозалануы

Симптомдары: препараттың жағымсыз әсерлерінің күшеюі.

Емі: Телзир® препараты үшін белгілі антидот жоқ. Гемодиализ және перитонеальді диализ арқылы ампренавирді организмнен шығару мүмкіндігі де белгісіз. Артық дозаланған жағдайда пациент уыттану белгілерінің бар-жоғы тұрғысынан бақылануы, қажет болса, стандартты демеуші ем қабылдауы тиіс.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Үлбірлі қабықпен қапталған 700 мг таблеткалар. Балалардың құтыны ашып алуына қарсы құрылғысы бар бұралатын қақпақпен тығындалған, мойыны баспаланған ақ түсті тығыздығы жоғары пропиленнен жасалған 60 таблеткадан құтыға салады. Қақпағына құтыны ашу сызбасы түсірілген.

Қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге 1 құтыдан картон қорапшаға салынады.

Сақтау шарттары

30°C-ден аспайтын температурада сақтау керек.
Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

Глаксо Оперэйшенс Ұлыбритания Лимитед. Глаксо Вэллком Оперэйшенс,
Ұлыбритания

(Priority Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ)

Қаптаушы

Глаксо Вэллком С.А., Испания

(Avenida Extremadura 3, 09400, Aranda de Duero, Burgos)

Тіркеу куәлігінің иесі

ViiV Healthcare UK Limited, Ұлыбритания

(980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS)

Телзир ГлаксоСмитКляйн компаниялар тобының тіркелген тауар белгісі болып табылады.

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан өнім (тауар) сапасына қатысты шағымдар қабылдайтын, дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның мекенжайы

Қазақстандағы «ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд» өкілдігі

050059, Алматы қ., Фурманов к-сі, 273

Телефон нөмірі: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96

Факс нөмірі: + 7 727 258 28 90

Электронды пошта: kaz.med@gsk.com

Медициналық қолдану жөніндегі бекітілген нұсқаулықты сайттан қараңыз:

www.dari.kz