МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛС-002473-230115
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ТЕЛЗИР / TELZIR

Таблетки покрытые оболочкой, 700 мг

«Глаксо Вэллком Оперэйшенс», Великобритания

«Глаксо Вэллком С.А.», Испания

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «___» 230115 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ, ВЛИЯНИЕ НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ	**ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ, ВЛИЯНИЕ НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ**
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	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

Старая редакция	Новая редакция
самцов или самок крыс и не влияло на развитие и созревание сперматозоидов у крыс, получивших препарат.	самцов или самок крыс и не влияло на развитие и созревание сперматозоидов у крыс, получивших препарат.
Беременность	**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.	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.	Применение препарата Телзир при беременности возможно, только если ожидаемая польза применения превышает возможный риск для плода.
Период грудного вскармливания	**Период грудного вскармливания**
Ввиду возможности передачи ВИЧ с грудным молоком грудное вскармливание противопоказано.	**Для предотвращения передачи ВИЧ ребенку ВИЧ-инфицированным женщинам кормление грудью противопоказано, в связи с тем, что ВИЧ проникает в грудное молоко.**
	На основании данных, полученных на животных, ожидается, что ампренавир может экскретироваться в грудное молоко человека, хотя в исследованиях с участием человека это подтверждено не

Старая редакция	Новая редакция
	было.
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	**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ** **Были проведены специальные фармакокинетические исследования лекарственных взаимодействий между фосампренавиром и другими лекарственными препаратами. Кроме того, были проведены экстенсивные исследования взаимодействий между ампренавиром, активным метаболитом фосампренавира, и другими лекарственными препаратами.** Учитывая, что фосампренавир подвергается в кишечнике пристеночному метаболизму, быстро **и в значительной степени** превращаясь в ампренавир, и то, что концентрации ампренавира в плазме крови **сравнимы** 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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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. **Ритонавир является мощным ингибитором изофермента CYP3A цитохрома P450. Ритонавир также ингибирует изофермент CYP2D6 и стимулирует активность изоферментов CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9, а также глюкуронозилтранс-феразы. Ампренавир является менее мощным ингибитором изофермента CYP3A4 по сравнению с ритонавиром.** При необходимости применения низкой дозы ритонавира для улучшения фармакокинетического профиля ампренавира следует обратиться к полной инструкции по применению ритонавира. **Запрещенные комбинации** **Фосампренавир** не следует назначать одновременно с субстратами изофермента цитохрома **P450 3A4** (CYP3A4), имеющими узкий терапевтический диапазон концентраций. Сочетанное применение таких препаратов и препарата Телзир может привести к конкурентному ингибированию метаболизма этих препаратов и потенциально создавать

Старая редакция	Новая редакция
Не следует применять фосампренавир одновременно с силденафилом при лечении легочной артериальной гипертензии. Существует повышенный риск серьезных нежелательных явлений, связанных с применением силденафила.	условия для проявления серьезных и/или угрожающих жизни нежелательных **реакций**, таких как сердечная аритмия (например, терфенадин, астемизол, цизаприд и пимозид), артериальная гипотензия (например, альфа-блокатор альфузозин), длительный седативный эффект или подавление дыхательной функции (например, триазолам, мидазолам, диазепам, флуразепам, **кветиапин**), спазм периферических сосудов или ишемия (например, эрготамин, дигидроэрготамин, эргоновин и метилэргоновин).
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.	Не следует применять фосампренавир одновременно с альфузозином, флекаинидом, пропафеноном, делавирдином, зверобоем продырявленным.
Взаимодействие с антиретровирусными средствами	Не следует применять фосампренавир одновременно с силденафилом при лечении легочной артериальной гипертензии. Существует повышенный риск серьезных нежелательных **реакций**, связанных с применением силденафила.
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	**Сопутствующее применение рифампицина с ампренавиром** снижает величину AUC **и** C_{min} ампренавира в плазме **крови** на 82 % **и 92 %, соответственно**. Совместное назначение препарата Телзир с рифампицином **противопоказано в связи с ожидаемым** снижением концентрации ампренавира в плазме **крови**.
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	

Старая редакция	Новая редакция
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.	**Взаимодействие с антиретровирусными препаратами** *Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы* *Эфавиренз*: у взрослых эфавиренз снижает значения C_{max}, $C_{min, ss}$ 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 **крови**. 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 **крови** 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

