

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
Комитета Фармации  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от «07» сентября 2017г.  
№N010270

**Инструкция по медицинскому применению  
лекарственного средства  
Телзир®**

**Торговое название**

Телзир®

**Международное непатентованное название**

Фосампренавир

**Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 700 мг

**Состав**

*активное вещество* - фосампренавир кальция 853.2 мг (соответствует 700 мг фосампренавира)

*вспомогательные вещества*: целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, повидон К30, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный

*состав оболочки* - Опадрай розовый 03К14881 (гипромеллоза (Е464), титана диоксид (Е171), триацетин, железа оксид красный (Е172))

**Описание**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, капсуловидной формы, двояковыпуклые, с гравировкой GX LL7 на одной стороне

**Фармакотерапевтическая группа**

Противомикробные препараты для системного использования. Противовирусные препараты для системного применения. Противовирусные препараты прямого действия. HIV – протеиназы ингибиторы. Фосампренавир.

Код АТХ J05AE07

**Фармакологические свойства**

**Фармакокинетика**

После однократного применения фосампренавира, пиковые концентрации ампренавира в плазме достигаются приблизительно через 2 часа после приема. Фосампренавир после приема внутрь быстро и почти полностью гидролизуеться до ампренавира и неорганического фосфата и всасывается через эпителий кишечника.

Ритонавир ингибирует метаболизм ампренавира посредством ингибирования CYP3A4, что приводит к увеличению концентрации ампренавира в плазме крови при их совместном применении примерно в 2 раза.

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 ( $C_{\tau, ss}$ ) - в 4-6 раз по сравнению с этими же величинами после приема Телзира® в качестве монотерапии.

#### *Всасывание*

При повторном многократном пероральном приеме фосампренавира в дозе 1400 мг дважды в сутки в комбинации с ритонавиром и без ритонавира ампренавир быстро всасывается. Фармакокинетические свойства ампренавира после одновременного приема фосампренавира и ритонавира были оценены у здоровых взрослых субъектов и ВИЧ-инфицированных пациентов, при этом между этими двумя группами не было выявлено существенного различия.

Прием фосампренавира вместе с пищей, богатой жирами, не влияет на AUC и значение  $C_{max}$  по сравнению с приемом препарата натощак, поэтому фосампренавир может приниматься вне зависимости от приема пищи.

Абсолютная биодоступность фосампренавира у людей не изучалась.

После приема фосампренавира ампренавир определяется в семенной жидкости, хотя в более низких концентрациях по сравнению с плазмой крови.

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

Кажущийся объем распределения ампренавира после приема фосампренавира 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  $\alpha_1$ -кислым гликопротеином (AAG) и альбумином, но обладает более высокой афинностью к AAG.

#### *Метаболизм*

Фосампренавир в организме превращается в ампренавир, который метаболизируется преимущественно в печени с участием фермента CYP3A4, в связи с чем сопутствующее назначение ингибиторов или субстратов CYP3A4 должно производиться с осторожностью.

Совместное назначение с грейпфрутовым соком не оказывало значительного влияния на фармакокинетику ампренавира.

#### *Выведение*

После приема фосампренавира период полувыведения ампренавира составляет 7.7 ч; при совместном приеме фосампренавира с ритонавиром период полувыведения увеличивается до 15-23 часов. Выводится в виде метаболитов (около 75 %) через кишечник и около 14 % - почками, менее

1 % выводится с мочой в неизменном виде.

**Таблица 1. Геометрические значения (95% ДИ) фармакокинетических параметров ампренавира у взрослых**

<i>Режим</i>	$C_{max}$ (мкг/мл)	$T_{max}$ (часы)*	$AUC_{24}$ (мкг·ч/мл)	$C_{min}$ (мкг/мл)
--------------	-----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------------

Фосампренавир 1400 мг дважды в день	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 1 раз в день + ритонавир 200 мг 1 раз в день	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 1 раз в день + ритонавир 100 мг 1 раз в день	7.93 (7.25-8.68)	1.5 (0.75-5.0)	66.4 (61.1-72.1)	0.86 (0.74-1.01)
Фосампренавир 700 мг 2 раз в день + ритонавир 100 мг 1 раз в день	6.08 (5.38-6.86)	1.5 (0.75-5.0)	79.2 (69.0-90.6)	2.12 (1.77-2.54)

\*средние показатели

### Отдельные популяции пациентов

#### Дети

Фармакокинетика ампренавира при его совместном назначении с ритонавиром или без изучалась в трех клинических исследованиях, включая 212 ВИЧ-инфицированных. Фосампренавир без ритонавира в дозе 30-40 мг/кг назначался детям в возрасте от 2 до 5 лет. Фосампренавир в дозе 30 мг/кг в комбинации с ритонавиром в дозе 6 мг/кг назначался один раз в сутки детям от 12 до 18 лет. Фосампренавир в дозе 18-60 мг/кг в комбинации с ритонавиром в дозе 3-10 мг/кг назначался один раз в сутки детям от 2 месяцев до 18 лет. Клиренс ампренавира уменьшался с увеличением массы тела и возраста. Клиренс фосампренавира был выше у детей младше 4 лет, что предполагает назначение более высоких доз препарата. Основываясь на данной модели, необходимо выбирать такой режим дозирования, который позволит получать концентрации ампренавира в плазме, аналогичные взрослым.

