

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя Комитета  
контроля медицинской и  
фармацевтической деятельности  
Министерства здравоохранения и  
социального развития  
Республики Казахстан  
от «3» мая 2017 г.  
№ N008049

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

**Торговое название**

Телзир®

**Международное непатентованное название**

Фосампренавир

**Лекарственная форма**

Суспензия для приема внутрь, 50 мг/мл, 225 мл

**Состав**

1 мл суспензии содержит

*активное вещество* - фосампренавир кальция 61,0 мг (соответствует 50 мг фосампренавира)

*вспомогательные вещества*: пропиленгликоль, гипромеллоза 4000 cps, сукралоза, метилпарагидроксибензоат (E218), пропилпарагидроксибензоат (E216), полисорбат 80, кальция хлорид дигидрат, ароматизатор виноградный искусственный № 998, ароматизатор мятный натуральный № 104, вода очищенная.

**Описание**

Суспензия от белого до беловатого цвета с характерным запахом винограда и мяты

**Фармакотерапевтическая группа**

Противовирусные препараты прямого действия. Ингибиторы протеазы ВИЧ. 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 ( $C_{t, ss}$ ) - 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 в виде суспензии вместе с пищей, богатой жирами, снижает AUC ампренавира на 28 % и значение  $C_{max}$  - на 46 %, в связи с чем взрослым необходимо принимать суспензию натощак. Детям, новорожденным и подросткам суспензию можно назначать вместе с пищей.

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 ритонавира изучалась в трех клинических исследованиях, включая 212 ВИЧ-инфицированных детей. 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 взрослых 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.

При назначении фосампренавира в дозе 700 мг и ритонавира 100 мг один раз в сутки определялось снижение значения средней концентрации ампренавира в плазме на 24%, значения концентрации общего ампренавира – на 65%, а концентрации несвязанного ампренавира – приблизительно на 42% по сравнению со значениями у пациентов с нормальной функцией печени, получающих стандартную схему терапии: Телзир® 700 мг и ритонавир 100 мг 2 раза в сутки. У таких пациентов рекомендуется применять препарат в виде суспензии для приема внутрь.

У пациентов с выраженной печеночной недостаточностью (10-13баллов по Чайлд-Пью) рекомендуется применять 300 мг фосампренавира 2 раза в день в комбинации с

ритонавиром 100 мг 1 раз в день. При данной форме дозирования концентрация ампренавира в плазме  $C_{max}$  снижается на 19 %, значение  $AUC_{(0-\tau)}$  - на 23% и значение  $C_t$  - на 38%, но аналогичны значениям несвязанного ампренавира в плазме  $C_t$ , полученными у пациентов с нормальной функцией печени, получающих фосампренавир с ритонавиром по стандартной схеме - 700 мг/100 мг 2 раза в день. Несмотря на сокращение частоты приёма ритонавира, пациенты с выраженной печеночной недостаточностью имели максимальную концентрацию ритонавира ( $C_{max}$ ) выше на 64%, среднюю концентрацию ритонавира - на 40% и  $C_t$  ритонавира - на 38% выше по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени, получающих фосампренавир с ритонавиром по стандартной схеме - 700 мг/100 мг 2 раза в день. У данных пациентов 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  $C_t$ ,  $ssv$  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 чувствительность 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 ампренавиром и ингибиторами обратной транскриптазы представляется маловероятным, поскольку эти препараты действуют на разные ферменты ВИЧ. Телзир® не следует рекомендовать в качестве монотерапии по причине быстрого появления резистентных вирусов.

### **Показания к применению**

Препарат Телзир® в комбинации с низкой дозой ритонавира показан для лечения взрослых, подростков и детей в возрасте 6 лет и старше с инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека 1 типа (ВИЧ-1), в комбинации с другими антиретровирусными средствами.

У взрослых пациентов, имеющих умеренный опыт в отношении антиретровирусной терапии, при применении препарата Телзир® в комбинации с низкой дозой ритонавира не была показана такая же эффективность, как при лечении комбинацией лопинавира и ритонавира. Не проводили сравнительных исследований с участием детей или подростков.

