МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Телзир / Telzir

МИНЗДРАВ РОССИИ
ФС-002473- 210114
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Телзир / Telzir.

Международное непатентованное наименование или химическое наименование: фосампренавир / fosamprenavir.

Лекарственная форма: таблетки покрытые оболочкой.

СОСТАВ на 1 таблетку:

Наименование компонентов	**Количество, мг**
Действующее вещество	
Фосампренавир кальция эквивалентен фосампренавиру	853,2* 700,0
Вспомогательные вещества	
Целлюлоза микрокристаллическая	182,9
Натрия кроскармеллоза	57,0
Повидон К30	34,2
Магния стеарат	11,4
Кремния диоксид коллоидный	1,4
Оболочка таблетки	
Опадрай розовый* (Opadry Pink (03K14881))	34,2

* оболочка Опадрай розовый (Opadry Pink 03K14881) содержит:

Компонент	**Содержание в таблетке, мг**
- Гипромеллоза (Е464)	23,2
- Титана диоксид (Е171)	8,2
- Триацетин	2,7
- Железа оксид красный (Е172)	0,05

* - 853,2 мг фосампренавира кальция эквивалентно 700,0 мг фосампренавира. В указанном количестве фосампренавира кальция предполагается содержание 5 моль воды, точное содержание фосампренавира кальция может быть установлено от чистоты исходной субстанции.

ОПИСАНИЕ

Таблетки, покрытые оболочкой, розового цвета, двояковыпуклые, капсуловидной формы, с гравировкой «GX LL7» на одной стороне таблетки.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противовирусное (ВИЧ) средство, ингибитор протеазы (ИП).

Код АТХ: J05AE07.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Фосампренавир кальция является неактивным предшественником ампренавира. Являясь кальциевой солью фосфоэфира ампренавира, в организме гидролизируется с образованием неорганического фосфата и активного метаболита ампренавира, который всасывается в кишечнике. Ампренавир относится к непептидным конкурентным ингибиторам протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), предотвращающим расщепление предшественников полипептидов, необходимых для репликации вируса.

Фосампренавир практически или полностью не обладает противовирусной или ингибирующей ферменты активностью, как показано *in vitro*. Активный метаболит — ампренавир является высокоэффективным избирательным ингибитором репликации ВИЧ-1 и ВИЧ-2. *In vitro* отмечается синергизм действия ампренавира при его сочетании с аналогами нуклеозидов (включая диданозин, зидовудин, абакавир) и ингибитором протеазы саквинавиром. Показан аддитивный эффект ампренавира в комбинации с индинавиром, ритонавиром и нелфинавиром.

При одновременном назначении ритонавира с фосампренавиром (фосампренавир + ритонавир — 700 мг + 100 мг 2 раза в сутки или 1400 мг + 200 мг 1 раз в сутки) приблизительно в 2 раза увеличивается площадь под фармакокинетической 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 не бустированного фосампренавира (1400 мг 2 раза в сутки).

В экспериментах *in vitro* показано, что мутация I50V является ключевой в развитии резистентности к ампренавиру. При появлении вариантов вируса с тройной мутацией I50V+M46I/L+I47V значения 50 % ингибирующей концентрации (IC_{50}) для ампренавира возрастают более чем в 10 раз. Данная тройная мутация не вызывает снижения чувствительности к другим ингибиторам протеазы как *in vitro*, так и в клинических условиях. Варианты вируса, резистентные к ампренавиру *in vitro*, сохраняли

чувствительность к саквинавиру, индинавиру и нелфинавиру, но их чувствительность к ритонавиру снижалась в 3–5 раз. Недавно обнаружены дополнительные мутации, связанные с резистентностью к ампренавиру (I54M и V32I+I47V).

Профиль резистентности к ампренавиру в клинической практике отличается от профиля резистентности к другим ингибиторам протеазы. В соответствии с данными *in vitro* развитие резистентности к ампренавиру во время терапии во многих случаях связано с мутацией I50V. Три альтернативных механизма развития резистентности к ампренавиру, выявленных в исследованиях *in vitro,* также наблюдались и в клинической практике при использовании ампренавира. Развитие резистентности к ампренавиру может включать или мутации I50V, или I54L/M, или V32I+I47V, или, реже, I84V. Каждый из четырех наборов мутаций резистентности может сопровождаться дополнительными вторичными мутациями, в частности M46I/L, что приводит к возникновению вирусов со сниженной чувствительностью к ампренавиру, некоторой перекрестной резистентностью к ритонавиру, но чувствительность к индинавиру, саквинавиру и нелфинавиру сохраняется.

У пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, выявлены значимые различия по возникновению резистентности к компонентам терапии (как ингибиторам протеазы, так и нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы) в зависимости от применения бустированного или не бустированного ритонавиром препарата Телзир, также как у тех пациентов, кто получал нелфинавир.

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

Дети

По данным двух исследований на детях — APV20002 и APV29005, в которых принимали участие 163 пациента, у 34 пациентов подтвердилась вирусологическая неэффективность лечения через 48 недель; парные вирусологические данные для определения резистентности, развившейся во время лечения, были получены для 22 из 34 пациентов. У 9 из 22 пациентов с подтвержденной вирусологической неэффективностью лечения, у которых были получены парные вирусологические данные, был обнаружен вирус со сниженной чувствительностью к препарату, возникшей во время лечения. 6 из 9 пациентов получали фосампренавир + ритонавир, и 5 уже получали антиретровирусную терапию, в то время как 3 из 9 ранее не получали антиретровирусную терапию и получали фосампренавир без ритонавира. Уменьшение чувствительности к ампренавиру было выявлено у 5 из 9 пациентов, в то время как 6 из 9 имели снижение чувствительности к

ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ). Основные мутации резистентности к протеазе обнаружены в вирусе, полученном от 4 пациентов с вирусологической неэффективностью.

Фармакокинетика

Фосампренавир после приема внутрь быстро и почти полностью гидролизуется до ампренавира и органического фосфата перед попаданием в системный кровоток. Фармакокинетические свойства ампренавира после одновременного приема препарата Телзир и ритонавира были оценены у здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных пациентов, при этом между этими двумя группами не было выявлено существенного различия.

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

Всасывание

При повторном многократном пероральном приеме препарата Телзир в дозе 1400 мг 2 раза в сутки ампренавир быстро всасывается. Максимальная концентрация (C_{max}) при достижении равновесного состояния составляет 4,82 (4,06–5,72) мкг/мл, время достижения максимальной концентрации (T_{max}) — 1,3 (0,8–4,0) часа. Среднее геометрическое значение минимальной концентрации составляет 0,35 (0,27–0,46) мкг/мл для равновесного состояния, площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) — 33,0 (27,6–39,2) ч мкг/мл в интервале между приемами препарата. Значение AUC одинаково при приеме натощак любой из лекарственных форм препарата Телзир®, при этом величина C_{max} ампренавира в плазме на 14 % выше после приема препарата Телзир® в форме суспензии для приема внутрь, чем после приема препарата Телзир, таблетки, покрытые оболочкой.

Прием препарата Телзир, таблетки, покрытые оболочкой, вместе с пищей, богатой жирами, не изменяет фармакокинетику ампренавира в плазме. Данный препарат можно принимать независимо от приема пищи.

Абсолютная биодоступность препарата Телзир у человека не установлена.