Старая редакция	Новая редакция
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	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. ***Этравирин:* при совместном назначении этравирина с комбинацией фосамперанавир + ритонавир, показатели AUC, C_{min} и C_{max} ампренавира увеличивались на 69 %,**

Старая редакция	Новая редакция
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.	**77 % и 62 %, соответственно. Показатели AUC, C_{min} и C_{max} этравирина значительно не изменялись (по сравнению с имеющимися контрольными данными). При применении препарата Телзир может потребоваться коррекция режима дозирования (следует рассмотреть назначение препарата Телзир® в форме суспензии для приема внутрь).** *Делавирдин:* AUC, C_{max} и C_{min} делавирдина уменьшались, соответственно, на 61 %, 47 % и 88 % при одновременном назначении с ампренавиром. AUC, C_{max} и C_{min} ампренавира увеличивались на 130 %, 40 % и 125 %, **соответственно**. 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

Старая редакция	Новая редакция
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 2 раза в сутки) и атазанавира	фосампренавира **со следующими антиретровирусными препаратами:** зидовудин, диданозин, ставудин, ламивудин, абакавир и тенофовир, нет необходимости в коррекции режима дозирования. *Ингибиторы протеазы **ВИЧ*** Нет специальных рекомендаций относительно режима дозирования при использовании фосампренавира в комбинации с другими ингибиторами протеазы **ВИЧ**, 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 **комбинации** лопинавир + ритонавир (533 мг + 133 мг 2 раза в сутки в течение 2 недель) **совместно** с фосампренавиром (1400 мг 2 раза в сутки в течение 2 недель) **при сравнении с стандартным режимом приема комбинации лопинавир + ритонавир (400 мг + 100 мг 2 раза в сутки)**. При этом **показатели** C_{max}, AUC и C_{min} **для комбинации с**

Старая редакция	Новая редакция
(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 ($AUC_{(0-\tau)}$) атазанавира в плазме снижалась на 22 %, C_{max} на 24 %, а C_τ 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	ампренавиром **были** на 13 %, 26 % и 42 % **меньше**, соответственно, по сравнению со **значениями, полученными при** приеме комбинации фосампренавир + ритонавир (700 мг + 100 мг 2 раза в сутки в течение 2 недель). Оптимальная доза данной комбинации с точки зрения безопасности и эффективности не установлена. **Одновременное применение не рекомендуется.** *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 на 22 %, 38 % и 27 %, **соответственно**. *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} **саквинавира в равновесном состоянии** повышалась на 21 %, а значения AUC и C_{min} саквинавира **в равновесном состоянии** снижались на 19 % и 48 %, **соответственно**. *Нелфинавир*: при сочетанном применении

Старая редакция	Новая редакция
+ ритонавира (1400 мг + 100 мг 1 раз в сутки) и ралтегравира (400 мг 2 раза в сутки). Клиническое значение этого снижения неизвестно.	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 на 12 %, 15 % и 14 %, **соответственно**.
Лекарственные препараты против гепатита С	*Атазанавир:* совместный прием фосампренавира + ритонавира (700 мг + 100 мг 2 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 ($AUC_{(0-\tau)}$) атазанавира в плазме **крови** снижалась на 22 %, C_{max} — на 24 %, а C_{τ} оставалась неизменной по сравнению со значениями, полученными для комбинации атазанавир + ритонавир (300 мг + 100 мг 1 раз в сутки).
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.	Ингибиторы интегразы **ВИЧ**
Антагонисты хемокиновых рецепторов CCR5	*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 **(значения, полученные при приеме натощак)**.
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	

Старая редакция	Новая редакция
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	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 **комбинации** фосампренавир + ритонавир (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 **комбинации** фосампренавир + ритонавир (1400 мг + 100 мг 1 раз в сутки) и ралтегравира (400 мг 2 раза в сутки). Клиническое значение этого снижения неизвестно. **Значительное снижение экспозиции и C_{min}, установленное как для ампренавира так и для ралтегравира, (особенно при приеме пищей), может привести к вирусологической неудаче у пациентов.** <u>Антагонисты хемокиновых рецепторов CCR5</u> *Маравирок:* уменьшение концентрации ампренавира в плазме **крови** через 12 часов C_{12h} на 36 % наблюдалось при следующей схеме лечения — 700 мг фосампренавира и 100 мг ритонавира 2 раза в сутки в