**Таблица 2: Фармакокинетические параметры ампренавира в педиатрической популяции, получающих фосампренавир и ритонавир дважды в день**

Возраст	Доза (дважды в день)	$C_{max}$		$AUC_{12}$		$C_{min}$	
		Кол-во	(мкг/мл)	Кол-во	(мкг·ч/мл)	Кол-во	(мкг/мл)
От 4 недель до <2 лет	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)

От 2 до <3 лет	Фосампренавир 30 мг/кг + ритонавир 3 мг/кг	Не изучено <sup>a</sup>					
3- 5 лет	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)
От 6 до 11 лет	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)
От 12 до 18 лет	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)

<sup>a</sup> Рекомендованная доза для популяции от 2 до <3 лет на основании анализа фармакокинетических данных

**Таблица 3: Фармакокинетические параметры педиатрической популяции, получающих фосампренавир 30 мг/кг дважды в день**

Параметры	От 2 до 5 лет	
	n	Фосампренавир 30 мг/кг дважды в день
AUC <sub>(0-12)</sub>	9	22.3 (15.3, 32.6)
C <sub>max</sub> (мкг/мл)	9	7.15 (5.05, 10.1)
C <sub>τ</sub> (мкг/мл)	19	0.552 (0.406, 0.750)

### Пожилые

Фармакокинетика фосампренавира 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 и коррекции дозы фосампренавира не требуется.

### Нарушения функции печени

Фосампренавир в организме метаболизируется в ампренавир. Основным путем метаболизма и выведения ампренавира является печеночный механизм.

Проводилось сравнительное фармакокинетическое исследование ВИЧ-1-инфицированных с нарушениями функции печени легкой или средней степени, получающих фосампренавир с низкими дозами ритонавира, и пациентов с нормальной функцией печени.

У пациентов с лёгкой степенью печёночной недостаточности (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) рекомендуется прием фосампренавира в дозе 700 мг 2 раза в день в комбинации с низкими дозами ритонавира в дозе 100 мг 1 раз в день, в связи с более высокими значениями концентрации ампренавира в плазме C<sub>max</sub> (17 %), более высоких значений AUC(0-τ) ампренавира в плазме (22 %) и аналогичных значений C<sub>τ</sub> по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени, получающими фосампренавир/ритонавир по стандартной схеме - 700 мг/100 мг 2 раза в день.

У пациентов с умеренной печёночной недостаточностью (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) рекомендуется прием фосампренавира в дозе 450 мг 2 раза в день в комбинации с ритонавиром 100 мг 1 раз в день. Хотя данный режим предполагает снижение общего значения C<sub>τ</sub> до 35 %, показатель несвязанного ампренавира C<sub>τ</sub> будет примерно на 67 % выше, чем у пациентов с нормальной функцией печени, получающих фосампренавир/ритонавир в дозе 700 мг/100 мг 2 раза в сутки, соответственно.

У таких пациентов рекомендуется применять препарат в виде суспензии для приема внутрь.

У пациентов с тяжёлой степенью печёночной недостаточности (10-13 баллов по Чайлд-Пью) фосампренавир может применяться с осторожностью в дозе 350 мг 2 раза в сутки без ритонавира.

У таких пациентов рекомендуется применять препарат в виде суспензии для приема внутрь.

## **Фармакодинамика**

Фосампренавир является неактивным предшественником ампренавира, предотвращающим расщепление полипротеиновых предшественников, необходимых для репликации вируса, и блокирующий синтез полноценных структурных белков вируса, в результате чего формируются незрелые дефектные вирусы. В организме фосампренавир гидролизуется с образованием неорганического фосфата и фармакологически активного ампренавира. Ампренавир относится к непептидным конкурентным ингибиторам протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ).

Фосампренавир практически не обладает противовирусной активностью, как показано *in vitro*.

Активный метаболит – ампренавир - является эффективным 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.

Ритонавир в комбинации с фосампренавиром в дозах 700 мг/100 мг 2 раза в день или 1400 мг/200 мг 1 раз в день увеличивает показатель AUC ампренавира в 2 раза и показатель  $C_{tr}$  в 4-6 раз по сравнению с назначением фосампренавира в виде монотерапии.

Назначение Телзира® в комбинации с ритонавиром в рекомендованных терапевтических дозах повышает концентрацию ампренавира в плазме по сравнению со средними величинами концентрации полумаксимального ингибирования ( $IC_{50}$ ) 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).

### *Резистентность*

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 (I54L/M, V32I+I47V 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 V32I+I47V или, реже, I84V. Каждая из четырех генетических моделей развития резистентности может сопровождаться дополнительными вторичными мутациями, в частности мутация M46I/L приводит к образованию вирусных частиц со сниженной чувствительностью к ампренавиру, некоторой перекрестной резистентностью к ритонавиру, но чувствительностью к индинавиру, саквинавиру и

нелфинавиру сохраняется. Из 55 штаммов с мутациями, вызывающими резистентность к ингибиторам протеазы *in vivo*, 55 % чувствительны к ампренавиру.

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

### **Показания к применению**

- совместно с низкой дозой ритонавира Телзир® показан для лечения взрослых, подростков и детей старше 6 лет, инфицированных вирусом иммунодефицита человека типа I (ВИЧ-1) в составе комбинированной терапии с другими антиретровирусными препаратами.

Перед назначением Телзира® у пациентов, которые уже получали ингибиторы протеазы (ИП), следует оценить индивидуальную вирусную резистентность и историю лечения.

### **Способ применения и дозы**

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

При любом режиме назначения препарат Телзир® должен применяться в составе комбинированной терапии с другими антиретровирусными препаратами. Для увеличения концентрации ампренавира необходимо сопутствующее использование низких доз ритонавира.

Не рекомендуется увеличивать дозы препаратов ритонавира и фосампренавира выше, чем рекомендованы ниже в тексте. Так как фосампренавир является предшественником ампренавира, Телзир® не должен назначаться в комбинации с другими ампреновирсодержащими препаратами.

Не рекомендуется лечение детей и подростков, ранее получавших антиретровирусную терапию, Телзиром® без сопутствующего назначения низких доз ритонавира.

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

Только для приема внутрь.

Препарат может приниматься вне зависимости от приема пищи.

Если пациент испытывает трудности с глотанием, рекомендуется применять Телзир® в виде суспензии.