Распределение и связь с белками плазмы крови

Кажущийся объем распределения ампренавира после приема препарата Телзир составляет приблизительно 430 л (6 л/кг, исходя из массы тела 70 кг). Большой объем распределения объясняется свободным проникновением ампренавира в ткани из системного кровотока.

Ампренавир связывается с белками приблизительно на 90 %. Он связывается с α_1-кислым гликопротеином (AAG) и альбумином, но обладает более высокой аффинностью к AAG.

Метаболизм

Фосампренавир в организме превращается в ампренавир, который метаболизируется преимущественно в печени с участием изофермента цитохрома CYP3A4, менее 1 % ампренавира выводится почками в неизмененном виде.

Выведение

После приема препарата Телзир период полувыведения ампренавира составляет 7,7 ч. Выводится в виде метаболитов через кишечник (около 75 %) и почками (около 14 %).

Особые группы пациентов

Дети

Фармакокинетика фосампренавира, применяемого в форме суспензии для приема внутрь и таблеток покрытых оболочкой, совместно с ритонавиром или без него, охарактеризована в фармакокинетической модели, включающей 212 ВИЧ-инфицированных пациентов детского возраста, принимавших участие в 3 исследованиях. Пациенты в возрасте от 2 до 5 лет принимали фосампренавир без ритонавира от 30 до 40 мг/кг 2 раза в сутки.

Фосампренавир с ритонавиром принимался по следующим двум схемам:

1. фосампренавир 30 мг/кг + ритонавир 6 мг/кг 1 раз в сутки у детей от 2 до 18 лет;
2. фосампренавир от 18 до 60 мг/кг + ритонавир от 3 до 10 мг/кг 1 раз в сутки у детей от 2 месяцев до 18 лет, имеющих массу тела от 3,2 до 103 кг до начала лечения.

Кажущийся объем распределения фосампренавира уменьшался с увеличением массы тела и возраста. Связь массы тела и кажущегося объема распределения наблюдалась более всего у детей младше 4 лет, таким образом, детям младшего возраста требуется более точное дозирование фосампренавира в зависимости от массы тела. По результатам анализа, при рекомендованном режиме дозирования плазменные концентрации у детей такие же, как и у взрослых. Среднее геометрическое (95 % доверительный интервал) равновесных фармакокинетических параметров ампренавира в данной популяции в зависимости от рекомендуемого режима дозирования и возрастной группы представлены ниже.

Фармакокинетические параметры в равновесном состоянии для ампренавира у детей, получавших фосампренавир с ритонавиром 2 раза в сутки

Возраст	Режим дозирования (2 раза в сутки)	C_{max}		AUC_{12}		C_{min}	
		n	(мкг/мл)	n	(мкг·ч/мл)	n	(мкг/мл)
от	фосампренавир	13	6,18	13	28,6	30	2,07

4 недель до 2 лет	45 мг/кг плюс ритонавир 7 кг/кг		(3,93; 9,74)		(17,0, 48,1)		(1,60; 2,68)
от 2 лет до 3 лет	фосампренавир 30 мг/кг + ритонавир 3 мг/кг	Не изучено*					
от 3 до 5 лет	фосампренавир 23 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)

* Рекомендованный режим дозирования для детей от 2 до 3 лет основан на фармакокинетическом анализе.

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетика препарата Телзир у пациентов старше 65 лет не исследовалась. При назначении пациентам пожилого возраста необходимо учитывать возможность нарушения функций печени, почек или сердца, сопутствующие заболевания, а также прием других лекарственных препаратов.

Пациенты с нарушениями функции почек

Специальных исследований не проводилось. Поскольку малое количество ампренавира (менее 1 % от терапевтической дозы) выводится в неизмененном виде почками, то влияние нарушения функции почек на выведение ампренавира должно быть минимальным. Коррекции режима дозирования препарата Телзир в данном случае не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Фосампренавир в организме человека превращается в ампренавир. Для ампренавира основным путем выведения является метаболизм в печени. Проведено сравнительное исследование фармакокинетики ампренавира (прием препарата Телзир с ритонавиром в течение 14 дней) в плазме крови у ВИЧ-1-инфицированных взрослых с нарушением функции печени и пациентов с нормальной функцией печени. У пациентов с легким нарушением функции печени (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью), получавших 700 мг фосампренавира 2 раза в сутки и уменьшенную дозу ритонавира (100 мг 1 раз в сутки) обнаружилось небольшое увеличение AUC (на 22 %) и сходные значения концентрации в

плазме по сравнению с параметрами пациентов с нормальной функцией печени, получавших стандартную дозу фосампренавира + ритонавира (700 мг + 100 мг 2 раза в сутки).

У пациентов со средним нарушением функции печени (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью), получающих фосампренавир 450 мг 2 раза в сутки и ритонавир 100 мг 1 раз в сутки, концентрация общего ампренавира в плазме примерно на 35 % ниже, а концентрация в плазме несвязанного ампренавира приблизительно на 67 % выше, чем выявлено у пациентов с нормальной функцией печени, получающих стандартную дозу фосампренавира + ритонавира (700 мг + 100 мг) 2 раза в сутки.

У пациентов со средним нарушением функции печени применение фосампренавира в дозе 700 мг 1 раз в сутки и ритонавира в дозе 100 мг 1 раз в сутки приводило к тому, что средняя концентрация (C_{avg}) ампренавира в плазме крови была на 24 % ниже, C_{τ} на 65 % ниже и C_{τ} несвязанного ампренавира почти на 42 % ниже по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени, получавшими стандартную терапию фосампренавиром + ритонавиром в дозе 700 мг + 100 мг 2 раза в сутки. Таким образом, при режиме применения фосампренавира в виде таблеток у пациентов со средним нарушением функции печени нельзя достичь сопоставимой фармакокинетики ампренавира в плазме крови в сравнении с режимом применения фосампренавира + ритонавира в дозе 700 мг + 100 мг 2 раза в сутки у пациентов с нормальной функцией печени. Таким образом, рекомендуется применение фосампренавира в виде суспензии для приема внутрь для лечения этой группы пациентов.

У пациентов с тяжелыми нарушением функции печени (10–13 баллов по шкале Чайлд-Пью) прием фосампренавира 300 мг 2 раза в сутки и ритонавира 100 мг 1 раз в сутки сопровождается снижением максимальной концентрации ампренавира в плазме крови на 19 %, снижением AUC на 23 %, но сопоставимой концентрацией несвязанного ампренавира в плазме крови по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени, получающих стандартную дозу фосампренавира + ритонавира (700 мг + 100 мг) 2 раза в сутки.

У пациентов с нарушением функции печени может потребоваться адекватная коррекция режима дозирования препарата Телзир. Фосампренавир у взрослых с тяжелыми нарушениями печени (10–15 баллов по шкале Чайлд-Пью) должен применяться с осторожностью и в уменьшенной дозе (350 мг 2 раза в сутки без ритонавира). У данных пациентов для правильного дозирования должен использоваться препарат Телзир®, суспензия для приема внутрь.

Клиническая эффективность и безопасность

Сравнение клинической эффективности фосампренавира и нелфинавира (в комбинации с абакавиром и ламивудином, рандомизированное открытое исследование, включавшее 249 пациентов старше 17 лет) показало, что на 48 неделе исследования медиана концентрации РНК ВИЧ-1 в плазме уменьшалась на 3,13 $\log_{10}$ копий/мл для фосампренавира и 3,37 $\log_{10}$ копий/мл нелфинавира. Исследование продемонстрировало сравнимую эффективность фосампренавира и нелфинавира.