Старая редакция	Новая редакция
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	сочетании с маравироком 300 мг 2 раза в сутки. А также уменьшение концентрации ампренавира в плазме **крови** 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 **комбинацией** фосампренавир + ритонавир и маравирока 150 мг 2 раза в сутки и другими ингибиторами протеазы **ВИЧ** совместно с ритонавиром **и** маравирока 150 мг 2 раза в сутки. Экспозиция маравирока увеличивается приблизительно в 2 раза при приеме с **комбинацией** фосампренавир + ритонавир. При назначении комбинации фосампренавир + ритонавир с маравироком рекомендуется назначать маравирок в дозе 150 мг 2 раза в сутки. Коррекции дозы для комбинации фосампренавир + ритонавир не требуется. **Одновременное применение маравирока в дозе 300 мг 2 раза в сутки и комбинации фосампренавир + ритонавир не рекомендуется. Наблюдается значительное снижение C_{min} ампренавира, которое может привести к вирусологической неудаче у пациентов.** **<u>Лекарственные препараты против гепатита С</u>** *Телапревир:* сочетанное применение

Старая редакция	Новая редакция
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 2 раза 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	фосампренавира в комбинации с ритонавиром и телапревиром приводит к снижению концентрации ампренавира и телапревира в плазме крови. Механизм взаимодействия неизвестен. Не рекомендуется совместное применение фосампренавира в комбинации с ритонавиром и телапревира. ***Боцепревир*: не изучалось. Основываясь на результатах исследования совместного применения боцепревира с другими ингибиторами протеазы ВИЧ, совместное применение боцепревира с комбинацией фосампренавир + ритонавир, вероятно, приведет к субтерапевтическим уровням боцепревира и ампренавира. Совместное применение боцепревира с фосампренавиром и ритонавиром не рекомендуется.** **<u>Антибиотики и/или противогрибковые лекарственные препараты</u>** *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 теоретические

Старая редакция	Новая редакция
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.	концентрации обоих препаратов в плазме **крови** могут повышаться при сочетанном назначении. *Кетоконазол или итраконазол*: ампренавир повышает концентрацию кетоконазола в плазме **крови** и, предположительно, также повышает концентрацию итраконазола. Не следует применять высокие дозы кетоконазола и итраконазола (более 200 мг в сутки) одновременно с приемом **фосампренавира** 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 **противопоказан при применении совместно** с фосампренавиром. *Рифабутин:* сочетанное применение ампренавира и рифабутина приводит к повышению концентрации рифабутина в плазме **крови** 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 % **от рекомендованной дозы** при одновременном назначении с

Старая редакция	Новая редакция
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	**фосампренавиром** и не менее чем на 75 % **от рекомендованной дозы** при приеме **фосампренавира** 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, ранитидин **и** циметидин). Совместный прием ранитидина (однократная доза 300 мг) с фосампренавиром (однократная доза 1400 мг) снижает AUC ампренавира в плазме **крови** 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.

Старая редакция	Новая редакция
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	*Ингибиторы протонного насоса:* сочетанное применение фосампренавира (1400 мг 2 раза в сутки) и эзомепразола (20 мг **1 раз** в сутки) в течение 14 дней **не приводило к изменению AUC, C_{max} или C_{min} ампренавира в плазме крови,** увеличивало AUC эзомепразола **в плазме крови** на 55 % и t_{max} на 1 час, не влияя на C_{max}. 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 **приводило** 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 дозы при совместном назначении для любого из указанных здесь препаратов не требуется.** При одновременном применении **фосампренавира** 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,

Старая редакция	Новая редакция
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	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 **фосампренавиром**. *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 по крайней мере 10 дней, бозентан должен быть назначен в **дозе** 62,5 мг 1 раз в сутки или через день в зависимости от индивидуальной переносимости. *Совместное назначение фосампренавира пациентам, получающим бозентан* Прекратить прием бозентана по крайней мере **за** 36 часов перед началом приема фосампренавира. По прошествии **не менее** 10 дней с момента начала приема фосампренавира возобновить прием бозентана в **дозе** 62,5 мг 1 раз в сутки или через день в зависимости от

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 **фосампренавиром** без сочетанного приема с низкими дозами ритонавира может приводить к снижению концентрации ампренавира в плазме **крови**. *Фенитоин:* AUC и C_{min} ампренавира **увеличились** 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 **1** раз 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 **повысить** дозу фенитоина. Режим применения фосампренавира и ритонавира

