МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛС-002473-210915
СОГЛАСОВАНО

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 № 2**

Дата внесения Изменения «__» 210915 20__ г.

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**<br>• Известная повышенная чувствительность к фосампренавиру, ампренавиру или любому другому компоненту, входящему в состав препарата.<br>• Одновременное применение с препаратами, имеющими узкий терапевтический диапазон концентраций и являющимися субстратами системы изофермента цитохрома CYP3A4.<br>• Одновременное применение с силденафилом при лечении легочной артериальной гипертензии.<br>• Одновременное применение препарата Телзир в комбинации с ритонавиром и препаратами, которые в большой степени зависят от метаболизма системой изофермента цито- | **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**<br>• Известная повышенная чувствительность к фосампренавиру, ампренавиру или любому другому компоненту, входящему в состав препарата.<br>• Одновременное применение **препарата Телзир** с препаратами, имеющими узкий терапевтический диапазон и являющимися субстратами изофермента цитохрома CYP3A4, **например, алфузозин, амиодарон, астемизол, бепридил, цизаприд, дигидроэрготамин, эрготамин, эргоновин, метилэргоновин, пимозид, кветиапин, хинидин, терфенадин, мидазолам и триазолам для приема внутрь, силденафил (при лечении легочной артериальной** |

| Старая редакция | Новая редакция |
| --- | --- |
| хрома CYP2D6, таких как флекаинид и пропафенон.<br>• Одновременное применение препарата Телзир с рифампицином.<br>• Тяжелая печеночная недостаточность (пациентам необходимо назначать препарат Телзир, суспензия для приема внутрь, ввиду невозможности коррекции дозы при приеме таблеток).<br>• Дети и подростки с массой тела менее 39 кг (рекомендуется применять препарат Телзир® в лекарственной форме суспензия для приема внутрь). | **гипертензии).**<br>• **Одновременное применение с симвастатином и ловастатином, поскольку повышение концентрации последних в плазме крови может привести к развитию миопатии, включая рабдомиолиз.**<br>• **Одновременное применение с растительными препаратами, содержащими зверобой продырявленный, из-за риска снижения концентрации ампренавира в плазме крови.**<br>• 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.<br>• Одновременное применение препарата Телзир с рифампицином.<br>• Тяжелая печеночная недостаточность (пациентам необходимо назначать препарат Телзир® в лекарственной форме суспензия для приема внутрь, ввиду невозможности коррекции дозы при приеме таблеток).<br>• Дети и подростки с массой тела менее 39 кг (рекомендуется применять препарат Телзир® в лекарственной форме суспензия для приема внутрь). |
| **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** | **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| 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.<br>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».<br>*Нарушения функций печени и почек*<br>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 трансa- | 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, получавшими фосампренавир. Препарат Телзир необходимо применять с осторожностью у пациентов с известной гиперчувствительностью к сульфонамидным препаратам.<br>Использование фосампренавира с ритонавиром в дозах, превышающих зарегистрированные, может у ряда пациентов сопровождаться повышением активности трансаминаз, в связи с чем не рекомендуется превышать дозы, указанные в разделе «Способ применения и дозы».<br>*Нарушения функций печени и почек*<br>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 трансa- |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| миназ 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.<br>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.<br>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.<br>Совместное применение препарата Телзир и галофантрина не рекомендовано ввиду возможного повышения концентрации галофантрина и сопряженного риска возникновения серьезных нежелательных явлений, таких как аритмия.<br>*Ингибиторы гидроксиметилглутарил-КоА-* | миназ 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.<br>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.<br>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.<br>Совместное применение препарата Телзир и галофантрина не рекомендовано ввиду возможного повышения концентрации галофантрина и сопряженного риска возникновения серьезных нежелательных явлений, таких как аритмия.<br>*Ингибиторы гидроксиметилглутарил-КоА-* |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| *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.<br>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.<br>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»). | *редуктазы **(ГМГ-КоА-редуктазы).*** **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 ГМГ-КоА-редуктазы, рекомендовано назначение правастатина или флувастатина.<br>При совместном приеме фосампренавира и ралтегравира наблюдается значительное снижение концентраций ампренавира и ралтегравира в плазме крови. В связи с этим совместный прием фосампренавира и ралтегравира не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).<br>**Совместное назначение фосампренавира и ингибиторов 5-фосфодиэстеразы при терапии эректильной дисфункции (например, силденафила) не рекомендовано**, так как может привести к существенному повышению концентрации ингибиторов 5-фосфодиэстеразы. Как следствие данного взаимодействия могут возникнуть нежелательные явления, включая гипотонию, синкопальные состояния, нарушения зрения и приапизм.<br>Фармакокинетика у пациентов старше 65 лет не изучалась |