Применение препарата Телзир® в комбинации с низкой дозой ритонавира недостаточно изучено у пациентов, ранее получавших интенсивную терапию.

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® принимается только с низкой дозой ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя ампренавира и в комбинации с другими антиретровирусными средствами. Перед началом терапии препаратом Телзир® необходимо ознакомиться с краткой характеристикой лекарственного препарата для ритонавира.

Терапию должен начинать врач, имеющий опыт лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией. Фосампренавир является пролекарством ампренавира, и его нельзя применять одновременно с другими лекарственными препаратами, содержащими ампренавир.

Для всех пациентов необходимо особо подчеркнуть важность соблюдения полного рекомендованного режима дозирования.

Следует соблюдать осторожность, если рекомендованная доза фосампренавира с ритонавиром превышает значения, указанные ниже (см. раздел «Особые указания»).

Суспензия препарата Телзир® предназначена для приема внутрь.

Необходимо интенсивно встряхивать флакон в течение 20 секунд перед отбором первой дозы и в течение 5 секунд перед отбором каждой последующей дозы.

Препарат Телзир® также выпускается в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 700 мг.

#### Взрослые

Взрослым суспензию для приема внутрь следует принимать без пищи и натошак.

Ниже в таблице представлены рекомендации по дозированию у взрослых.

#### Дети (старше 6 лет)

Детям суспензию для приема внутрь следует принимать во время еды для повышения вкусовой привлекательности и под контролем взрослых.

Суспензия для приема внутрь Телзир® является рекомендованной лекарственной формой для наиболее точного подбора дозы на основании массы тела у детей.

Ниже в таблице представлены рекомендации по дозированию у детей.

Для детей с массой тела менее 25 кг невозможно дать рекомендации по дозированию.

#### Дети младше 6 лет

Препарат Телзир® с ритонавиром не рекомендуется применять у детей младше 6 лет, поскольку данные по фармакокинетике, безопасности и противовирусному ответу являются недостаточными.

### **Рекомендации по дозированию препарата Телзир® с ритонавиром**

Возраст	Масса тела	Доза препарата Телзир (дважды в сутки)	Доза ритонавира (дважды в сутки)
Взрослые (≥ 18 лет)		Таблетки или суспензия для приема внутрь 700 мг (1 таблетка или 14 мл суспензии)  Суспензию для приема внутрь следует принимать <b>без</b> пищи	Капсулы или раствор 100 мг
6–17 лет	≥ 39 кг	Таблетки или суспензия для приема внутрь 700 мг (1 таблетка или 14 мл суспензии)  Суспензию для приема внутрь следует принимать <b>во время</b> еды	Капсулы или раствор 100 мг
	33–38 кг	Суспензия для приема внутрь 18 мг/кг (0,36 мл/кг); не более 700 мг или 14 мл  Суспензию для приема внутрь следует принимать <b>во время</b> еды	Капсулы или раствор 100 мг
	25–32 кг	Суспензия для приема внутрь 18 мг/кг (0,36 мл/кг)  Суспензию для приема внутрь следует принимать <b>во время</b> еды	Раствор 3 мг/кг
	< 25 кг	Рекомендации по дозированию отсутствуют	
< 6 лет		Не рекомендуется	

### Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Фармакокинетика фосампренавира не изучалась в данной группе пациентов. Следовательно, для данной группы пациентов невозможно дать рекомендации.

### Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек не требуется коррекция дозы (см. раздел «Фармакокинетика»).

### Пациенты с нарушением функции печени

Для взрослых пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью) рекомендованная доза составляет 700 мг фосампренавира два раза в сутки и 100 мг ритонавира **один раз** в сутки.

Для взрослых пациентов с нарушением функции печени умеренной степени тяжести (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) рекомендованная доза составляет 450 мг фосампренавира (т.е. 9 мл суспензии для приема внутрь Телзир®) два раза в сутки и 100 мг ритонавира **один раз** в сутки. Данную скорректированную дозу не оценивали в клиническом исследовании, и она была получена методом экстраполяции (см. раздел «Фармакокинетика»).