Также была продемонстрирована сходная клиническая эффективность комбинации фосампренавира и низких доз ритонавира (однократный прием) на фоне базовой терапии абакавиром и ламивудином у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, в сравнении с нелфинавиром (2 раза в сутки) на фоне базовой терапии абакавиром + ламивудином. У пациентов с вирусологической неэффективностью на фоне терапии фосампренавиром + ритонавиром не было отмечено развития первичных или вторичных мутаций резистентности к ингибиторам протеазы, включая мутации, ассоциированные с резистентностью к ритонавиру или ампренавиру. Отсутствие развития резистентности к фосампренавиру и ритонавиру и перекрестной резистентности к другим ингибиторам протеазы ВИЧ на фоне режима фосампренавира + ритонавира показывает, что неудача терапии при данном режиме, скорее всего, не будет влиять на терапевтический ответ к последующим режимам, содержащим другие ингибиторы протеазы ВИЧ.

У пациентов, ранее получавших терапию ингибиторами протеазы (после неудачи терапии), была показана сравнимая эффективность режимов базовой терапии двумя активными нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы с добавлением комбинации фосампренавира и низких доз ритонавира однократно (1400 мг + 200 мг) или двукратно (700 мг + 100 мг) в сутки, а также фиксированной комбинации лопинавира + ритонавира (400 мг + 100 мг дважды в сутки). В обеих группах отмечена сходная степень подавления репликации вируса, определенная как средняя площадь под кривой минус исходный уровень (AAUCMB) для концентрации РНК ВИЧ-1 в плазме крови после 24 недель лечения. В среднем, данный показатель составил -1,48 $\log_{10}$ копий/мл при однократном режиме приема фосампренавира + ритонавира, -1,50 $\log_{10}$ копий/мл при двукратном режиме приема фосампренавира + ритонавира и -1,66 $\log_{10}$ копий/мл для режима лопинавира + ритонавира.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Лечение инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), в составе комбинированной терапии с другими антиретровирусными средствами.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Известная повышенная чувствительность к фосампренавиру, ампренавиру или любому другому компоненту, входящему в состав препарата.
- Одновременное применение с препаратами, имеющими узкий терапевтический диапазон концентраций и являющимися субстратами системы изофермента цитохрома CYP3A4.
- Одновременное применение с силденафилом при лечении легочной артериальной гипертензии.
- Одновременное применение препарата Телзир в комбинации с ритонавиром и препаратами, которые в большой степени зависят от метаболизма системой изофермента цитохрома CYP2D6, таких как флекаинид и пропафенон.
- Одновременное применение препарата Телзир с рифампицином.
- Тяжелая печеночная недостаточность (пациентам необходимо назначать препарат Телзир, суспензия для приема внутрь, ввиду невозможности коррекции дозы при приеме таблеток).
- Дети и подростки с массой тела менее 39 кг (рекомендуется применять препарат Телзир® в лекарственной форме суспензия для приема внутрь).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Молекула фосампренавира содержит сульфонамидную группу. Возможность перекрестной чувствительности к лекарственным препаратам класса сульфонамидов и препарата Телзир не изучена. В базовых исследованиях фосампренавира не было получено доказательств повышенного риска появления сыпи у пациентов с аллергией на сульфонамиды в анамнезе, которые получали фосампренавир, в сравнении с пациентами без аллергии на сульфонамиды, получавших фосампренавир. Препарат Телзир необходимо применять с осторожностью у пациентов с известной гиперчувствительностью к сульфонамидным препаратам.

Использование фосампренавира с ритонавиром в дозах, превышающих зарегистрированные, может у ряда пациентов сопровождаться повышением уровня активности трансаминаз, в связи с чем не рекомендуется превышать дозы, указанные в разделе «Способ применения и дозы».

Нарушения функций печени и почек

Метаболизм и выведение ампренавира осуществляется преимущественно в печени. Препарат Телзир с ритонавиром должен применяться у пациентов с нарушением функции печени легкой степени (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) или умеренной степени (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) с осторожностью и в уменьшенных дозах. Пациенты, имеющие вирусный гепатит В или С или повышенную активность трансаминаз перед началом лечения, имеют риск повышения активности трансаминаз на фоне приема препарата Телзир. Необходим контроль соответствующих лабораторных показателей перед началом терапии и периодически во время лечения.

Почечный клиренс ампренавира незначительный, поэтому не предполагается повышение его концентрации в плазме у пациентов с почечной недостаточностью. Ампренавир обладает высокой степенью связывания с белками плазмы крови, поэтому маловероятно, что применение гемодиализа и перитонеального диализа позволит значительно снизить концентрацию ампренавира.

Одновременное применение комбинации препарата Телзир с ритонавиром и флутиказона пропионата или других глюкокортикостероидов, метаболизирующихся изоферментом цитохрома CYP3A4, не рекомендуется, за исключением случаев, когда ожидаемая польза от назначения превышает возможный риск развития системных эффектов глюкокортикостероидов, включая синдром Кушинга и угнетение функции надпочечников.

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

Ингибиторы гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы, метаболизирующиеся преимущественно изоферментом цитохрома CYP3A4 (ловастатин и симвастатин), не рекомендуется применять совместно с фосампренавиром и ритонавиром из-за вероятности развития миопатии, включая рабдомиолиз. Также с осторожностью следует применять фосампренавир одновременно с аторвастатином, который в меньшей степени метаболизируется изоферментом цитохрома CYP3A4. В данной ситуации следует рассмотреть возможность снижения дозы аторвастатина. Если показано лечение ингибиторами гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы, рекомендовано назначение правастатина или флувастатина.

В связи с тем, что ампренавир является ингибитором изоферментов цитохрома CYP3A4 и CYP450, наиболее часто отвечающих за лекарственный метаболизм, и поэтому требуется осторожность при совместном приеме фосампренавира и бепридила, так как увеличение

концентрации бепридила в плазме крови может повысить риск жизнеугрожающей аритмии.

При совместном приеме фосампренавира и ралтегравира наблюдается значительное снижение концентраций ампренавира и ралтегравира в плазме крови. В связи с этим совместный приём фосампренавира и ралтегравира не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Совместное назначение фосампренавира и ингибиторов 5-фосфодиэстеразы (например, силденафила) не рекомендовано, так как может привести к существенному повышению уровня концентрации ингибиторов 5-фосфодиэстеразы. Как следствие данного взаимодействия могут возникнуть нежелательные явления, включая гипотонию, синкопальные состояния, нарушения зрения и приапизм.

Фармакокинетика у пациентов старше 65 лет не изучалась.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ, ВЛИЯНИЕ НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ

Фертильность

Влияние применения фосампренавира на фертильность и общую репродуктивную функцию исследовали на самцах крыс (лечение которых проводили в течение 4 недель до спаривания в дозах, обеспечивающих до 3-кратной ожидаемой клинической экспозиции ампренавира на основании сравнительных данных AUC) и самках крыс (лечение которых проводили в течение 2 недель до спаривания и до 21 дня после родов в дозах, обеспечивающих до 4-кратной ожидаемой клинической экспозиции). Применение фосампренавира не нарушало спаривание или фертильность самцов или самок крыс и не влияло на развитие и созревание сперматозоидов у крыс, получивших препарат.