#### *Взрослые и подростки*

*Пациенты, ранее не получавшие антиретровирусную терапию*

- по 1400 мг Телзира® дважды в день (без ритонавира);
- 1400 мг Телзира® однократно в комбинации с 100 мг или 200 мг ритонавира однократно;
- по 700 мг Телзира® два раза в сутки в комбинации с 100 мг ритонавира два раза в сутки

*Пациенты, ранее получавшие терапию ингибиторами протеазы*

- по 700 мг Телзира® два раза в сутки в комбинации по 100 мг ритонавира два раза в сутки.

#### *Пожилые пациенты*

Применение Телзира® у пациентов старше 65 лет не исследовалось. При назначении пожилым пациентам необходимо учитывать возможность нарушения функций печени, почек или сердца, сопутствующие заболевания, а также прием других лекарственных препаратов.

#### *Дети*

Для более тщательного подбора дозы, основанной на массе тела, у детей рекомендуется применять Телзир® в виде суспензии для приема внутрь.

Телзир® в дозе 1400 мг дважды в день можно назначать детям, ранее не получавшим терапию ингибиторами протеазы, с массой тела **более 47 кг** и сохранным рефлексом глотания.

Комбинация Телзира® в дозе 700 мг с ритонавиром в дозе 100 мг дважды в день назначается детям, ранее получавшим и не получавшим терапию ингибиторами протеазы, с массой тела **более 39 кг** и сохранным рефлексом глотания.

#### *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)*

С осторожностью, рекомендуется комбинация Телзира® в суточной дозе 1400 мг, разделенной на два приема, с ритонавиром в дозе 100 мг один раз в сутки или без ритонавира.

#### *Пациенты с нарушениями функции печени умеренной степени (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью)*

У данной когорты рекомендуется прием препарата **в виде суспензии** для приема внутрь.

С осторожностью, Телзир® в дозе по 450 мг дважды в сутки в комбинации с ритонавиром в суточной дозе 100 мг один раз в сутки или Телзир® в дозе 700 мг дважды в сутки без ритонавира.

#### *Пациенты с тяжелыми нарушениями функции печени (10 - 15 баллов по шкале Чайлд-Пью)*

У данной категории рекомендуется прием препарата **в виде суспензии** для приема внутрь.

С осторожностью, Телзир® в дозе по 300 мг дважды в сутки вместе с 100 мг ритонавира один раз в сутки или Телзир® в дозе по 350 мг дважды в сутки без ритонавира.

Перед началом терапии и во время лечения необходим периодический контроль показателей функции печени в связи с возможным повышением уровней ампренавира и ритонавира в плазме крови.

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

#### **Побочные действия**

Общий профиль безопасности фосампренавира был аналогичен у детей и взрослых. По сравнению с взрослой популяцией, у детей, принимающих фосампренавир, чаще

наблюдались рвотные реакции, особенно при приеме Телзира® без ритонавира. Чаще рвота была легкой степени тяжести, но в некоторых случаях требовала отмены препарата.

Наиболее часто встречавшимися нежелательными реакциями (более чем у 5% взрослых пациентов), выявленные в ходе контролируемых клинических исследований были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея, боль в животе), головная боль 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 (> 1/10), часто (1/100 и < 1/10), нечасто (1/1000 и < 1/100) и редко (1/10000 и < 1/1000).

Большинство нежелательных реакций, перечисленных ниже, зарегистрированы в ходе длительных клинических исследований у взрослых. В перечень включены наиболее часто встречавшиеся побочные реакции, связанные с приемом исследуемого препарата, как минимум средней степени выраженности (степень 2 или выше) и появившиеся, по крайней мере, у 1 % пациентов.

*Очень часто*

- диарея;
- гиперхолестеринемия

*Часто*

- головная боль, головокружение;
- парестезия слизистой оболочки полости рта;
- тошнота, рвота, боль в животе;
- гипертриглицеридемия;
- повышение уровня АЛТ (аланинаминотрансферазы), уровня АСТ (аспартатаминотрансферазы), липазы в крови;
- сыпь: во время лечения могут появляться эритематозные или макуло-папулёзные 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;
- утомляемость (слабость)

*Нечасто*

- ангионевротический отек;
- инфаркт миокарда;
- нефролитиаз

*Редко*

- синдром Стивенса-Джонсона

Аналогичные побочные реакции отмечались при сопутствующем назначении низких доз ритонавира.

***Постмаркетинговые данные***

*Нечасто*



- липодистрофия (перераспределение жира), включающая уменьшение перинефрального жира и подкожного жира, увеличение внутрибрюшинного и висцерального жира, гипертрофию грудных желез и скопление ретроцервикального жира (горб буйвола);
- метаболические нарушения, включая гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию, резистентность к инсулину, гипергликемию и гиперлактатемию, также фиксировались при лечении препаратами, содержащими ингибиторы протеазы;
- впервые возникший сахарный диабет, гипергликемия или обострение имеющегося сахарного диабета наблюдались у пациентов, принимающих антиретровирусные ингибиторы протеазы;
- увеличение уровня креатинфосфокиназы, миалгии, миозит, а в редких случаях – рабдомиолиз - отмечались в случае лечения ингибиторами протеазы, а также аналогами нуклеозидов;
- усиление спонтанных кровотечений у пациентов с гемофилией, принимающих антиретровирусные ингибиторы протеазы;
- синдром иммунной реактивации: у ВИЧ-инфицированных пациентов с серьезным иммунодефицитом в первые несколько недель комбинированной антиретровирусной терапии (КАРТ) может развиваться воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные условно-патогенные инфекции. Сообщается о случаях возникновения аутоиммунных нарушений (таких, как болезнь Грейва, полимиозит, синдром Джуллиана-Барра, диффузный токсический зоб) при синдроме иммунной реактивации; однако, время начала заболеваний довольно вариабельно – до нескольких месяцев от начала терапии и может сопровождаться нетипичными симптомами.