| Старая редакция | Новая редакция |
| --- | --- |
| 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.<br>Фармакокинетика у пациентов старше 65 лет не изучалась. | |
| **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ**<br>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 | **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ**<br>**Метаболические взаимодействия (изофермент цитохрома CYP3A4)**<br>**При совместном применении фосампренавира и ритонавира профиль метаболических лекарственных взаимодействий ритонавира может преобладать, поскольку ритонавир является более мощным ингибитором изофермента цитохрома CYP3A4. Следовательно, перед началом терапии препаратом Телзир в комбинации с ритонавиром необходимо ознакомиться с инструкцией по применению ритонавира. Ритонавир также ингибирует изофермент цитохрома CYP2D6, но в меньшей степени, чем изофермент цитохрома CYP3A4. Ритонавир индуцирует изоферменты CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 и глюкуронозилтрансферазу.**<br>Ампренавир, активный метаболит фосам- |

| Старая редакция | Новая редакция |
| --- | --- |
| у взрослых.<br>**Метаболические взаимодействия (изофермент цитохрома CYP3A4)**<br>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.<br>Ритонавир является мощным ингибитором изофермента CYP3A цитохрома P450. Ритонавир также ингибирует изофермент CYP2D6 и стимулирует активность изоферментов CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9, а также глюкуронозилтрансферазы. Ампренавир является менее мощным ингибитором изофермента CYP3A4 по сравнению с ритонавиром.<br>При необходимости применения низкой дозы ритонавира для улучшения фармакокинетического профиля ампренавира следует обратиться к полной инструкции по применению ритонавира.<br>**Запрещенные комбинации**<br>Фосампренавир не следует назначать одновременно с субстратами изофермента цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), имеющими узкий терапевтический диапазон концентраций. Сочетанное применение таких препа- | пренавира **и ритонавира,** главным образом метаболизируются в печени изоферментом цитохрома CYP3A4. Препараты, которые метаболизируются тем же путем или изменяют активность изофермента цитохрома CYP3A4, могут изменять фармакокинетику ампренавира **и ритонавира.** Аналогичным образом **прием** фосампренавира может влиять на фармакокинетику других **действующих веществ**, метаболизм которых протекает по тому же пути.<br>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.<br>**Описанные ниже исследования были проведены с применением фосампренавира / ритонавира в рекомендуемых до-** |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| ратов и препарата Телзир может привести к конкурентному ингибированию метаболизма этих препаратов и потенциально создавать 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).<br>Не следует применять фосампренавир одновременно с альфузозином, флекаинидом, пропафеноном, делавирдином, зверобоем продырявленным.<br>Не следует применять фосампренавир одновременно с силденафилом при лечении легочной артериальной гипертензии. Существует повышенный риск серьезных нежелательных реакций, связанных с применением силденафила.<br>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.<br>**Взаимодействие с антиретровирусными** | **зах (т.е. 700 / 100 мг 2 раза в сутки), и было оценено взаимодействие в равновесном состоянии при применении препаратов в течение 10–21 дней.** |

| **Препараты по областям терапии** | **Взаимодействие среднее геометрическое значение изменения (%) (возможный механизм)** | **Рекомендации относительно совместного применения** |
|---|---|---|
| **АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ** *Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы* | | |
| **Эфавиренз 600 мг 1 раз в сутки** | **Клинически значимое взаимодействие не наблюдалось.** | **Отсутствует необходимость в коррекции дозы.** |
| **Невирапин 200 мг 2 раза в сутки** | **Клинически значимое взаимодействие не наблюдалось.** | **Отсутствует необходимость в коррекции дозы.** |
| **Этравирин (проведено исследование с участием 8 пациентов)** | **Ампренавир AUC ↑ 69 %<br>Ампренавир $C_{min}$ ↑ 77 %<br>Ампренавир $C_{max}$ ↑ 62 %<br>Этравирин** | **Может потребоваться снижение дозы фосампренавира (при применении суспензии для** |

| Старая редакция | Новая редакция | | |
|---|---|---|---|
| **препаратами**<br>*Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы*<br>*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.<br>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.<br>*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, по- | | **AUC ↔[a]**<br>**Этравирин**<br>**$C_{min}$↔[a]**<br>**Этравирин**<br>**$C_{max}$↔[a]**<br>**[a] При сравнении с имеющимися контрольными данными.** | **приема внутрь)** |
| | ***Нуклеозидные / Нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы*** | | |
| | **Абакавир**<br>**Ламивудин**<br>**Зидовудин**<br>**Было проведено исследование с ампренавиром.**<br>**Исследований лекарственных взаимодействий с фосампренавиром / ритонавиром не проводилось.** | **Клинически значимого взаимодействия не ожидается.** | **Отсутствует необходимость в коррекции дозы.** |
| | **Диданозин в форме жевательных** | **Клинически значимого взаимодей-** | **Отсутствует необходимость в деле-** |