Беременность

У беременных самок крыс и кроликов не было обнаружено какого-либо значительного влияния на эмбриофетальное развитие. Системная экспозиция в плазме крови (AUC) ампренавира в этих исследованиях была сходной (у крыс) или ниже (у кроликов) по сравнению с экспозицией у пациентов в клинических исследованиях с применением фосампренавира. В связи с низкой экспозицией у кроликов потенциальная токсичность фосампренавира для развивающегося организма не была полностью определена.

Применение препарата Телзир при беременности возможно, только если ожидаемая польза применения превышает возможный риск для плода.

Период грудного вскармливания

Ввиду возможности передачи ВИЧ с грудным молоком грудное вскармливание противопоказано.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат Телзир, таблетки покрытые оболочкой принимают внутрь, независимо от приема пищи.

Препарат Телзир назначается только врачом, имеющим опыт лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией.

При применении любого режима препарат следует назначать в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

Для увеличения фармакокинетического профиля ампренавира в плазме возможно использование низких доз ритонавира. Не рекомендуется применение комбинации фосампренавира и ритонавира в дозах, превышающих установленные. Не рекомендуется применение фосампренавира без низких доз ритонавира у детей и подростков, ранее получавших антиретровирусную терапию. Рекомендуемые дозы фосампренавира без ритонавира или в комбинации с ритонавиром даны ниже.

Взрослые (от 18 лет и старше)

Пациенты, ранее не получавшие антиретровирусную терапию

1400 мг фосампренавира (2 таблетки препарата Телзир без ритонавира) 2 раза в сутки;

или 1400 мг фосампренавира (2 таблетки препарата Телзир) 1 раз в сутки в комбинации со 100 мг или 200 мг ритонавира 1 раз в сутки;

или 700 мг фосампренавира (1 таблетка препарата Телзир) 2 раза в сутки в комбинации со 100 мг ритонавира 2 раза в сутки.

Пациенты, ранее получавшие терапию ингибиторами протеазы

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

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

Все режимы дозирования применимы в составе комбинированной терапии с другими антиретровирусными препаратами.

Новорожденные, дети и подростки (от 4 недель до 17 лет)

Фосампренавир с ритонавиром должен применяться у новорожденных, рожденных не ранее 38 недели беременности и только с 28 дня жизни.

Для более точного подбора дозы у детей в зависимости от массы тела рекомендуется использование препарата Телзир®, суспензия для приема внутрь. А также взрослым, которым трудно проглатывать таблетки, предназначена лекарственная форма суспензия для приема внутрь.

Дети и подростки с массой тела не менее 47 кг, ранее не получавшие антиретровирусную терапию и способные проглотить таблетку целиком

1400 мг фосампренавира (2 таблетки препарата Телзир, без ритонавира) 2 раза в сутки.

Дети и подростки с массой тела не менее 39 кг, ранее не получавшие терапию ингибиторами протеазы ВИЧ или имевшие опыт терапии ингибиторами протеазы ВИЧ и способные проглотить таблетку целиком

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

Ритонавир капсулы 100 мг можно назначать детям и подросткам, принимающим фосампренавир суспензию для приема внутрь, с массой тела не менее 33 кг, которые способны проглотить капсулы целиком.

Применение препарата Телзир без сочетанного назначения низких доз ритонавира не рекомендуется у подростков и детей, ранее получавших антиретровирусную терапию.

Особые группы пациентов

Дети младше 4 недель

Данных по эффективности и безопасности недостаточно для применения препарата в данной возрастной категории.

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетические исследования не проводились у пациентов старше 65 лет.

Пациенты с нарушением функции почек

Нет необходимости в коррекции режима дозирования.

Пациенты с нарушением функции печени легкой степени (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью)

Препарат следует назначать с осторожностью и в уменьшенной дозе. Рекомендуемая суточная доза препарата Телзир составляет 1400 мг, разделенная на 2 приема, без сочетанного назначения ритонавира для пациентов ранее не получавших антиретровирусную терапию. Также возможна комбинация препарата Телзир в суточной дозе 1400 мг, разделенной на два приема, с ритонавиром в дозе 100 мг 1 раз в сутки для пациентов ранее не получавших антиретровирусную терапию или принимающих ингибиторы протеазы ВИЧ.

Пациенты с нарушением функции печени умеренной степени (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью)

Препарат следует назначать с осторожностью и в уменьшенной дозе. Рекомендуемая суточная доза препарата Телзир составляет 1400 мг, разделенная на 2 приема, без сочетанного назначения ритонавира для пациентов ранее не получавших антиретровирусную терапию. Либо комбинация препарата Телзир в суточной дозе 900 мг, разделенной на два приема (450 мг 2 раза в сутки), с ритонавиром в суточной дозе 100 мг 1 раз в сутки для пациентов ранее не получавших антиретровирусную терапию или принимающих ингибиторы протеазы ВИЧ. Ввиду невозможности точно соблюдать режим дозирования препарата Телзир в данной комбинации, необходимо применять препарат Телзир® в форме суспензии для приема внутрь.

Рекомендаций по режиму дозирования препарата у детей в возрасте от 4 недель до 12 лет и подростков в возрасте от 12 до 17 лет, имеющих нарушения функции печени, нет.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Исследования безопасности применения фосампренавира в комбинации с другими антиретровирусными препаратами проводились в контролируемых клинических исследованиях у взрослых (n=166). Наиболее часто встречавшимися нежелательными реакциями (более чем у 5 % взрослых пациентов) были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота и диарея) и сыпь.

Большинство нежелательных реакций, связанных с приемом фосампренавира, были слабыми или умеренными по степени тяжести, наблюдались в начале терапии и в редких случаях требовалось ограничение применения препарата. Для большинства зарегистрированных нежелательных явлений однозначная связь с приемом препарата, сочетанной терапией или с развитием самого заболевания не установлена.

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определялась следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 и < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 и < 1/100), редко (≥ 1/10000 и < 1/1000) и частота неизвестна.

Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата и пострегистрационного наблюдения.

Большинство нежелательных реакций, перечисленных ниже, зарегистрировано в ходе двух обширных клинических исследований у взрослых. В перечень включены наиболее часто встречавшиеся нежелательные реакции, связанные с приемом исследуемого

препарата, как минимум средней степени тяжести (степень 2 или выше) и появившиеся, по крайней мере, у 2 % пациентов.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Очень часто: гиперхолестеринемия.

Часто: гипертриглицеридемия.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль, парестезия слизистой оболочки полости рта.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: инфаркт миокарда.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: диарея, тошнота, рвота.

Неизвестно: боль в животе.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: сыпь.

Редко: синдром Стивенса-Джонсона, ангионевротический отек.

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 препарата Телзир следует прекратить в случае развития генерализованной сыпи, а также при умеренных высыпаниях, ассоциированных с системными симптомами или поражением слизистых оболочек.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: нефролитиаз.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: утомляемость.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Неизвестно: снижение нейтрофилов.

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

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

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

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

У пациентов с гемофилией, получавших ингибиторы протеазы ВИЧ, отмечены случаи усиления спонтанных кровотечений.

Клинически значимые изменения лабораторных показателей, возможно связанные с терапией фосампренавиром, могут включать повышение активности трансаминаз и липазы, гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия.