*Частота неизвестна*

- остеонекроз: отмечались случаи развития остеонекроза особенно у пациентов с общеизвестными факторами риска, в развернутой стадии ВИЧ-инфекции или длительной КАРТ.

### **Противопоказания**

- Противопоказано для детей не достигших возраста 6 лет;
- известная повышенная чувствительность к фосампренавиру, ампренавиру или любому другому компоненту препарата;
- масса тела менее 39 кг при назначении Телзира® в комбинации с ритановиром;
- масса тела менее 47 кг при назначении Телзира® без ритонавира;
- одновременное применение с субстратами цитохрома CYP3A4, имеющими узкий терапевтический диапазон, что может привести к конкурентному ингибированию метаболизма данных препаратов и привести к развитию тяжелых и/или жизнеугрожающих реакций (сердечная аритмия, гипотензия, длительная седация, подавление дыхательной функции, периферический вазоспазм). К таким препаратам относятся амиодарон, бепридил, хинидин, терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, альфузозин, пероральный мидазолам, пероральный триазолам, кветиапин, эрготамин, дигидроэрготамин, эргоновин, метилэргоновин (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»);

- одновременное применение с силденафилом при его использовании для лечения легочной артериальной гипертензии в связи с потенциальным усилением побочных действий силденафила;
- одновременное применение с симвастатином или ловастатином в связи с повышением плазменных концентраций ловастатина и симвастатина, что может привести к развитию миопатии, вплоть до рабдомиолиза;
- одновременное применение с рифампицином в связи со значительным снижением ампренавира в плазме (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»);
- совместное применение препаратов зверобоя продырявленного (настойка St. John) с Телзиром® противопоказано, в связи с понижением плазменной концентрации ампренавира и уменьшением его клинической эффективности
- при комбинации с ритонавиром противопоказано использование антиаритмических препаратов пропрафенона и флекаинида. Обратитесь к инструкции по применению ритонавира для ознакомления его взаимодействий с другими препаратами.

### Лекарственные взаимодействия

При совместном применении фосампренавира и ритонавира, профиль метаболического взаимодействия ритонавира имеет преимущественное значение, поскольку ритонавир является более мощным ингибитором CYP3A4. Перед назначением комбинации Телзира® с ритонавиром необходимо полностью ознакомиться с инструкцией по применению ритонавира. Ритонавир является ингибитором CYP2D6, но в меньшей степени, чем CYP3A4. Ритонавир является индуктором CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 и глюкуроназилтрансферазы.

Кроме того, и ампренавир (активный метаболит фосампренавира) и ритонавир преимущественно метаболизируются в печени посредством CYP3A4. Поэтому препараты, которые метаболизируются тем же путем или изменяют активность CYP3A4, могут изменять фармакокинетику ампренавира и ритонавира. Аналогичным образом фосампренавир может влиять на фармакокинетику других препаратов, метаболизм которых протекает по тому же пути.

Исследования по лекарственным взаимодействиям проводились исключительно на взрослых.

Ниже представлены данные исследований комбинации фосампренавира и ритонавира в дозе 700 мг и 100 мг соответственно, взаимодействия оценивались при продолжительности применения от 10 до 21 дня.

Препарат по терапевтической группе	Взаимодействие Средне геометрическое изменение (%) (Возможный механизм)	Рекомендации по совместному применению
<b>Антиретровирусные препараты</b> <i>Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы:</i>		
Эфавиренз 600 мг однократно в день	Нет клинически значимого взаимодействия	Коррекции дозы не требуется
Невирепин 200 г дважды в день	Нет клинически значимого взаимодействия	Коррекции дозы не требуется
Этравирин (исследование проведено на 8 пациентах)	Ампренавир AUC ↑ 69% C <sub>min</sub> ↑ 77%	Может потребоваться снижение дозы Телзира® (применение суспензии)

	$C_{max}$ ↑ 62% Этравирин $AUC$ ↔ <sup>a</sup> $C_{min}$ ↔ <sup>a</sup> $C_{max}$ ↔ <sup>a</sup> <sup>a</sup> Сравнение основано на исторических данных.	
<i>Нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы:</i>		
Абакавир Ламивудин Зидовудин Исследование проведено с применением только ампренавира.	Не ожидается клинически значимого взаимодействия	Коррекции дозы не требуется
Диданосин жевательные таблетки Нет исследований по взаимодействию	Не ожидается клинически значимого взаимодействия	Коррекции дозы не требуется
Диданосин кишечнорастворимые капсулы Нет исследований по взаимодействию	Не ожидается клинически значимого взаимодействия	Коррекции дозы не требуется
Тенофовир 300 мг однократно в день	Нет клинически значимого взаимодействия	Коррекции дозы не требуется
<i>Ингибиторы протеазы:</i> В соответствии с современными руководствами по лечению – совместное применение с ингибиторами протеазы не рекомендуется		
Лопинавир/ритонавир 400мг/100мг дважды в день	Лопинавир: $C_{max}$ ↑ 30% $AUC$ ↑ 37% $C_{min}$ ↑ 52% Ампренавир: $C_{max}$ ↓ 58% $AUC$ ↓ 63% $C_{min}$ ↓ 65% Лопинавир: $C_{max}$ ↔* $AUC$ ↔* $C_{min}$ ↔* * по сравнению с лопинавир / ритонавир 400мг/100мг дважды в день	Совместное применение не рекомендуется
Лопинавир/ритонавир 533мг/133мг дважды в день  (Телзир® 1400 мг дважды в день)	Ампренавир: $C_{max}$ ↓ 13%* $AUC$ ↓ 26%* $C_{min}$ ↓ 42%* * по сравнению с фосампренавир/ритонавир 700мг/100мг дважды в день	Совместное применение не рекомендуется
Индинавир Саквинавир Нелфинавир Нет исследований по взаимодействию		Нет рекомендаций по дозированию
Атазанавир	Атазанавир:	Коррекции дозы не