| Старая редакция | Новая редакция | | |
|---|---|---|---|
| скольку эффективность фосампренавира может снижаться в связи с более низкой и потенциально субтерапевтической концентрацией в плазме крови.<br>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.<br>Совместное применение невирапина и фосампренавира без ритонавира не рекомендуется.<br>*Этравирин:* при совместном назначении этравирина с комбинацией фосамперанавир + ритонавир, показатели AUC, $C_{min}$ и $C_{max}$ ампренавира увеличивались на 69 %, 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 | **таблеток. Исследований лекарственных взаимодействий не проводилось.** | **ствия не ожидается.** | **нии или коррекции дозы (см. Антациды).** |
| | **Диданозин в форме кишечнорастворимых капсул. Исследований лекарственных взаимодействий не проводилось.** | **Клинически значимого взаимодействия не ожидается.** | **Отсутствует необходимость в коррекции дозы.** |
| | **Тенофовир 300 мг 1 раз в сутки.** | **Клинически значимого взаимодействия не наблюдалось** | **Отсутствует необходимость в коррекции дозы.** |
| | ***Ингибиторы протеазы ВИЧ***<br>**Согласно действующим руководствам по лечению двойная терапия с применением ингибиторов протеазы ВИЧ в большинстве случаев не рекомендуется.** | | |
| | **Лопинавир / ритонавир 400 мг / 100 мг 2 раза в сутки** | **Лопинавир: $C_{max}$↑ 30 %<br>Лопинавир: AUC ↑ 37 %<br>Лопинавир: $C_{min}$ ↑ 52 %** | **Одновременное применение не рекомендуется.** |

| Старая редакция | Новая редакция | | |
|---|---|---|---|
| форме суспензии для приема внутрь).<br>*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.<br><u>*Нуклеозидные и/или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы*</u><br>При сочетанном применении фосампренавира со следующими антиретровирусными препаратами: зидовудин, диданозин, ставудин, ламивудин, абакавир и тенофовир, нет необходимости в коррекции режима дозирования.<br><u>*Ингибиторы протеазы ВИЧ*</u><br>Нет специальных рекомендаций относительно режима дозирования при использовании фосампренавира в комбинации с другими ингибиторами протеазы ВИЧ, за исключением ритонавира. | | **Ампренавир:**<br>**$C_{max}$ ↓ 58 %**<br>**Ампренавир:**<br>**AUC ↓ 63 %**<br>**Ампренавир:**<br>**$C_{min}$ ↓ 65 %**<br>**Лопинавир:**<br>**$C_{max}$ ↔***<br>**Лопинавир:**<br>**AUC ↔***<br>**Лопинавир:**<br>**$C_{min}$ ↔***<br>*** по сравнению с применением лопинавира / ритонавира в дозе 400 мг / 100 мг 2 раза в сутки** | |
| | **Лопинавир / ритонавир 533 мг / 133 мг 2 раза в сутки (Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки)** | **Ампренавир:**<br>**$C_{max}$ ↓ 13 %***<br>**Ампренавир:**<br>**AUC ↓ 26 %***<br>**Ампренавир:**<br>**$C_{min}$ ↓ 42 %***<br>*** по сравнению с применением фосампренавира / ритонавира в дозе 700 мг / 100 мг 2 раза в сутки** | |

| Старая редакция | Новая редакция | | |
|---|---|---|---|
| *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. | | **(Смешанная индукция / ингибирование CYP3A4, индукция Р-гликопротеина)** | |
| *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 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 Саквинавир Нелфинавир Исследований лекарственных взаимодействий не проводилось.** | | **Невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.** |
| *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 $C_{min}$ ин- | **Атазанавир 300 мг 1 раз в сутки** | **Атазанавир: $C_{max}$ ↓ 24 %* Атазанавир: AUC↓ 22 %* Атазанавир: $C_{min}$↔* *по сравнению с применением атазанавира / ритонавира в дозе 300 мг / 100 мг 1 раз в сутки**<br><br>**Ампренавир: $C_{max}$ ↔ Ампренавир:** | **Отсутствует необходимость в коррекции дозы.** |

| Старая редакция | Новая редакция | | |
|---|---|---|---|
| динавира в состоянии равновесия снижались на 22 %, 38 % и 27 %, соответственно.<br>*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.<br>*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 на 12 %, 15 % и 14 %, соответственно.<br>*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 $C_{\tau}$ оставалась неизменной по сравнению со зна- | | **AUC ↔**<br>**Ампренавир:**<br>**$C_{min}$ ↔** | |
| | ***Ингибиторы интегразы ВИЧ*** | | |
| | **Ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки** | **Натощак**<br>**Ампренавир:**<br>**$C_{max}$ ↓ 14 %**<br>**(- 36 %; +15 %)**<br>**AUC ↓ 16 %**<br>**(- 36 %; +8 %)**<br>**$C_{min}$ ↓ 19 %**<br>**(- 42 %; + 13 %)**<br>**Ралтегравир:**<br>**$C_{max}$ ↓ 51 %**<br>**(- 75 %; -3 %)**<br>**AUC ↓ 55 %**<br>**(-76 %; -16 %)**<br>**$C_{min}$ ↓ 36 %**<br>**(- 57 %; - 3 %)**<br><br>**После еды**<br>**Ампренавир:**<br>**$C_{max}$ ↓ 25 %**<br>**(- 41 %; - 4 %)**<br>**AUC ↓ 25 %**<br>**(- 42 %; - 3 %)**<br>**$C_{min}$ ↓ 33 %**<br>**(- 50 %; - 10 %)**<br><br>**Ралтегравир:**<br>**$C_{max}$ ↓ 56 %**<br>**(- 70 %; - 34 %)**<br>**AUC ↓ 54 %** | **Совместное применение не рекомендуется. Значительное снижение экспозиции и $C_{min}$, наблюдается как для ампренавира, так и для ралтегравира (особенно при приеме после еды), что может привести к вирусологической неудаче у пациентов.** |