Дети

Общий профиль безопасности применения фосампренавира с ритонавиром или без него у детей и подростков был сопоставим с данными клинических исследований у взрослых. Рвота и нейтропения более часто встречались у детей и подростков по сравнению со взрослыми. Рвота наблюдалась более часто у детей, особенно, у тех, которые получали фосампренавир в качестве монотерапии. В большинстве случаев она была легкой степени тяжести, но у небольшого числа пациентов рвота приводила к прекращению применения фосампренавира.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Антидот к препарату Телзир неизвестен. Также нет данных относительно возможности выведения ампренавира из плазмы крови при помощи перитонеального диализа или гемодиализа. В случае передозировки показан мониторинг для выявления симптомов токсического действия и при необходимости — стандартная симптоматическая терапия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Учитывая, что фосампренавир подвергается в кишечнике пристеночному метаболизму, быстро превращаясь в ампренавир, и то, что концентрации ампренавира в плазме крови

сходны после приема ампренавира и фосампренавира, основные фармакокинетические взаимодействия ампренавира могут быть экстраполированы на фосампренавир. Фармакокинетические исследования свойств фосампренавира проведены только у взрослых.

Метаболические взаимодействия (изофермент цитохрома CYP3A4)

Ампренавир, активный метаболит фосампренавира, главным образом метаболизируется в печени изоферментом цитохрома CYP3A4. Препараты, которые метаболизируются тем же путем или изменяют активность изофермента цитохрома CYP3A4, могут изменять фармакокинетику ампренавира. Аналогичным образом фосампренавир может влиять на фармакокинетику других препаратов, метаболизм которых протекает по тому же пути.

При необходимости применения низкой дозы ритонавира для улучшения фармакокинетического профиля ампренавира следует обратиться к полной инструкции по медицинскому применению ритонавира.

Запрещенные комбинации

Препарат Телзир не следует назначать одновременно с субстратами изофермента цитохрома CYP3A4, имеющими узкий терапевтический диапазон концентраций. Сочетанное применение таких препаратов и препарата Телзир может привести к конкурентному ингибированию метаболизма этих препаратов и потенциально создавать условия для проявления серьезных и/или угрожающих жизни нежелательных явлений, таких как сердечная аритмия (например, с препаратами терфенадин, астемизол, цизаприд и пимозид), артериальная гипотензия (например, альфа-блокатор альфузозин), к длительному седативному эффекту или подавлению дыхательной функции (например, с триазоламом, мидазоламом, диазепамом, флуразепамом), к спазму периферических сосудов или ишемии (например, с эрготамином, дигидроэрготамином, эргоновином и метилэргоновином).

Не следует применять фосампренавир одновременно с альфузозином, флекаинидом, пропафеноном, делавирдином, зверобоем продырявленным.

Не следует применять фосампренавир одновременно с силденафилом при лечении легочной артериальной гипертензии. Существует повышенный риск серьезных нежелательных явлений, связанных с применением силденафила.

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

Взаимодействие с антиретровирусными средствами

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

Эфавиренз: у взрослых эфавиренз снижает значения C_{max}, C_{min} и AUC ампренавира примерно на 40 %. Нет рекомендаций по сочетанному применению фосампренавира и эфавиренза.

Сочетанное назначение эфавиренза (600 мг 1 раз в сутки) с фосампренавиром и ритонавиром (фосампренавир 1400 мг 1 раз в сутки и ритонавир 200 мг 1 раз в сутки) снижает значение AUC ампренавира на 13 %, C_{min} — на 36 %. Повышение дозы ритонавира до 300 мг 1 раз в сутки поддерживает концентрацию ампренавира в плазме. При назначении эфавиренза (600 мг 1 раз в сутки) совместно с фосампренавиром и ритонавиром 2 раза в сутки (фосампренавир 700 мг и ритонавир 100 мг) концентрация ампренавира в плазме существенно не изменялась.

Невирапин: при одновременном назначении фосампренавира 1400 мг 2 раза в сутки и невирапина 200 мг 2 раза в сутки AUC, C_{max} и C_{min} ампренавира снижались на 33 %, 25 % и 35 % соответственно. При этом AUC, C_{max} и C_{min} невирапина увеличивались на 29 %, 25 % и 34 % соответственно. Не представляется возможным сформулировать рекомендации по режиму дозирования комбинации фосампренавира и невирапина. При совместном применении этих препаратов следует соблюдать осторожность, поскольку эффективность фосампренавира может снижаться в связи с более низкой и потенциально субтерапевтической концентрацией в плазме крови.

При комбинированном назначении фосампренавира (700 мг 2 раза в сутки), ритонавира (100 мг 2 раза в сутки) и невирапина (200 мг 2 раза в сутки) влияние невирапина на фармакокинетические параметры фосампренавира частично компенсируется ритонавиром, что приводит к менее существенному снижению AUC и C_{min} ампренавира на 11 % и 19 % соответственно, C_{max} не меняется. При этом AUC, C_{max} и C_{min} невирапина увеличиваются на 14 %, 13 % и 22 % соответственно. Таким образом, при рекомендуемой комбинации не требуется коррекции режима дозирования. Однократный режим приема фосампренавира и ритонавира не изучался.

Совместное применение невирапина и фосампренавира без ритонавира не рекомендуется.

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

совместном применении этих препаратов следует соблюдать осторожность, поскольку эффективность делавирдина может снижаться в связи с более низкой и потенциально субтерапевтической концентрацией в плазме крови.

Нуклеозидные и / или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы

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

Ингибиторы протеазы

Нет специальных рекомендаций относительно режима дозирования при использовании фосампренавира в комбинации с другими ингибиторами протеазы, за исключением ритонавира.

Ритонавир: следует снизить дозу фосампренавира при применении в комбинации с ритонавиром (см. «Способ применения и дозы»). Также необходимо ознакомиться с инструкцией по применению ритонавира для получения дополнительной информации о взаимодействии препаратов.

Лопинавир + ритонавир: показатели C_{max}, AUC и C_{min} для лопинавира оставались неизменными при приеме комбинаций лопинавира + ритонавира (400 мг + 100 мг и 533 мг + 133 мг 2 раза в сутки в течение 2 недель) в комбинации с фосампренавиром (1400 мг 2 раза в сутки в течение 2 недель). При этом C_{max}, AUC и C_{min} ампренавира снижались на 13 %, 26 % и 42 % соответственно по сравнению с приемом комбинации фосампренавира + ритонавира (700 мг + 100 мг 2 раза в сутки в течение 2 недель). Оптимальная доза данной комбинации с точки зрения безопасности и эффективности не установлена.

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

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

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

Атазанавир: совместный прием фосампренавира + ритонавира (700 мг + 100 мг два раза в сутки) и атазанавира (300 мг 1 раз в сутки) в течение 10 дней не влиял на равновесную фармакокинетику ампренавира. Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» на конец периода дозирования (AUC(0-τ)) атазанавира в плазме снижалась на 22 %, C_{max} на 24 %, а Cτ оставалась неизменной по сравнению со значениями полученными для комбинации атазанавира + ритонавира (300 мг + 100 мг 1 раз в сутки).

Ингибиторы интегразы

Ралтегравир: при совместном приеме фосампренавира (1400 мг 2 раза в сутки) и ралтегравира (400 мг 2 раза в сутки) у здоровых добровольцев уменьшались концентрации ампренавира (C_{min} снизилась на 33 %) и ралтегравира (C_{min} снизилась на 68 %) в плазме крови. Совместный прием фосампренавира (без ритонавира) и ралтегравира не рекомендуется, так как это может привести к снижению содержания ампренавира в плазме крови до субтерапевтических концентраций. Уменьшение концентраций ампренавира C_{min} на 19–33 % и ралтегравира C_{min} на 36–54 % наблюдалось при совместном приеме фосампренавира + ритонавира (700 мг + 100 мг 2 раза в сутки) и ралтегравира (400 мг 2 раза в сутки). Снижение концентраций ампренавира C_{min} на 17–50 % и ралтегравира C_{min} на 25–41 % наблюдалось после совместного приема фосампренавира + ритонавира (1400 мг + 100 мг 1 раз в сутки) и ралтегравира (400 мг 2 раза в сутки). Клиническое значение этого снижения неизвестно.