Для взрослых пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (10–15 баллов по шкале Чайлд-Пью): фосампренавир следует применять с осторожностью в сниженной дозе: 300 мг фосампренавира два раза в сутки и 100 мг ритонавира **один раз** в сутки.

В целом в зависимости от индивидуальных особенностей у некоторых взрослых пациентов с нарушением функции печени даже при такой коррекции дозы концентрация ампренавира и/или ритонавира в плазме крови может быть выше или ниже ожидаемой по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени (см. раздел «Фармакокинетика»), поэтому необходимо тщательно контролировать безопасность и вирусологический ответ.

В данной группе пациентов суспензию для приема внутрь следует принимать без пищи и натошак.

Отсутствуют рекомендации по дозированию для детей и подростков с нарушением функции печени, поскольку в данных возрастных группах исследований не проводили.

### **Инструкция по правильному применению суспензии для приема внутрь**

Необходимо встряхнуть флакон перед употреблением.

Только для приема внутрь!

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

1. Тщательно встряхните флакон перед использованием
2. Удалите крышку с флакона
3. Установите адаптер на горлышко флакона, крепко удерживая флакон
4. Плотно вставьте шприц в адаптер
5. Переверните флакон
6. При помощи поршня шприца отмерьте нужный объем суспензии
7. Поставьте флакон на дно и удалите шприц из адаптера
8. Примите препарат, помещая носик шприца в ротовую полость около внутренней поверхности щеки



Медленно нажмите на поршень, оставляя время для проглатывания суспензии. Чтобы не подавиться, не следует впрыскивать суспензию интенсивно в горло.

9. Повторите дозу, если необходимо

10. Закройте флакон крышкой

11. После использования шприц не следует оставлять во флаконе, его необходимо тщательно промыть водой

### **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 трех крупных 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, диарея, боль в животе
- гипертриглицеридемия
- повышение уровня АЛТ (аланинаминотрансферазы), уровня АСТ (аспартатаминотрансферазы), липазы в крови

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

- 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**

- известная повышенная чувствительность к фосампренавиру, ампренавиру или любому другому компоненту препарата
- дети, рожденные на сроке гестации ранее 38 недель, Телзир® не назначается до достижения оптимальной массы тела, характерной для доношенных младенцев в возрасте 1 месяц
- детский возраст до 28 дней жизни

- одновременное применение с субстратами цитохрома СYP3A4, 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, триазолам, мидазолам, 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 паритапревира и фосампренавира/ритонавира по причине ожидаемого увеличения экспозиции паритапревира и отсутствия клинических данных по оценке степени данного увеличения
- 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)c Телзиром<sup>®</sup> 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 СYP3A4. Перед назначением комбинации Телзира<sup>®</sup> с ритонавиром необходимо полностью ознакомиться с инструкцией по применению ритонавира. Ритонавир является ингибитором СYP2D6, но в меньшей степени, чем СYP3A4. Ритонавир является индуктором СYP3A4, СYP1A2, СYP2C9 и глюкуроназилтрансферазы.**

Кроме того, и ампренавир (активный метаболит фосампренавира), и ритонавир преимущественно метаболизируются в печени посредством СYP3A4. Поэтому препараты, которые метаболизируются тем же путем или изменяют активность СYP3A4, 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
Невирарпин 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% C <sub>max</sub> ↑ 62% Этравирин AUC ↔ <sup>a</sup> C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup> <sup>a</sup> Сравнение основано на исторических данных.	Может потребоваться снижение дозы Телзира® (применение суспензии)
<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 <sub>max</sub> ↑ 30% AUC ↑ 37% C <sub>min</sub> ↑ 52% Ампренавир: C <sub>max</sub> ↓ 58% AUC ↓ 63% C <sub>min</sub> ↓ 65% Лопинавир: C <sub>max</sub> ↔*	Совместное применение не рекомендуется