| Старая редакция | Новая редакция | | |
|---|---|---|---|
| чениями, полученными для комбинации атазанавир + ритонавир (300 мг + 100 мг 1 раз в сутки). | | **(- 66 %; - 37 %)** **$C_{min}$ ↓ 54 %** **(- 74 %; - 18 %)** | |
| Ингибиторы интегразы ВИЧ | **Долутегравир 50 мг 1 раз в сутки** | **Долутегравир** **$C_{max}$ ↓ 24 %** **AUC ↓ 35 %** **$C_{\tau}$ ↓ 49 %** | **Согласно рекомендациям, основанным на данных клинических наблюдений за взимосвязью между экспозицией препарата и ответом на лечение, коррекции дозы фосампренавира или долутегравира не требуется. Необходимо соблюдать осторожность, и рекомендуется проводить мониторинг при применении** |
| *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). 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. | | **Ампренавир:** **$C_{max}$ ↔** **Ампренавир:** **AUC ↔** **Ампренавир:** **$C_{min}$ ↔** | |
| Значительное снижение экспозиции и $C_{min}$, установленное как для ампренавира так и для ралтегравира, (особенно при приеме пищей), может привести к вирусологиче- | | | |

| Старая редакция | Новая редакция | | |
|---|---|---|---|
| ской неудаче у пациентов.<br>Антагонисты хемокиновых рецепторов CCR5<br>*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 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.<br>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 | | | **указанной комбинации для лечения пациентов с резистентностью к ингибиторам интегразы.** |
| | ***Антагонисты рецепторов CCR5*** | | |
| | **Маравирок 300 мг 2 раза в сутки** | **Маравирок: $AUC_{12}$ ↑ 2,49<br>Маравирок: $C_{max}$ ↑ 1,52<br>Маравирок: $C_{12}$ ↑ 4,74<br><br>Ампренавир: $AUC_{12}$ ↓ 0,65<br>Ампренавир: $C_{max}$ ↓ 0,66<br>Ампренавир: $C_{12}$ ↓ 0,64<br><br>Ритонавир $AUC_{12}$ ↓ 0,66<br>Ритонавир $C_{max}$ ↓ 0,61<br>Ритонавир $C_{12}$ ↔ 0,86** | **Одновременное применение не рекомендуется. Наблюдается значительное снижение $C_{min}$ ампренавира, что может привести к вирусологической неудаче у пациентов.** |

| Старая редакция | Новая редакция | | |
|---|---|---|---|
| вирусологической неудаче у пациентов.<br>**Лекарственные препараты против гепатита С**<br>*Телапревир:* сочетанное применение 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.<br>*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.<br>**Антибиотики и/или противогрибковые лекарственные препараты**<br>*Кларитромицин:* ритонавир увеличивает концентрации в плазме крови кларитромицина. Уменьшение дозы кларитромицина должно быть рассмотрено при назначении комбинации фосампренавир + ритонавир у пациентов с почечной недостаточностью.<br>*Эритромицин:* фармакокинетическое исследование фосампренавира в комбинации с эритромицином не проводилось. Однако теоретические концентрации обоих препаратов в плазме крови могут повышаться при | ***Лекарственные препараты для лечения гепатита С*** | | |
| | **Телапревир (*данные фармакокинетики из инструкции по применению телапревира)*** | **Ампренавир ↓<br>AUC 0,53 (0,49–0,58)<br>$C_{max}$ 0,65 (0,59–0,70)<br>$C_{min}$ 0,44 (0,40–0,50)<br><br>Телапревир ↓<br>AUC 0,68 (0,63–0,72)<br>$C_{max}$ 0,67 (0,63–0,71)<br>$C_{min}$ 0,70 (0,64–0,77)<br><br>Механизм неизвестен.** | **Не рекомендуется.** |
| | **Боцепревир** | **Не изучено. На основании результатов исследований с применением других ингибиторов протеазы ВИЧ и боцепревира можно предположить,** | **Не рекомендуется.** |