Лекарственные препараты против гепатита С

Телапревир: сочетанное применение фосампренавира в комбинации с ритонавиром и телапревира приводит к снижению концентрации ампренавира и телапревира в плазме крови. Механизм взаимодействия неизвестен. Не рекомендуется совместное применение фосампренавира в комбинации с ритонавиром и телапревира.

Антагонисты хемокиновых рецепторов CCR5

Маравирок: уменьшение концентрации ампренавира в плазме через 12 часов C_{12h} на 36 % наблюдалось при следующей схеме лечения — 700 мг фосампренавира и 100 мг ритонавира 2 раза в сутки в сочетании с маравироком 300 мг 2 раза в сутки. А также уменьшение концентрации ампренавира в плазме через 24 часа C_{24h} на 15 % при приеме

фосампренавира 1400 мг и ритонавира 100 мг 1 раз в сутки в сочетании с маравироком 300 мг 1 раз в сутки. Клинические исследования показывали сравнительную эффективность между фосампренавиром + ритонавиром в сочетании с маравироком 150 мг 2 раза в сутки и другими ингибиторами протеазы совместно с ритонавиром с маравироком 150 мг 2 раза в сутки. Экспозиция маравирока увеличивается приблизительно в 2 раза при приеме с фосампренавиром + ритонавиром. При назначении комбинации фосампренавир + ритонавир с маравироком рекомендуется назначать маравирок в дозе 150 мг 2 раза в сутки. Коррекции дозы для комбинации фосампренавира + ритонавира не требуется.

Антибиотики и/или противогрибковые лекарственные препараты

Кларитромицин: ритонавир увеличивает концентрации в плазме крови кларитромицина. Уменьшение дозы кларитромицина должно быть рассмотрено при назначении комбинации фосампренавир + ритонавир у пациентов с почечной недостаточностью.

Эритромицин: фармакокинетическое исследование фосампренавира в комбинации с эритромицином не проводилось. Однако, теоретически концентрации обоих препаратов в плазме могут повышаться при сочетанном назначении.

Кетоконазол или итраконазол: ампренавир повышает концентрацию кетоконазола в плазме и, предположительно, также повышает концентрацию итраконазола. Не следует применять высокие дозы кетоконазола и итраконазола (более 200 мг в сутки) одновременно с приемом препарата Телзир без предварительной оценки соотношения пользы и риска.

Рифампицин: рифампицин является сильным индуктором изофермента цитохрома CYP3A4. Сочетанное назначение с ампренавиром приводит к снижению показателей C_{min} и AUC ампренавира на 92 % и 82 % соответственно. Рифампицин не следует принимать вместе с фосампренавиром.

Рифабутин: сочетанное применение ампренавира и рифабутина приводит к повышению концентрации рифабутина в плазме на 200 % (AUC) и увеличению количества ассоциированных с рифабутином нежелательных реакций. При одновременном приеме ритонавира и рифабутина может сильно возрасти концентрация рифабутина. Рекомендуется снижать дозу рифабутина не менее чем на 50 % при одновременном назначении с препаратом Телзир и не менее чем на 75 % при приеме препарата Телзир в комбинации с ритонавиром. Необходимо тщательное врачебное наблюдение, возможно, потребуется дальнейшее снижение дозы.

Другие лекарственные препараты

Антациды: установлено снижение значений AUC и C_{max} ампренавира на 18 % и 35 %, соответственно при одновременном повышении C_{min} (C_{12h}) на 14 % при приеме однократной дозы 1400 мг фосампренавира вместе с однократным приемом 30 мл суспензии антацида (эквивалентной 2,75 г гидроксида алюминия и 1,8 г гидроксида магния). Коррекции дозы любого из перечисленных препаратов при сочетанном применении не требуется.

Антагонисты H_2-гистаминовых рецепторов: концентрация ампренавира в крови может снижаться при совместном применении антагонистов H_2-гистаминовых рецепторов (например при одновременном приеме ранитидина или циметидина). Совместный прием ранитидина (однократная доза 300 мг) с фосампренавиром (однократная доза 1400 мг) снижает AUC ампренавира в плазме на 30 % и C_{max} — на 51 %. Однако показатель ампренавира C_{min} (C_{12h}) остается без изменений. Коррекции дозы при совместном назначении для любого из указанных здесь препаратов не требуется.

Ингибиторы протонного насоса: сочетанное применение фосампренавира 1400 мг дважды в сутки и эзомепразола 20 мг в сутки в течение 14 дней увеличивало AUC эзомепразола на 55 % и T_{max} на 1 час, не влияя на C_{max} эзомепразола и аналогичные показатели ампренавира. Совместное применение эзомепразола (20 мг 1 раз в сутки) и фосампренавира (700 мг 2 раза в сутки) в комбинации с ритонавиром (100 мг 2 раза в сутки) в течение 14 дней не привело к изменению AUC, C_{max} или C_{min} ампренавира в плазме крови и AUC или C_{max} эзомепразола, t_{max} удлинилось на 1 час. Коррекции режима дозирования в данном случае не требуется.

При одновременном применении препарата Телзир с такими препаратами, как амиодарон, хинидин, лидокаин (системный путь введения), трициклические антидепрессанты и варфарин, требуется контроль концентраций этих препаратов в плазме крови в связи с возможностью развития угрожающих жизни состояний. Для варфарина необходимо следить за международным нормализованным отношением (МНО).

Приведенный ниже перечень препаратов представляет собой примеры субстратов, ингибиторов или индукторов изофермента цитохрома CYP3A4, которые могут взаимодействовать с фосампренавиром при одновременном применении. Перечень не является исчерпывающим. Клиническая значимость этих потенциальных взаимодействий неизвестна и полностью не изучена. В связи с этим следует уделять особое внимание мониторингу токсичных эффектов указанных препаратов при одновременном их приеме с препаратом Телзир.

Колхицин: пациенты с нарушением функции почек или печени не должны применять колхицин совместно с фосампренавиром и ритонавиром.

Бозентан:

Совместное назначение бозентана пациентам, получающим фосампренавир

Пациентам, получающим фосампренавир как по крайней мере 10 дней, бозентан должен быть назначен в дозировке 62,5 мг 1 раз в сутки или через день в зависимости от индивидуальной переносимости.

Совместное назначение фосампренавира пациентам, получающим бозентан

Прекратить прием бозентана за по крайней мере 36 часов перед началом приема фосампренавира. По прошествии по крайней мере 10 дней с момента начала приема фосампренавира возобновить прием бозентана в дозировке 62,5 мг 1 раз в сутки или через день в зависимости от индивидуальной переносимости.

Альфузозин: концентрация в сыворотке крови может увеличиваться, что может привести к увеличению риска развития гипотензии. Одновременное назначение не рекомендуется.

Противосудорожные препараты: одновременное назначение противосудорожных препаратов, индукторов ферментов (фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин), с препаратом Телзир без сочетанного приема с низкими дозами ритонавира может приводить к снижению концентрации ампренавира в плазме.