300 мг однократно в день	$C_{max}$ ↓ 24%* AUC ↓ 22%* $C_{min}$ ↔* * по сравнению с атазанавир/ритонавир 300мг/100мг однократно в день Ампренавир $C_{max}$ ↔ AUC ↔ $C_{min}$ ↔	требуется
<b>Ингибиторы интегразы</b>		
Ралтегравир 400 мг дважды в день	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%)	Совместное применение не рекомендуется
<b>Антагонисты CCR5-рецепторов:</b>		
Маравирок 300 мг дважды в день	Маравирок AUC <sub>12</sub> ↑ 2.49 $C_{max}$ ↑ 1.52 C <sub>12</sub> ↑ 4.74 Ампренавир: AUC <sub>12</sub> ↓ 0.65 $C_{max}$ ↓ 0.66 C <sub>12</sub> ↓ 0.64 Ритонавир AUC <sub>12</sub> ↓ 0.66 $C_{max}$ ↓ 0.61 C <sub>12</sub> ↔ 0.86	Совместное применение не рекомендуется
<b>Препараты для лечения гепатита С</b>		
Телапревир (данные фармакокинетики телапревира из инструкции)	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) Механизм не известен.	Совместное применение не рекомендуется
Боцепревир	Не изучен. Предполагается, что одновременное назначение с фосампренавиром/ритонави- ром может привести к снижению терапевтических концентраций фосампрена- вира и боцепревира.	Совместное применение не рекомендуется
<b>Антиаритмические препараты</b>		

Амиодарон Бепридил Хинидин Флекаинид Пропафенон	Амиодарон ↑ ожидается Бепридил ↑ ожидается Хинидин ↑ ожидается (CYP3A4 ингибирование фосампренавиром/ритонавиром)  Флекаинид ↑ ожидается Пропафенон ↑ ожидается (CYP2D6 ингибирование ритонавиром)	Противопоказаны! (см.раздел <i>Противопоказания</i> )
<b>Производные эрготамина</b>		
Дигидроэрготамин Эрготамин Эргоновин Метилэргоновин	Дигидроэрготамин ↑ ождается Эрготамин ↑ ожидается Эргоновин ↑ ожидается Метилэргоновин ↑ ожидается (CYP3A4 ингибирование фосампренавиром/ритонавиром)	Противопоказаны! (см.раздел <i>Противопоказания</i> )
<b>Средства, стимулирующие моторику ЖКТ</b>		
Цизаприд	Цизаприд ↑ ожидается (CYP3A4 ингибирование фосампренавиром/ритонавиром)	Противопоказан! (см.раздел <i>Противопоказания</i> )
<b>Антигистаминные средства</b>		
Астемизол Терфенадин	Астемизол ↑ ожидается Терфенадин ↑ ожидается (CYP3A4 ингибирование фосампренавиром/ритонавиром)	Противопоказаны! (см.раздел <i>Противопоказания</i> )
<b>Нейролептики</b>		
Пимозид		Противопоказан! (см.раздел <i>Противопоказания</i> )
<b>Антипсихотические средства</b>		
Кветиапин	Кветиапин ↑ ожидается (CYP3A4 ингибирование Телзиром)	Противопоказан! (см.раздел <i>Противопоказания</i> )
<b>Антибиотики</b>		
Кларитромицин Исследования взаимодействия не проводились	Кларитромицин умеренное ↑ ождается (CYP3A4 ингибирование)	Применять с осторожностью
Эритромицин Исследования взаимодействия не проводились	Эритромицин ↑ ожидается (CYP3A4 ингибирование Телзиром)	Применять с осторожностью
<b>Противотуберкулезные средства</b>		
Рифабутин 150 мг ежедневно	Рифабутин C <sub>max</sub> ↓ 14% Рифабутин AUC <sub>(0-48)</sub> ↔* 25-О-дезацетилрифабутин: C <sub>max</sub> ↑ в 6 раз* 25-О-дезацетилрифабутин: AUC <sub>(0-48)</sub> ↑ в 11 раз*	Увеличение 25-О- дезацетилрифабутина (активного метаболита) может привести к увеличения числа побочных реакций,

	*по сравнению с рифабутином 300 мг однократно в день  (смешанное CYP3A4 ингибирование)	особенно увеитов. Рекомендуется снижение стандартной дозы рифабутина на 75% (т.е. до 150 мг в день). Может потребоваться дальнейшее снижение дозы.
Рифампицин 600 мг однократно в день  Ампренавир без ритонавира  Исследования взаимодействия не проводились	Ампренавир AUC ↓ 82 % значительное ↓ терапевтического эффекта  (CYP3A4 индукция рифампицином)	Противопоказан!  Снижение уровня ампренавира может привести к неэффективности и развитию резистентности. При повышении доз других ингибиторов протеазы в комбинации с ритонавиром приводило к высокой частоте поражений печени

### Противогрибковые средства

Кетоконазол	Кетоконазол C <sub>max</sub> ↑ 25% AUC ↑ в 2,69 раза Ампренавир C <sub>max</sub> ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔	Высокие дозы (>200мг/день) кетоконазола или итраконазола не рекомендуются
Итраконазол	Итраконазол ↑ ожидается (CYP3A4 ингибирование фосампренавиром/ритонавиром)	