| Старая редакция | Новая редакция | | |
|---|---|---|---|
| сочетанном назначении.<br>*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.<br>*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.<br>*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 фосампренавиром и не менее чем на 75 % от рекомендованной дозы при приеме фосампренавира в комбинации с ритонавиром. Необходимо тщательное врачебное наблюдение, возможно, потребуется дальней- | | **что одновременное применение фосампренавира / ритонавира и боцепревира может привести к субтерапевтическим концентрациям фосампренавира и боцепревира.** | |
| | **ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ** | | |
| | **Амиодарон<br>Бепридил<br>Хинидин<br>Флекаинид<br>Пропафенон** | **Амиодарон:<br>↑ ожидается<br>Бепридил:<br>↑ ожидается<br>Хинидин:<br>↑ ожидается<br>(Ингибирование изофермента цитохрома CYP3A4 под действием фосампренавира / ритонавира)** | **Противопоказано. Возможно развитие серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как нарушения ритма сердца.** |

| Старая редакция | Новая редакция | | |
|---|---|---|---|
| шее снижение дозы.<br>**Другие лекарственные препараты**<br>*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.<br>*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.<br>*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 | | **Флекаинид:**<br>**↑ ожидается**<br>**Пропафенон:**<br>**↑ ожидается**<br>**(Ингибирование изофермента CYP2D6 под действием ритонавира)** | |
| | **ПРОИЗВОДНЫЕ АЛКАЛОИДОВ СПОРЫНЬИ** | | |
| | **Дигидроэрготамин**<br>**Эрготамин**<br>**Эргоновин**<br>**Метилэргоновин** | **Дигидроэрготамин:**<br>**↑ ожидается**<br>**Эргоновин:**<br>**↑ ожидается**<br>**Эрготамин:**<br>**↑ ожидается**<br>**Метилэргоновин:**<br>**↑ ожидается**<br>**(Ингибирование изофермента цитохрома CYP3A4 под действием фосампренавира / ритонавира)** | **Противопоказано. Возможно развитие серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как острая токсичность алкалоидов спорыньи, характеризующаяся периферическим вазоспазмом и ишемией конечностей и других тка-** |

| Старая редакция | Новая редакция | | |
|---|---|---|---|
| 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.<br>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).<br>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 фосампренавиром. | | | **ней.** |
| | **ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА МОТОРИКУ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА** | | |
| | **Цизаприд** | **Цизаприд: ↑ ожидается (Ингибирование цитохрома CYP3A4 под действием фосампренавира / ритонавира)** | **Противопоказано. Возможно развитие серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как нарушения ритма сердца.** |
| | **АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ (АНТАГОНИСТЫ $H_1$-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ)** | | |
| | **Астемизол<br>Терфенадин** | **Астемизол: ↑ ожидается<br>Терфенадин: ↑ ожидается (Ингибирование изофермента цитохрома CYP3A4 под действием фосампренавира / ритонавира)** | **Противопоказано. Возможно развитие серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как нарушения ритма сердца.** |
| | **НЕЙРОЛЕПТИКИ** | | |

| Старая редакция | Новая редакция | | |
|---|---|---|---|
| *Колхицин:* пациенты с нарушением функции почек или печени не должны применять колхицин совместно с фосампренавиром и ритонавиром.<br>*Бозентан:*<br>*Совместное назначение бозентана пациентам, получающим фосампренавир*<br>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.<br>*Совместное назначение фосампренавира пациентам, получающим бозентан*<br>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 индивидуальной переносимости.<br>*Альфузозин:* концентрация в сыворотке крови может увеличиваться, что может привести к увеличению риска развития гипотензии. Одновременное назначение не рекомендуется.<br>*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 ампренави- | **Пимозид** | **Пимозид: ↑ ожидается (Ингибирование изофермента цитохрома CYP3A4 под действием фосампренавира / ритонавира)** | **Противопоказано. Возможно развитие серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как нарушения ритма сердца.** |
| | **АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ** | | |
| | **Кветиапин** | **По причине ингибирования изофермента цитохрома CYP3A под действием фосампренавира ожидается повышение концентрации кветиапина.** | **Одновременное применение фосампренавира и кветиапина противопоказано, поскольку может привести к токсичности, связанной с применением кветиапина. Повышение концентрации кветиапина в плазме крови может при-** |

| Старая редакция | Новая редакция | | |
|---|---|---|---|
| ра в плазме крови.<br>*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 1 раз в сутки не был исследован.<br>*Бензодиазепины (альпразолам, клоразепат, диазепам, флуразепам, мидазолам, триазолам)*: возможно повышение их концентраций в сыворотке, что может приводить к усилению их активности.<br>*Трициклические антидепрессанты (дезипрамин, нортриптилин):* не изучалось. Ожидается повышение концентрации (умеренное ингибирование ритонавиром CYP2D6). Рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и нежелательных реакций трициклических антидепрессантов.<br>*Блокаторы кальциевых каналов (амлодипин, дилтиазем, фелодипин, израдипин, никардипин, нифедипин, нимодипин, низолдипин и* | | | **вести к коме.** |
| | **ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**<br>***Антибактериальные препараты*** | | |
| | **Кларитромицин**<br>**Было проведено исследование с ампренавиром. Исследование лекарственных взаимодействий с фосампренавиром / ритонавиром не проводилось.** | **Кларитромицин:**<br>**↑ ожидается умеренное (Ингибирование изофермента цитохрома CYP3A4)** | **Применять с осторожностью.** |
| | **Эритромицин**<br>**Не проводили исследований лекарственных взаимодействий.** | **Эритромицин:**<br>**↑ ожидается (Ингибирование изофермента цитохрома CYP3A4 под действием фосампренавира / ритонавира)** | **Применять с осторожностью.** |