Фенитоин: AUC и C_{min} ампренавира снизились на 20 % и 19 %, соответственно, при этом C_{max} не изменилась при совместном применении фосампренавира (700 мг 2 раза в сутки) в комбинации с ритонавиром (100 мг 2 раза в сутки) и фенитоина (300 мг 2 раза в сутки). AUC, C_{max} и C_{min} фенитоина снизились на 22 %, 20 % и 29 %, соответственно. Таким образом, при применении фосампренавира и ритонавира в комбинации с фенитоином не требуется изменения режима дозирования фосампренавира и ритонавира. Однако рекомендуется контролировать концентрацию фенитоина в плазме крови и при необходимости снизить дозу фенитоина. Режим применения фосампренавира и ритонавира 1 раз в сутки не был исследован.

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

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

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

Ингибиторы фосфодиэстеразы-5: концентрация ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (силденафила) в плазме может значительно возрастать при одновременном применении препарата Телзир, что может увеличивать частоту нежелательных реакций силденафила и других ингибиторов фосфодиэстеразы-5. Не рекомендуется совместное применение с ингибиторами фосфодиэстеразы-5 для лечения эректильной дисфункции или легочной артериальной гипертензии (артериальная гипотония, нарушения зрения, приапизм). Одновременное применение фосампренавира и силденафила, варденафила не рекомендуется.

Флутиказона пропионат (взаимодействие с ритонавиром): у здоровых добровольцев при одновременном применении в течение 7 дней 200 мкг флутиказона интраназально 1 раз в сутки и 100 мг ритонавира капсулы 2 раза в сутки было показано существенное увеличение концентраций флутиказона пропионата в сыворотке крови и снижение уровня эндогенного кортизола приблизительно на 86 %. Ожидается увеличение риска развития системных нежелательных реакций, связанных с ингаляционным введением флутиказона пропионата. Сообщения о развитии системных нежелательных эффектов включают синдром Кушинга, угнетение функции надпочечников у пациентов получавших ритонавир и флутиказона пропионат ингаляционным или интраназальным путем. Подобное взаимодействие прогнозируется для всех глюкокортикостероидов, метаболизирующихся изоферментом цитохрома CYP3A4.

Таким образом, следует избегать совместного применения флутиказона пропионата и ритонавира, за исключением случаев, когда потенциальная польза для пациента превышает риск системных эффектов кортикостероидов.

Галофантрин: концентрация галофантрина в плазме крови может повышаться при совместном применении с фосампренавиром, что может привести к увеличению частоты нежелательных явлений, связанных с применением галофантрина, таких как сердечная аритмия. Не рекомендуется совместное применение этих препаратов.

Ингибиторы гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктаза): при совместном применении с фосампренавиром ожидается выраженное повышение концентрации в плазме крови ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, таких как ловастатин и симвастатин, метаболизм которых в значительной степени зависит от изофермента цитохрома CYP3A4. Поскольку повышение концентрации ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы может привести к миопатии, включая рабдомиолиз, не рекомендуется применение этих препаратов в комбинации с фосампренавиром. C_{max} и AUC аторвастатина увеличились на 304% и 130%, соответственно, а C_{min} снизилась на 10% при

совместном применении аторвастатина (10 мг один раз в сутки в течение 4 дней) и фосампренавира (1400 мг 2 раза в сутки в течение 2 недель). C_{max}, AUC и C_{min} ампренавира снизились на 18 %, 27 % и 12 %, соответственно. При совместном применении с фосампренавиром следует применять дозы аторвастатина не выше 20 мг/сутки, при этом обеспечивая тщательный контроль токсичности аторвастатина. Такие же рекомендации действуют в отношении применения аторвастатина и фосампренавира в комбинации с ритонавиром. Метаболизм правастатина и флувастатина не зависит от изофермента цитохрома CYP3A4, в связи с чем не ожидается взаимодействий с ингибиторами протеазы. Если показано лечение ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, рекомендуется применение правастатина или флувастатина.

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

Сальметерол: совместное назначение сальметерола и фосампренавира не рекомендуется. Данная комбинация может привезти к увеличению риска нежелательных явления со стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с приемом сальметерола, таких как удлинение интервала QT, учащенное сердцебиение и свищ.

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

Метадон: фосампренавир + ритонавир (700 мг + 100 мг 2 раза в сутки) снижает концентрацию метадона в плазме, но метадон не изменяет фармакокинетику ампренавира. При совместном назначении метадона с препаратом Телзир (без ритонавира) не требуется коррекции дозы.

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

Стероидные препараты: совместное применение фосампренавира в дозе 700 мг 2 раза в сутки в комбинации с ритонавиром в дозе 100 мг 2 раза в сутки и препарата Бревинор (этинилэстрадиол (ЭЭ) 0,035 мг/норэтистерон (НЭ) 0,5 мг) 1 раз в сутки снизило AUC(0-τ) и C_{max} ЭЭ в плазме крови на 37 % и 28 %, соответственно, и снизило AUC(0-τ), C_{max} и C_{τ}

НЭ на 34 %, 38 % и 26 %, соответственно. Совместное применение с препаратом Бревинор значимо не повлияло на фармакокинетические (ФК) параметры ампренавира в плазме крови в равновесном состоянии; однако AUC(0-τ) и Cmax ритонавира были на 45 % и 63% выше, соответственно, в сравнении с полученными ранее данными у пациентов женского пола, получавших фосампренавир+ритонавир в качестве монотерапии. Помимо снижения концентрации гормонального контрацептива, совместное применение фосампренавира в комбинации с ритонавиром и препарата Бревинор вызвало клинически значимое повышение активности трансаминаз печени у некоторых здоровых пациентов. Таким образом, женщинам, способным к деторождению, рекомендуется использовать альтернативные негормональные методы контрацепции.

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

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

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

Пациента следует проинформировать, что комбинированная антиретровирусная терапия, включая препарат Телзир, не излечивает ВИЧ-инфекцию, поэтому на фоне терапии могут развиться оппортунистические инфекции или другие осложнения ВИЧ-инфекции. Не доказано, что известные к настоящему времени антиретровирусные препараты, включая комбинированную терапию препаратом Телзир, способны предотвращать передачу ВИЧ другим лицам при половом контакте или через кровь. Поэтому следует соблюдать соответствующие меры предосторожности. Фармакокинетика, безопасность и эффективность применения фосампренавира у детей в возрасте до 4 недель не установлены. У пациентов с сопутствующим гепатитом В или С или у пациентов с исходно повышенной активностью трансаминаз риск повышения активности трансаминаз увеличивается. У таких пациентов до начала терапии, а затем через регулярные интервалы во время лечения 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 ввиду его высокой степени связывания с белками плазмы крови.

Ампренавир, как и другие ингибиторы протеазы ВИЧ, является ингибитором фермента 3А4 цитохрома Р450. Не следует применять фосампренавир одновременно с препаратами, которые обладают узким терапевтическим диапазоном и являются субстратами изофермента цитохрома CYP3A4. Существуют и другие препараты, применение которых может привести к серьезным и/или представляющим угрозу для жизни лекарственным взаимодействиям, в связи с чем рекомендуется соблюдать осторожность при совместном применении фосампренавира с медицинскими препаратами, которые являются стимуляторами, ингибиторами или субстратами изофермента цитохрома CYP3A4.

Не рекомендуется совместное применение фосампренавира и делавирдина, поскольку наблюдается значимое снижение концентрации делавирдина.