### Антациды, ингибиторы протонной помпы, антагонисты H<sub>2</sub> гистаминовых рецепторов

Однократная доза 30 мл суспензии антацида (эквивалентно 3,6 г алюминия гидроксида и 1,8 г магния гидроксида)  Телзир 1400 мг однократная доза	Ампренавир C <sub>max</sub> ↓ 35 % AUC ↓ 18 %	Коррекции дозы не требуется
Ранитидин 300 мг однократная доза  Телзир 1400 мг однократная доза	Ампренавир C <sub>max</sub> ↓ 51% AUC ↓ 30 % C <sub>min</sub> (C <sub>12</sub> ) ↔	Коррекции дозы не требуется
Эзомепразол 20мг однократно в день	Ампренавир C <sub>max</sub> ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub> (C <sub>12</sub> ) ↔ (повышается pH желудка)	Коррекции дозы не требуется

<b>Противосудорожные средства</b>		
Фенитоин 300 мг однократно в день	Фенитоин $C_{\max}$ ↓ 20% AUC ↓ 22 % $C_{\min}$ ↓ 29 % (умеренная индукция CYP3A4 фосампренавиром/ритонавиром)  Ампренавир $C_{\max}$ ↔ AUC ↑ 20 % $C_{\min}$ ↑ 19 %	Рекомендуется мониторинг уровня плазменной концентрации и корректировка дозы фенитоина
Фенобарбитал, а карбамазепин  Исследования взаимодействия не проводились	Ампренавир ↓ ожидается (умеренная индукция CYP3A4)	Применять с осторожностью
Лидокаин (парентеральное применение)  Исследования взаимодействия не проводились	Лидокаин ↑ ожидается (ингибирование CYP3A4 фосампренавиром/ритонавиром)	Совместное применение не рекомендуется
Галофантрин  Исследования взаимодействия не проводились	Галофантрин ↑ ожидается (ингибирование CYP3A4 фосампренавиром/ритонавиром)	Совместное применение не рекомендуется
<b>Ингибиторы PDE5</b>		
Силденафил Варденафил Тадалафил  Исследования взаимодействия не проводились	Ингибитор PDE5 ↑ ождается (ингибирование CYP3A4 фосампренавиром/ритонавиром)	Совместное применение не рекомендуется в связи с потенциальным усилением побочных эффектов ингибиторов PDE5, включая артериальную гипотензию, нарушения зрения и приапизм.
<b>Ингаляционные и интраназальные стероиды</b>		
Флутиказона пропионат 50 мкг интраназально 4 раза в день в течение 7 дней  (Ритонавир 100 мг капсулы дважды в день в течение 7 дней)	Флутиказона пропионат: ↑  Уровень кортизола: ↓ 86 %  Влияние высоких доз флутиказона пропионата при системном применении на плазменный уровень ритонавира неизвестно.  Более выраженный эффект при ингаляционном введении флутиказона пропионата. (ингибирование CYP3A4 фосампренавиром/ритонавиром)	Совместное применение не рекомендуется, если потенциальная польза не превышает возможные риски. Может рассматриваться снижение дозы кортикостероида под тщательным мониторингом местных и системных эффектов, или перевод на другой кортикостероид (не субстрат CYP3A4) – бекламетазон.

<b>Антагонисты альфа1-адренорецепторов</b>		
Алфузозин	Потенциальное повышение концентрации алфузозина может привести к развитию гипотензии. (ингибирование CYP3A4 фосампренавиром/ритонавиром)	Противопоказан!
<b>Растительные препараты</b>		
Настойка зверобоя продырявленного «St.John» ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Ампренавир ↓ ожидается (индукция CYP3A4 настойкой St.John)	Препараты зверобоя не следует применять одновременно с терапией Телзиром®. Индуцирующий эффект зверобоя может сохраняться на протяжении 2 недель после его отмены.
<b>Ингибиторы гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктаза):</b>		
Ловастатин Симвастатин  Исследования взаимодействия не проводились	Ловастатин ↑ ожидается Симвастатин ↑ ожидается (ингибирование CYP3A4 фосампренавиром/ритонавиром)	Противопоказаны!
Аторвастатин 10 мг однократно в день в течение 4 дней	Аторвастатин C <sub>max</sub> ↑ 184% AUC ↑ 153 % C <sub>min</sub> ↑ 73 %  Ампренавир C <sub>max</sub> ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔ (ингибирование CYP3A4 фосампренавиром/ритонавиром)	Дозы аторвастатина, превышающие 20 мг/день, должны приниматься под тщательным наблюдением токсичности аторвастатина
<b>Иммунодепрессанты</b>		
Циклоспорин Рапамицин Такролимус  Исследования взаимодействия не проводились	Циклоспорин ↑ ожидается Рапамицин ↑ ожидается Такролимус ↑ ожидается (ингибирование CYP3A4 фосампренавиром/ритонавиром)	Рекомендуется регулярный мониторинг терапевтических концентраций иммунодепрессантов до достижения стабилизации
<b>Бензодиазепины</b>		
Мидазолам  Исследования взаимодействия не проводились	Мидазолам ↑ ожидается (в 3-4 раза при парентеральном введении мидазолама) (ингибирование CYP3A4 фосампренавиром/ритонавиром)	Совместное применение Телзира с пероральным мидазоламом не рекомендуется. Совместное применение Телзира с парентеральным мидазоламом разрешается только в условиях палаты интенсивной терапии для