| Старая редакция | Новая редакция | | |
|---|---|---|---|
| *верапамил)*: возможно повышение их концентраций в сыворотке, что может приводить к усилению их активности и токсичности.<br>*Дексаметазон:* может индуцировать изофермент цитохрома CYP3A4 и понижать концентрацию ампренавира в плазме крови.<br>*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 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.<br>*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 | ***Противотуберкулезные препараты*** | | |
| | **Рифабутин 150 мг через день** | **Рифабутин: $C_{max}$ ↓ 14 %*<br>Рифабутин: AUC(0–48) ↔*<br>25-О-дезацетилрифабутин: $C_{max}$ ↑ 6-кратное*<br>25-О-дезацетилрифабутин: AUC(0–48) ↑ 11-кратное*<br>*по сравнению с применением рифабутина в дозе 300 мг 1 раз в сутки<br>При сравнении с полученными ранее данными, экспозиция ампренавира не изменилась.** | **Повышение концентрации 25-О-дезацетилрифабутина (активный метаболит) теоретически может привести к развитию нежелательных явлений, связанных с рифабутином, особенно увеита.<br>Рекомендуется снизить стандартную дозу рифабутина (т.е. 150 мг через день) на 75 %. Может потребоваться дальнейшее снижение дозы.** |

| Старая редакция | Новая редакция | | |
|---|---|---|---|
| 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 путем. Подобное взаимодействие прогнозируется для всех глюкокортикостероидов, метаболизирующихся изоферментом цитохрома CYP3A4.<br><br>Таким образом, следует избегать совместного применения флутиказона пропионата и ритонавира, за исключением случаев, когда потенциальная польза для пациента превышает риск системных реакций кортикостероидов.<br><br>*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.<br><br>*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 | | **(Смешанная индукция / ингибирование изофермента цитохрома CYP3A4)** | |
| | **Рифампицин 600 мг 1 раз в сутки**<br><br>**(Ампренавир без ритонавира)**<br><br>**Исследование лекарственных взаимодействий с применением фосампренавира / ритонавира не проводилось.** | **Ампренавир:**<br>**AUC ↓ 82 %**<br><br>**Ожидается существенное ↓ для ампренавира**<br><br>**(Индукция изофермента цитохрома CYP3A4 под действием рифампицина)** | **Противопоказано.**<br>**Снижение AUC ампренавира может привести к вирусологической неудаче и развитию резистентности. Во время попыток компенсировать снижение экспозиции путем повышения дозы других ингибиторов протеазы при применении ритонавира наблюдалось повышение частоты раз-** |

| Старая редакция | Новая редакция | | |
|---|---|---|---|
| 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 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.<br>*Иммунодепрессанты*: можно ожидать повышения концентрации в плазме крови циклоспорина, рапамицина и такролимуса при одновременном назначении с фосам- | | | **вития реакций со стороны печени.** |
| | *Противогрибковые препараты* | | |
| | **Кетоконазол: 200 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней**<br><br>**Итраконазол**<br>**Исследование лекарственных взаимодействий не проводилось.** | **Кетоконазол: $C_{max}$ ↑ 25 %**<br>**Кетоконазол: AUC ↑ 2,69-кратное.**<br><br>**Ампренавир: $C_{max}$ ↔**<br>**Ампренавир: AUC ↔**<br>**Ампренавир: $C_{min}$ ↔**<br>**Итраконазол: ↑ ожидается**<br><br>**(Ингибирование изофермента цитохрома CYP3A4 под действием фосампренавира / ритонавира)** | **Применение высоких доз (свыше 200 мг/сутки) кетоконазола или итраконазола не рекомендуется.** |
| | **АНТАЦИДЫ, АНТАГОНИСТЫ $H_2$-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ И** | | |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| пренавиром. По этой причине рекомендован частый контроль терапевтических концентраций до тех пор, пока уровни не станут стабильными.<br>*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.<br>*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.<br>*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-метадона (активного) через 2 часа и 6 часов значимо не | **ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ**<br>**Однократная доза суспензии антацида 30 мл (эквивалентно 3,6 г алюминия гидроксида и 1,8 г магния гидроксида) (однократная доза препарата Телзир 1400 мг)** — **Ампренавир:** $C_{max}$ ↓ 35 %; **Ампренавир:** AUC ↓ 18 %; **Ампренавир:** $C_{min}$ ($C_{12ч}$) ↔ — **Отсутствует необходимость в коррекции дозы при применении антацидов, ингибиторов протонного насоса или антагонистов $H_2$-гистаминовых рецепторов.**<br>**Ранитидин 300 мг однократная доза (однократная доза препарата Телзир 1400 мг)** — **Ампренавир:** $C_{max}$ ↓ 51 %; **Ампренавир:** AUC ↓ 30 %; **Ампренавир:** $C_{min}$ ($C_{12ч}$) ↔<br>**Эзомепразол 20 мг 1 раз в сутки** — **Ампренавир** $C_{max}$ ↔; **Ампренавир** AUC ↔; **Ампренавир** $C_{min}$ ($C_{12ч}$) ↔ |