	AUC↔* C <sub>min</sub> ↔* * по сравнению с лопинавир / ритонавир 400мг/100мг дважды в день	
Лопинавир/ритонавир 533мг/133мг дважды в день  (Телзир® 1400 мг дважды в день)	Ампренавир: C <sub>max</sub> ↓ 13%* AUC↓ 26%* C <sub>min</sub> ↓ 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 300 мг однократно в день	Атазанавир: C <sub>max</sub> ↓ 24%* AUC↓ 22%* C <sub>min</sub> ↔* * по сравнению с атазанавир/ритонавир 300мг/100мг однократно в день Ампренавир C <sub>max</sub> ↔ AUC↔ C <sub>min</sub> ↔	Коррекции дозы не требуется
<b>Ингибиторы интегразы</b>		
Ралтегравир 400 мг дважды в день	Ампренавир: C <sub>max</sub> ↓ 25% (-41%; -4%) AUC ↓ 25% (-42%; -3%) C <sub>min</sub> ↓ 33% (-50%; -10%) Ралтегравир: C <sub>max</sub> ↓ 56% (-70%; -34%) AUC ↓ 54% (-66%; -37%) C <sub>min</sub> ↓ 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 <sub>max</sub> ↑ 1.52 C <sub>12</sub> ↑ 4.74 Ампренавир: AUC <sub>12</sub> ↓ 0.65 C <sub>max</sub> ↓ 0.66 C <sub>12</sub> ↓ 0.64 Ритонавир AUC <sub>12</sub> ↓ 0.66 C <sub>max</sub> ↓ 0.61 C <sub>12</sub> ↔ 0.86	Совместное применение не рекомендуется

<b>Препараты для лечения гепатита С</b>		
Телапревир (данные фармакокинетики теллапревира из инструкции)	Ампренавир ↓ AUC 0.53 (0.49-0.58) C <sub>max</sub> 0.65(0.59-0.70) C <sub>min</sub> 0.44 (0.40-0.50) Телапревир ↓ AUC 0.68 (0.63-0.72) C <sub>max</sub> 0.67 (0.63-0.71) C <sub>min</sub> 0.70 (0.64-0.77) Механизм не извесен.	Совместное применение не рекомендуется
Боцепревир	Не изучен. Предполагается, что одновременное назначение с фосампренавиром/ритонавиром может привести к снижению терапевтических концентраций фосампренавира и боцепревира.	Совместное применение не рекомендуется
Симепревир Даклатасвир	Не изучалось. Результаты исследований с применением других ингибиторов протеазы ВИЧ и симепревира или даклатасвира указывают то, что одновременное применение фосампренавира/ритонавира, вероятно, приведет к увеличению экспозиции симепревира или даклатасвира в плазме крови по причине ингибирования изофермента CYP3A4.	Совместное применение не рекомендуется.
Паритапревир (комбинированная лекарственная форма с ритонавиром и омбитасвиром и применяемая одновременно с дасабувиром)	Не изучалось. Результаты исследований с применением других ингибиторов протеазы ВИЧ и паритапревира/ритонавира/омбитасвира +/- дасабувир указывают то, что одновременное применение фосампренавира/ритонавира и паритапревира/ритонавира/омбитасвира +/- дасабувир, вероятно, приведет к увеличению экспозиции паритапревира в плазме крови по причине ингибирования изофермента CYP3A4 и более высокой дозы ритонавира.	Противопоказан!
<b>Антиаритмические препараты</b>		

Амиодарон Бепридил Хинидин Флекаинид Пропафенон	Амиодарон ↑ ожидается Бепридил ↑ ожидается Хинидин ↑ ожидается (CYP3A4 ингибирование фосампренавиром/ритонавир ом)  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/ритонавир ом)	Противопоказаны! (см.раздел <i>Противопоказания</i> )
<b>Средства, стимулирующие моторику ЖКТ</b>		
Цизаприд	Цизаприд ↑ ожидается (CYP3A4 ингибирование фосампренавиром/ритонавир ом)	Противопоказан! (см.раздел <i>Противопоказания</i> )
<b>Антигистаминные средства</b>		
Астемизол Терфенадин	Астемизол ↑ ожидается Терфенадин ↑ ожидается (CYP3A4 ингибирование фосампренавиром/ритонавир ом)	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> ↔*	Увеличение 25-О- дезацетилрифабутина