Ингибиторы протеазы вируса гепатита С (ВГС): ингибиторы протеазы ВГС обладают структурным сходством с ингибиторами протеазы ВИЧ, и имеются доказательства, позволяющие предположить, что они имеют общий путь метаболизма. Совместное применение фосампренавира в комбинации с ритонавиром и телапревиром приводит к стабильному снижению экспозиции ампренавира и телапревира при равновесной концентрации, при этом возможно достижение субтерапевтической концентрации. Не рекомендуется совместное применение фосампренавира в комбинации с ритонавиром и телапревиром.

Получены сообщения о фармакокинетическом взаимодействии между боцепревиром и некоторыми ингибиторами протеазы ВИЧ в комбинации с ритонавиром, которое привело к снижению концентрации ингибиторов протеазы ВИЧ и, в некоторых случаях, к снижению концентрации боцепревира. Несмотря на то, что взаимодействие с фосампренавиром в комбинации с ритонавиром не исследовали, существует вероятность сходного взаимодействия. Таким образом, не рекомендуется совместное применение боцепревира и фосампренавира в комбинации с ритонавиром.

Серьезные и/или представляющие угрозу для жизни лекарственные взаимодействия возможны между ампренавиром и амиодароном, лидокаином (системные), трициклическими антидепрессантами, хинидином и варфарином. Рекомендуется контролировать концентрацию (варфарин — контроль Международного нормализованного отношения) этих препаратов, поскольку это позволит минимизировать риск потенциальной угрозы безопасности при совместном применении.

Совместное применение ампренавира и рифабутина приводит к повышению концентрации рифабутина в плазме крови (AUC) на 200 %. Рекомендуется снижение дозировки рифабутина, по крайней мере, на 50 % от рекомендованной дозы при совместном применении с фосампренавиром. При совместном применении с ритонавиром ожидается еще большее повышение концентрации рифабутина. Рекомендуется снижение дозировки рифабутина, по крайней мере, на 75 % от рекомендованной дозы при применении с фосампренавиром и ритонавиром. Необходимо клиническое наблюдение за пациентами.

Не рекомендуется совместное применение фосампренавира и препаратов, содержащих *Hypericum perforatum* (также известного как зверобой продырявленный). Результаты исследования фармакокинетики с применением индинавира показывают, что *Hypericum perforatum* может снизить сывороточную концентрацию ампренавира при совместном применении.

В связи с возможным повышенным риском повышения активности трансаминаз и изменением уровня гормонов при совместном применении фосампренавира, ритонавира и оральных контрацептивов, женщинам, способным к деторождению, рекомендуется использовать негормональные методы контрацепции.

Отсутствуют данные о совместном применении фосампренавира и ритонавира с эстрогенами и/или прогестагенами в качестве гормональной заместительной терапии. Не была установлена эффективность и безопасность данных видов терапии с применением фосампренавира и ритонавира.

Реакции гиперчувствительности

Прием препарата при развитии кожной сыпи слабой или умеренной степеней тяжести и при отсутствии тяжелых системных проявлений гиперчувствительности может быть продолжен с одновременным применением антигистаминных препаратов. Тяжелые жизнеугрожающие кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона, в клинических исследованиях наблюдались менее чем у 1 % пациентов. Препарат Телзир должен быть отменен без возобновления приема в случае развития следующих симптомов:

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

Пациенты с гемофилией

Были зарегистрированы участившиеся случаи кровотечений, включая спонтанные внутрикожные гематомы и гемартрозы, у пациентов с гемофилией А и В, получающих лечение ингибиторами протеазы ВИЧ. Некоторые из этих пациентов получали лечение фактором свертывания крови VIII. В более чем половине случаев лечение ингибиторами протеазы ВИЧ было продолжено или возобновлено (в том случае, если лечение было прервано). Причинная взаимосвязь возможна, несмотря на то, что механизм действия не разъяснен. Таким образом, пациентов с гемофилией необходимо информировать о возможном учащении кровотечений.

Гемолитическая анемия

Были получены сообщения о развитии острой гемолитической анемии у пациента, получавшего ампренавир.

Гипергликемия

Случаи развития сахарного диабета, гипергликемии или обострения имеющегося сахарного диабета были отмечены у пациентов, получающих антиретровирусную терапию, включая ингибиторы протеазы ВИЧ. У некоторых пациентов требовалось начало инсулиновой терапии или коррекция дозы инсулина или пероральных гипогликемических препаратов для купирования данных явлений. В некоторых случаях был зарегистрирован диабетический кетоацидоз. Причинно-следственная связь между терапией ингибиторами протеазы ВИЧ и этими явлениями не была установлена.

Перераспределение подкожно-жировой клетчатки

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

Повышение содержания липидов

Лечение фосампренавиром приводило к повышению концентрации триглицеридов и холестерина. Следует определять исходную концентрацию триглицеридов и холестерина до начала терапии, а затем регулярно контролировать эти показатели в ходе лечения фосампренавиром. Лечение дислипидемии должно проводиться на основании клинических проявлений.

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на ранних этапах антиретровирусной терапии могут развиваться воспалительные реакции в ответ на

бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции и вызвать серьезные клинические проявления или ухудшение состояния пациента (цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или местные микобактериальные инфекции и пневмоцистная пневмония). Обычно такие реакции наблюдаются в течение первых нескольких недель или месяцев после начала терапии. При любых признаках воспаления следует срочно начинать соответствующую терапию.

Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса, полимиозит и синдром Гийена-Барре) также наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии и иметь атипичное течение.

Почечнокаменная болезнь

В период пострегистрационного наблюдения были получены сообщения о случаях почечнокаменной болезни у пациентов с ВИЧ-1, получавших фосампренавир. Поскольку эти сообщения были направлены добровольно в рамках клинической практики, невозможно провести оценку частоты встречаемости этих явлений. При возникновении признаков или симптомов почечнокаменной болезни можно рассмотреть возможность временной приостановки или полного прекращения лечения.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

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

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые оболочкой, 700 мг.

По 60 таблеток во флакон из полиэтилена высокой плотности, укупоренный завинчивающейся крышкой с пластмассовой прокладкой, с контролем первого вскрытия и устройством против вскрытия флакона детьми. На крышку нанесена схема вскрытия флакона. Флакон снабжен мембраной из бумаги и фольги алюминиевой с нанесенными логотипами компании на английском языке. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Производитель

1. «Глаксо Вэллком Оперэйшенс» / Glaxo Wellcome Operations

Великобритания, SG12 0DJ, Хертфордшир, Вэа, Прайори стрит / Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, United Kingdom

Фасовщик, упаковщик, выпускающий контроль качества

1. «Глаксо Вэллком Оперэйшенс» / Glaxo Wellcome Operations

Великобритания, SG12 0DJ, Хертфордшир, Вэа, Прайори стрит / Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, United Kingdom

2. «Глаксо Вэллком С.А.» / Glaxo Wellcome S.A.

Авда де Экстремадура 3, 09400 Аранда де Дуэро, Бургос, Испания / Avda de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero Burgos Spain

НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

«ВиивВ Хелскер Великобритания Лимитед» / ViiV Healthcare UK Limited

Великобритания, TW8 9GS Миддлсекс, Брентфорд, Грейт Вест Роуд 980 / 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, United Kingdom

За дополнительной информацией обращаться

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 3, эт. 5

Бизнес-Парк «Крылатские холмы»

Тел.: (495) 777 89 00; факс: (495) 777 89 04

Руководитель отдела регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» Петрова А.А.