| Старая редакция | Новая редакция | | |
|---|---|---|---|
| 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.<br>*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.<br>*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 снижало $AUC_{(0-\tau)}$, $C_{max}$ и $C_{\tau}$ 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 % | | **(Повышение pH желудочного сока)** | |
| | **ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ** | | |
| | **Фенитоин 300 мг 1 раз в сутки** | **Фенитоин: $C_{max}$ ↓ 20 %<br>Фенитоин: AUC ↓ 22 %<br>Фенитоин: $C_{min}$ ↓ 29 %<br><br>(Небольшая индукция изофермента цитохрома CYP3A4 под действием фосампренавира / ритонавира)<br><br>Ампренавир: $C_{max}$ ↔<br>Ампренавир: AUC ↑ 20 %<br>Ампренавир: $C_{min}$ ↑ 19 %** | **Рекомендуется проводить контроль концентрации фенитоина в плазме крови и повышать дозу фенитоина в случае необходимости.** |
| | **Фенобарбитал** | **Ампренавир:** | **Применять с осторожно-** |

| Старая редакция | Новая редакция | | |
|---|---|---|---|
| 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.<br>*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.<br>*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. | **Карбамазепин Исследование лекарственных взаимодействий не проводилось.** | **↓ ожидается (Небольшая индукция изофермента цитохрома CYP3A4)** | **стью.** |
| | **Лидокаин (для системного введения) Исследование лекарственных взаимодействий не проводилось.** | **Лидокаин: ↑ ожидается (Ингибирование изофермента цитохрома CYP3A4 действием фосампренавира / ритонавира)** | **Одновременное применение не рекомендуется, может вызвать серьезные нежелательные реакции.** |
| | **Галофантрин Исследование лекарственных взаимодействий не проводилось.** | **Галофантрин: ↑ ожидается (Ингибирование изофермента цитохрома CYP3A4 действием фосампренавира / ритонавира)** | **Одновременное применение не рекомендуется, т.к. может вызвать серьезные нежелательные реакции.** |

| Старая редакция | Новая редакция | | |
|---|---|---|---|
| | **ИНГИБИТОРЫ 5-ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ** | | |
| | **Силденафил Варденафил Тадалафил Исследование лекарственных взаимодействий не проводилось.** | **Ингибиторы 5-фосфодиэстеразы: ↑ ожидается (Ингибирование изофермента цитохрома CYP3A4 действием фосампренавира / ритонавира)** | **Одновременное применение не рекомендуется, т.к. может вызвать повышение частоты нежелательных реакций, связанных с применением 5-фосфодиэстеразы, включая гипотензию, нарушение зрения и приапизм (см. инструкцию по применению ингибитора 5-фосфодиэстеразы). Пациентов следует предупредить об этих возможных побочных эффектах** |

| Старая редакция | Новая редакция | | |
|---|---|---|---|
| | | | при применении ингибиторов 5-фосфодиэстеразы совместно с фосампренавиром / ритонавиром. Следует отметить, что применение фосампренавира со сниженной дозой ритонавира совместно с силденафилом, используемым для лечения легочной артериальной гипертензии, противопоказано. |
| | ИНГАЛЯЦИОННЫЕ / НАЗАЛЬНЫЕ СТЕРИОДЫ | | |
| | Флутиказона пропионат 50 мкг интраназально 4 раза в сутки в тече- | Флутиказона пропионат: ↑ Уровень эндогенного кортизола: ↓ 86 %. | Одновременное применение не рекомендуется за исключением случаев, ко- |

| Старая редакция | Новая редакция | | |
|---|---|---|---|
| | ние 7 дней (Ритонавир в дозе 100 мг в форме капсул 2 раза в сутки в течение 7 дней) | Влияние повышения системной экспозиции флутиказона на концентрацию ритонавира в плазме крови неизвестно. Можно ожидать более выраженных эффектов при ингаляционном применении флутиказона пропионата. (Ингибирование изофермента цитохрома CYP3A4 под действием фосампренавира / ритонавира) | гда ожидаемая польза от назначения превышает риск развития системных эффектов глюкокортикостероидов. Следует рассмотреть возможность снижения дозы глюкокортикоида при тщательном контроле местных и системных эффектов или перехода на лечение глюкокортикоидом, который не является субстратом изофермента цитохрома CYP3A4 (например, беклометазон). В случае отмены глюко- |