		обеспечения тщательного клинического мониторинга и оказания неотложной помощи в случае развития угнетения дыхания или длительной седации. Требуется корректировка дозы мидазолама, особенно в случае применения более, чем однократной дозы.
<b>Трициклические антидепрессанты</b>		
Дезипрамин Нортриптилин  Исследования взаимодействия не проводились	Трициклические антидепрессанты ↑ ожидается (умеренное ингибирование CYP2D6 ритонавиром)	Рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов антидепрессантов
<b>Опиоиды</b>		
Метадон ≤ 200 мг однократно в день	(-R) метадон C <sub>max</sub> ↓ 21% AUC ↓ 18%  (CYP индукция фосампренавиром/ритонавиром)	Снижение (-R) – активного энантиомера метадона – не является клинически значимым. В качестве меры предосторожности рекомендуется наблюдение за пациентами в связи с возможностью развития абстинентного синдрома.
<b>Пероральные антикоагулянты</b>		
Варфарин и другие антикоагулянты  Исследования взаимодействия не проводились	Возможно ↓ или ↑ антитромботического эффекта (индукция и/или ингибирование CYP2C9 ритонавиром)	Необходимо следить за международным нормализованным отношением (МНО)
<b>Пероральные контрацептивы</b>		
Этинилэстрадиол 0,035/норэтистерон 0,5 мг однократно в день	Этинилэстрадиол C <sub>max</sub> ↓ 28% AUC ↓ 37%  Норэтистерон C <sub>max</sub> ↓ 38% AUC ↓ 34% C <sub>min</sub> ↓ 26 % (индукция CYP3A4 фосампренавиром/ритонавиром)  Ампренавир: C <sub>max</sub> ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔	Женщинам детородного возраста рекомендуются другие, негормональные методы контрацепции

	Ритонавир: C <sub>max</sub> ↑ 63 % AUC ↑ 45% У некоторых субъектов описаны случаи клинически значимого повышения уровней печеночных трансаминаз	
<b>Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина</b>		
Пароксетин 20 мг однократно в день	Пароксетин C <sub>max</sub> ↓ 51% AUC ↓ 55%  Ампренавир: C <sub>max</sub> ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub> ↔  Механизм неизвестен.	Рекомендуется титрование дозы пароксетина на основе оценки клинического эффекта антидепрессанта. У пациентов, получающих пароксетин, при начале терапии Телзиром, рекомендуется мониторинг эффекта антидепрессанта.

### Особые указания

Пациента следует проинформировать, что комбинированная терапия Телзиром<sup>®</sup> и ритонавиром, а также какая-либо другая антиретровирусная терапия не приводят к полной реконвалесцентности от ВИЧ.

На фоне терапии могут развиваться оппортунистические инфекции или другие осложнения ВИЧ-инфекции.

Современная антиретровирусная терапия, включая фосампренавир, не предотвращает передачу ВИЧ другим людям посредством сексуальных контактов или через кровь, в связи, с чем необходимо принимать соответствующие меры безопасности во избежание передачи вируса.

Телзир<sup>®</sup> содержит сульфонамидные компоненты. Наличие потенциальной перекрестной чувствительности между фосампренавиром и препаратами класса сульфонамидов не установлено. Не было выявлено увеличения аллергических высыпаний у пациентов с известной реакцией гиперчувствительности к сульфонамидам по сравнению с пациентами без гиперчувствительности. Тем не менее, Телзир<sup>®</sup> должен применяться с осторожностью у пациентов с гиперчувствительностью к сульфонамидным препаратам.

Пациент должен строго придерживаться всех рекомендаций, касающихся режима дозирования препарата.

Не рекомендуется применять Телзир<sup>®</sup> в качестве начальной терапии, желательно использовать препарат у пациентов, уже имеющих опыт применения антиретровирусных средств.

#### *Применение в педиатрии*

Фармакокинетика, эффективность и безопасность у детей младше 4 недель не изучались.

Для более точного дозирования препарата в педиатрии рекомендуется применять препарат Телзир<sup>®</sup> в виде суспензии. Таблетированная форма препарата разрешается к

применению у детей с сохраненным рефлексом глотания и массой тела свыше 39 кг при назначении Телзира® в комбинации с ритановиром и свыше 47 кг – при назначении Телзира® без ритонавира.

#### *Нарушение функции печени/почек*

У пациентов с печеночной недостаточностью любой степени тяжести применение Телзира® должно осуществляться с осторожностью. У пациентов, перенесших гепатит В или С, у пациентов с заболеваниями печени 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.

#### *Взаимодействие с другими препаратами*

Телзир® не должен назначаться с препаратами, являющимися субстратами CYP3A4 и имеющими узкое терапевтическое действие с конкурентным механизмом действия, а также с препаратами, которые могут вызвать серьезные и/или потенциально угрожающие жизни реакции.

Не рекомендуется совместное применение с галофарином, что может привести к развитию угрожающей жизни аритмии.

Не рекомендуется назначать Телзир® с ралтегравиром в связи с возможным снижением концентрации обоих препаратов.

Не рекомендуется совместное применение комбинации Телзир®/ритонавир с теллапревиром в связи с возможным снижением концентраций ампренавира и теллапревира.

Применение Телзира® с препаратами для лечения эректильной дисфункции (силденафил, тадалафил, варденафил и т.д.) не рекомендуется, так как возможно увеличение концентрации последних в плазме крови, что может привести к развитию гипотонии, обморочных состояний, визуальных расстройств и приапизму. Применение силденафила для лечения легочной артериальной гипертензии в сочетании с Телзиром® противопоказано.

Совместное применение рифабутина и ампренавира приводит к увеличению концентрации рифабутина в плазме на 200%. Рекомендуется снижение дозы рифабутина как минимум на 50% при назначении с Телзиром® и на 75% - при его назначении с комбинацией Телзиром®/ритонавир с возможным дальнейшим снижением дозы и тщательным контролем со стороны врача.

Нет данных по совместному применению Телзира® с эстрогеном и/или прогестероном, применяемых в качестве заместительной терапии; эффективность и безопасность данной терапии не установлены.

В связи с возможностью увеличения активности печеночных трансфераз, при использовании оральных контрацептивов женщинам детородного возраста рекомендуется применять другие методы для защиты от нежелательной беременности.

Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении Телзира® с противосудорожными препаратами (карбомазепин, фенобарбитал), так как возможно снижение эффективности Телзира®.