	<p>25-О-дезацетилрифабутин:  <math>C_{max}</math> ↑ в 6 раз*</p> <p>25-О-дезацетилрифабутин:  <math>AUC_{(0-48)}</math> ↑ в 11 раз*</p> <p>*по сравнению с  рифабутином 300 мг  однократно в день</p> <p>(смешанное CYP3A4  ингибирование)</p>	<p>(активного метаболита)  может привести к  увеличения числа  побочных реакций,  особенно увеитов.  Рекомендуется снижение  стандартной дозы  рифабутина на 75% (т.е.  до 150 мг в день). Может  потребоваться дальнейшее  снижение дозы.</p>
<p>Рифампицин  600 мг однократно в день</p> <p>Ампренавир без  ритонавира</p> <p>Исследования  взаимодействия не  проводились</p>	<p>Ампренавир <math>AUC</math> ↓ 82 %  значительное  ↓терапевтического эффекта</p> <p>(CYP3A4 индукция  рифампицином)</p>	<p>Противопоказан!</p> <p>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</p>
<b>Противогрибковые средства</b>		
<p>Кетоконазол</p> <p>Итраконазол</p>	<p>Кетоконазол  <math>C_{max}</math> ↑ 25%  <math>AUC</math> ↑ в 2,69 раза</p> <p>Ампренавир  <math>C_{max}</math> ↔  <math>AUC</math> ↔  <math>C_{min}</math> ↔</p> <p>Итраконазол ↑ ожидается  (CYP3A4 ингибирование  фосампренавиром/ритонави  ром)</p>	<p>Высокие дозы  (&gt;200мг/день)  кетоконазола или  итраконазола не  рекомендуются</p>
<b>Антациды, ингибиторы протонной помпы, антагонисты H2 гистаминовых рецепторов</b>		
<p>Однократная доза 30 мл  суспензии антацида  (эквивалентно 3,6 г  алюминия гидроксида и  1,8 г магния гидроксида)</p> <p>Телзир 1400 мг  однократная доза</p>	<p>Ампренавир  <math>C_{max}</math> ↓ 35 %  <math>AUC</math> ↓ 18 %</p>	<p>Коррекции дозы не  требуется</p>
<p>Ранитидин  300 мг однократная доза</p> <p>Телзир 1400 мг  однократная доза</p>	<p>Ампренавир  <math>C_{max}</math> ↓ 51%  <math>AUC</math> ↓ 30 %  <math>C_{min}</math> (<math>C_{12}</math>) ↔</p>	<p>Коррекции дозы не  требуется</p>
<p>Эзомепразол  20мг однократно в день</p>	<p>Ампренавир  <math>C_{max}</math> ↔</p>	<p>Коррекции дозы не  требуется</p>



	AUC↔ C <sub>min</sub> (C <sub>12</sub> )↔ (повышается рН желудка)	
<b>Противосудорожные средства</b>		
Фенитоин 300 мг однократно в день	Фенитоин C <sub>max</sub> ↓ 20% AUC↓ 22 % C <sub>min</sub> ↓ 29 %  Ампренавир C <sub>max</sub> ↔ AUC↑ 20 % C <sub>min</sub> ↑ 19 %	Рекомендуется мониторинг уровня плазменной концентрации и корректировка доза фенитоина
Фенобарбитал, 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	Халофантрин ↑ ожидается (ингибирование CYP3A4 фосампренавиром/ритонавиром)	Совместное применение не рекомендуется
<b>Ингибиторы PDE5</b>		
Силденафил Варденафил Тадалафил  Исследования взаимодействия не проводились	Ингибитор PDE5 ↑ ожидается (ингибирование CYP3A4 фосампренавиром/ритонавиром)	Совместное применение не рекомендуется
<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.	Совместное применение не рекомендуется

	(ингибирование CYP3A4 фосампренавиром/ритонавиром)	
<b>Антагонисты альфа1-адренорецепторов</b>		
Афлуозин	Потенциальное повышение концентрации алуозина 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	Мидазолам ↑ ожидается (в 3-4 раза при парентеральном введении мидазолама) (ингибирование CYP3A4)	Совместное применение не рекомендуется

проводились	фосампренавиром/ритонавиром)	
<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/сутки 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> ↔ Ритонавир: C <sub>max</sub> ↑ 63 % AUC ↑ 45% У некоторых субъектов описаны случаи клинически значимого повышения уровней печеночных трансаминаз	Женщинам детородного возраста рекомендуются другие, негормональные методы контрацепции

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина		
Пароксетин 20 мг однократно в день	Пароксетин $C_{max}$ ↓ 51% AUC ↓ 55%  Ампренавир: $C_{max}$ ↔ AUC ↔ $C_{min}$ ↔  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 излечивают 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.