Старая редакция	Новая редакция
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	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. ***Трициклические антидепрессанты (дезипрамин, нортриптилин):*** **не изучалось. Ожидается повышение концентрации (умеренное ингибирование ритонавиром CYP2D6). Рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и нежелательных реакций трициклических антидепрессантов.** *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 **крови**. *Ингибиторы фосфодиэстеразы-5*: **не изучалось. Согласно данным по другим ингибиторам протеазы ВИЧ,** концентрация ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (**например,** силденафила) в плазме **крови** может значительно возрастать при одновременном

Старая редакция	Новая редакция
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 привести к увеличению риска нежелательных явлений 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	применении **фосампренавира**, что может увеличивать частоту нежелательных реакций 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, **тадалафила и** варденафила не рекомендуется. *Флутиказона пропионат (взаимодействие с ритонавиром):* у здоровых добровольцев при одновременном применении в течение 7 дней 200 мкг флутиказона **пропионата** интраназально 1 раз в сутки и 100 мг ритонавира капсулы 2 раза в сутки было показано существенное увеличение концентраций флутиказона пропионата в **плазме** 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 **реакций** включают синдром Кушинга, угнетение функции надпочечников у пациентов получавших ритонавир и флутиказона пропионат ингаляционным или интраназальным

Старая редакция	Новая редакция
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 Cmax ЭЭ в плазме крови на 37 % и 28 %, соответственно, и снизило AUC(0-τ), Cmax и Cτ 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	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 **реакций** кортикостероидов. *Галофантрин*: концентрация галофантрина в плазме крови может повышаться при совместном применении с фосампренавиром, что может привести к увеличению частоты нежелательных **реакций,** 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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 **1** 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 **ВИЧ**. Если показано лечение ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, рекомендуется применение правастатина или флувастатина. *Иммунодепрессанты*: можно ожидать повышения концентрации в плазме **крови** циклоспорина, рапамицина и такролимуса при одновременном назначении с фосампренавиром. По этой причине рекомендован частый контроль

Старая редакция	Новая редакция
	терапевтических концентраций до тех пор, пока уровни не станут стабильными. *Салметерол:* совместное назначение салметерола и фосампренавира не рекомендуется. Данная комбинация может привести к увеличению риска нежелательных **реакций** со стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с приемом салметерола, таких как удлинение интервала QT, учащенное сердцебиение и **синус**. *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*: **совместное применение комбинации фосампренавира в дозе 700 мг с ритонавиром в дозе 100 мг 2 раза в сутки и метадона 1 раз в сутки (в дозе ≤ 200 мг) в течение 14 дней приводило к снижению $AUC_{(0-\tau)}$ и C_{max} активного (R)-энантиомера метадона на 18 % и 21 %. Несвязанная фракция R-метадона увеличилась через 2 часа (12,4 % в сравнении с 8,5 %) и через 6 часов (11,5 % в сравнении с 9,3 %), однако концентрация несвязанного R-**

Старая редакция	Новая редакция
	метадона (активного) через 2 часа и 6 часов значимо не изменилась. Основываясь на сравнительных исторических данных, метадон не изменяет фармакокинетику ампренавира. Сходное влияние на концентрацию метадона наблюдалось при совместном применении ампренавира (без ритонавира) и метадона. На основании этих данных при совместном назначении метадона с фосампренавиром не требуется коррекции дозы. В качестве меры предосторожности, должен быть проведен мониторинг возможного развития абстинентного синдрома у пациентов. *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 **снижало** $AUC_{(0-\tau)}$ и C_{max} ЭЭ в плазме крови на 37 % и 28 %, соответственно, и

Старая редакция	Новая редакция
	снижало $AUC_{(0-\tau)}$, 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 $AUC_{(0-\tau)}$ и C_{max} ритонавира были на 45 % и 63 % выше, соответственно, в сравнении с полученными ранее данными у пациентов женского пола, получавших **только комбинацию** фосампренавир + ритонавир. Помимо снижения концентрации гормонального контрацептива, совместное применение фосампренавира в комбинации с ритонавиром и препаратом 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

Старая редакция	Новая редакция
	после его отмены. ***Кветиапин:*** **в связи с ингибированием фосампренавиром изофермента CYP3A ожидается повышение концентрации кветиапина. Противопоказано совместное применение фосампренавира и кветиапина, поскольку это может привести к повышению токсичности, связанной с применением кветиапина. Повышение концентрации кветиапина в плазме крови может привести к коме.**

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» Бакиева О.М.