Необходим тщательный контроль при совместном назначении Телзира® и иммунодепрессантов (циклоспорин, такролимус, рапамицин).

Необходимо контролировать уровень концентрации трициклических антидепрессантов при их применении с Телзиром®.

При совместном применении Телзира® и варфарина необходимо контролировать показатель международного нормализованного отношения (INR).

Не рекомендуется применение Телзира® в комбинации с делавердином в связи со значительным снижением концентрации делавердина.

Не рекомендуется совместное назначение Телзира®/ритонавира в комбинации с боцепревиром, так как возможно снижение концентрации ингибиторов протеаз или самого боцепревира.

Совместное применение ритонавира и флутиказана и глюкокортикостероидов, метаболизирующихся изоферментом CYP 3A4, не рекомендуется, если потенциальная польза не превышает возможные риски, включая синдром Кушинга и угнетение функции надпочечников.

С осторожностью применяют Телзир® и бепридил в связи с возможным развитием угрожающей жизни аритмии.

Серьезные и угрожающие жизни реакции могут развиваться между ампренавиром и амиодароном, лидокаином (системно), трициклическими антидепрессантами, квинидином и варфарином, что требует постоянного мониторинга концентрации этих препаратов в плазме крови.

В связи с возможностью развития миопатии, включая рабдомиолиз, не рекомендуется применение Телзира® в комбинации с ловастатином и симвастатином. Следует соблюдать осторожность при совместном назначении с аторвастатином, когда следует рассмотреть возможность снижения дозы аторвастатина при необходимости комбинированной терапии.

Не рекомендуется совместное применение Телзира® в комбинации с препаратами, содержащими экстракт *Зверобоя продырявленного*.

Повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), миалгия, миозит и, редко, рабдомиолиз отмечались у пациентов принимавших ингибиторы протеазы ВИЧ, в частности, в комбинации с нуклеозидными аналогами.

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

#### *Сыпь / кожные реакции*

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). Взаимосвязь между случаями кровотечений и проводимой терапией не установлена.

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. Были зарегистрированы случаи развития кетоацидоза. Рекомендуется контроль уровня гликемии перед началом терапии Телзиром®, а также периодический мониторинг во время лечения.

#### *Перераспределение подкожно-жировой клетчатки*

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 дорсо-цервикальной области («горб буйвола»).

#### *Повышение содержания липидов*

Лечение Телзиром® 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 Телзиром®. Лечение дислипидемии должно проводиться на основании клинических проявлений.

#### *Гемолитическая анемия*

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

#### *Синдром иммунологической реактивности*

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом в первое время после начала комбинированной антиретровирусной терапии (КАРТ) 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. Аутоиммунные нарушения (полимиозит, синдром Джуллиана-Барра, диффузный токсический зоб) также встречались при приеме препарата Телзир<sup>®</sup>, тем не менее, время приступов заболеваний довольно вариабельно и может наступить через много месяцев после начала терапии Телзиром<sup>®</sup>.

#### *Остеонекроз*

В редких случаях наблюдались случаи развития остеонекроза. Данная патология расценивается как мультифакторная (применение кортикостероидов, злоупотребление алкоголем, тяжелая степень иммуносупрессии, повышенная масса тела) и чаще возникает у пациентов в развернутой стадии ВИЧ-инфекции и/или длительной КАРТ. Пациенты должны обращать внимание на развитие таких симптомов как боли в области нижней челюсти, тугоподвижность сустава и своевременно информировать о них лечащего врача.

#### *Фертильность*

В доклинических исследованиях не выявлено влияния на способность к зачатию и качественный состав спермы.

#### *Беременность*

Телзир<sup>®</sup> применяется при беременности только в случае, если потенциальная польза превышает возможные риски.

#### *Лактация*

В связи с проникновением ВИЧ в грудное молоко, грудное кормление ВИЧ-инфицированным женщинам не рекомендуется во избежание передачи вируса. Если альтернативное вскармливание невозможно, необходимо обратиться к местным рекомендациям по грудному вскармливанию на фоне лечения антиретровирусными препаратами. Ожидается, что ампренавир проникает в грудное молоко, хотя клинических исследований не проводилось.

#### *Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

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

### **Передозировка**

*Симптомы:* усиление побочных эффектов препарата.

*Лечение:* не существует известного антидота для препарата Телзир<sup>®</sup>. Также неизвестно, возможно ли путем гемодиализа и перитонеального диализа вывести из организма ампренавир. В случае передозировки пациент должен наблюдаться на наличие признаков интоксикации и получать стандартную поддерживающую терапию при необходимости.

### **Форма выпуска и упаковка**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 700 мг. По 60 таблеток помещают во флакон из пропилена высокой плотности белого цвета с запечатанным горлышком,

укупоренный навинчивающейся крышкой с устройством против вскрытия флакона детьми. На крышку нанесена схема вскрытия флакона.

По 1 флакону вместе инструкцией по применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

### **Срок хранения**

3 года

Не применять по истечении срока годности.

### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

### **Производитель**

Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лимитед. Глаксо Вэлком Оперэйшенс, Великобритания  
(Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ)

### **Упаковщик**

Глаксо Вэлком С.А., Испания  
(Avenida Extremadura 3, 09400, Aranda de Duero, Burgos)

### **Владелец регистрационного удостоверения**

ViiV Healthcare UK Limited, Великобритания  
(980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS)

*Телзир является зарегистрированным товарным знаком группы компаний «ГлаксоСмитКляйн»*

***Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара), ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства***

Представительство «ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд» в Казахстане

050059, г. Алматы, ул. Фурманова, 273

Номер телефона: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96

Номер факса: +7 727 258 28 90

Адрес электронной почты: [kaz.med@gsk.com](mailto:kaz.med@gsk.com)

Утвержденную инструкцию по медицинскому применению смотрите также на сайте [www.dari.kz](http://www.dari.kz)