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

Суспензия для приема внутрь содержит пропилпарагидроксибензоат и метилпарагидроксибензоат. У некоторых людей эти компоненты могут вызывать аллергические реакции, которые в ряде случаев могут быть отсроченными.

При применении ритонавира в качестве комбинированной терапии с Телзиром<sup>®</sup> в дозах, выше рекомендуемых, может привести к повышению уровня трансаминаз, в связи с чем, дозы превышать не рекомендуется.

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.

#### *Нарушение функции печени/почек*

У пациентов с печеночной недостаточностью любой степени тяжести применение Телзира<sup>®</sup> 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 галофантрином или лидокаином (при парентеральном применении), что может привести к развитию угрожающей жизни аритмии.

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 Телзир®/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 (негормональные) методы контрацепции.

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 боцепревиrom, так как возможно снижение концентрации ингибиторов протеаз или самого боцепревира.

Совместное применение ритонавира и флутиказона и глюкокортикостероидов, метаболизирующихся изоферментом CYP3A4, не рекомендуется, если потенциальная польза не превышает возможные риски, включая синдром Кушинга и угнетение функции надпочечников.

*Противовирусные препараты прямого действия для лечения инфекции вирусом гепатита С (ВГС):* при одновременном применении противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) для лечения инфекции вирусом гепатита С, метаболизирующихся изоферментом CYP3A4 или являющимися ингибиторами/индукторами данного изофермента, и фосампренавира/ритонавира, возможно изменение концентраций лекарственных препаратов в плазме крови вследствие ингибирования или индукции активности CYP3A4

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

Серьезные и угрожающие жизни реакции могут развиваться между ампренавиrom 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 фосампренавиrom, 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 учащения случаев кровотечений, включая спонтанные внутрикожные гематомы и гемартрозы, у пациентов с гемофилией А и В, получавших 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. 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<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup> приводило к повышению концентрации триглицеридов и холестерина. Следует определять исходную концентрацию триглицеридов и холестерина до начала терапии, а затем регулярно контролировать их уровни в период лечения Телзиром<sup>®</sup>. 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®.

#### *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*

Исследований применения Телзира® во время беременности не проводилось. Телзир® назначается 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®.

### **Передозировка**

*Симптомы:* усиление побочных эффектов препарата.

*Лечение:* не существует известного антидота для препарата Телзир®. 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**

Суспензия для приема внутрь 50 мг/мл. По 225 мл препарата помещают во флаконы из полиэтилена высокой плотности, укупоренные навинчивающейся крышкой с устройством против вскрытия флакона детьми. На крышку нанесена схема вскрытия флакона, крышка обтянута полиэтиленовой пленкой.

По 1 флакону вместе с адаптером, дозирующим шприцем вместимостью 10 мл и инструкцией по применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.



**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 °С. Не замораживать.  
Вскрытый флакон хранить не более 28 дней.  
Хранить в недоступном для детей месте!

**Срок хранения**

2 года

Не использовать по истечении срока годности.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Производитель**

GlaxoSmithKline Inc., Канада

(7333, Mississauga Road North, Mississauga, Ontario, L5N 6L4, Канада)

**Владелец регистрационного удостоверения**

ViiV Healthcare ULC, Канада

(8455 Route Transcanadienne Montreal, Quebec, H4S 1Z1, Канада)

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

*Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии (предложения) от потребителей по качеству лекарственных средств, 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 версию инструкции по медицинскому применению также смотрите на сайте <a href="http://www.dari.kz">www.dari.kz</a>
---