| Старая редакция | Новая редакция | | |
|---|---|---|---|
| | | | кортикоидов прогрессирующее снижение дозы можно проводить на протяжении более длительного периода времени. |
| | АНТАГОНИСТ АЛЬФА-1 АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ | | |
| | Алфузозин | Потенциальное повышение концентрации алфузозина может вызвать гипотензию. Механизм взаимодействия заключается в ингибировании изофермента цитохрома CYP3A4 под действием фосампренавира / ритонавира. | Совместное применение фосампренавира / ритонавира с алфузозином противопоказано. |

| Старая редакция | Новая редакция | | |
|---|---|---|---|
| | **ПРЕПАРАТЫ ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ** | | |
| | **Зверобой продырявленный *(Hypericum perforatum)*** | **Ампренавир: ↓ ожидается (Индукция изофермента цитохрома CYP3A4 под действием зверобоя продырявленного)** | **Растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный, нельзя применять в комбинации с фосампренавиром. Если пациент уже применяет препарат зверобоя продырявленного, следует провести анализы для определения концентраций ампренавира, ритонавира и РНК ВИЧ и прекратить применение зверобоя продырявленного. При прекращении применения зверобоя про-** |

| Старая редакция | Новая редакция | | |
|---|---|---|---|
| | | | дырявленного концентрации ампренавира и ритонавира могут повыситься. Индуцирующий эффект может сохраняться на протяжении не менее 2 недель после прекращения лечения зверобоем продырявленным. |
| | ИНГИБИТОРЫ ГМГ-КОА РЕДУКТАЗЫ | | |
| | Ловастатин Симвастатин Исследований лекарственных взаимодействий не проводилось. | Ловастатин: ↑ ожидается Симвастатин: ↑ ожидается (Ингибирование изофермента цитохрома CYP3A4 под действием фосампренавира / ритонавира) | Противопоказано. Повышение концентрации ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы может вызвать миопатию, включая рабдомиолиз. Рекомендуется применение |

| Старая редакция | Новая редакция | | |
|---|---|---|---|
| | | | правастатина или флувастатина, поскольку их метаболизм не зависит от изофермента цитохрома CYP3A4, и взаимодействий с ингибиторами протеазы не ожидается. |
| | Аторвастатин 10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней | Аторвастатин: $C_{max}$ ↑ 184 %<br>Аторвастатин: AUC ↑ 153 %<br>Аторвастатин: $C_{min}$ ↑ 73 %<br><br>Ампренавир: $C_{max}$ ↔<br>Ампренавир: AUC ↔<br>Ампренавир: $C_{min}$ ↔<br><br>(Ингибирование изо- | Следует применять аторвастатин в дозах не более 20 мг/сутки с тщательным контролем признаков токсичности аторвастатина. |

| Старая редакция | Новая редакция | | |
|---|---|---|---|
| | | фермента цитохрома CYP3A4 под действием фосампренавира / ритонавира) | |
| | ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ | | |
| | Циклоспорин<br>Рапамицин<br>Такролимус<br>Исследований лекарственных взаимодействий не проводилось. | Циклоспорин:<br>↑ ожидается<br>Рапамицин:<br>↑ ожидается<br>Такролимус:<br>↑ожидается<br>(Ингибирование изофермента цитохрома CYP3A4 под действием фосампренавира / ритонавира) | Рекомендуется проводить частый контроль терапевтических концентраций иммунодепрессантов до тех пор, пока их концентрации не станут стабильными. |
| | БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ | | |
| | Мидазолам<br><br>Исследование лекарственных взаимодействий не проводилось. | Мидазолам:<br>↑ ожидается<br>(3–4-кратное при парентеральном введении мидазолама) | Фосампренавир / ритонавир не следует применять одновременно с мидазоламом в форме для приема |

| Старая редакция | Новая редакция | | |
|---|---|---|---|
| | | На основании данных, полученных при применении других ингибиторов протеазы, ожидается значимое повышение концентрации мидазолама в плазме крови при приеме мидазолама внутрь. (Ингибирование изофермента цитохрома CYP3A4 под действием фосампренавира / ритонавира) | внутрь. В то же время следует соблюдать осторожность при применении фосампренавира / ритонавира одновременно с мидазоламом в форме для парентерального введения.<br><br>При применении фосампренавира / ритонавира одновременно с мидазоламом в форме для парентерального введения лечение следует проводить в отделении реанимации и интенсивной терапии или в аналогичных |

| Старая редакция | Новая редакция | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | условиях, гарантирующих непосредственный клинический контроль и соответствующую медицинскую помощь в случае угнетения дыхания и/или продолжительного седативного эффекта. Следует рассмотреть возможность коррекции дозы мидазолама, особенно при введении более одной дозы мидазолама. |
| | ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ | | | |
| | Дезипрамин Нортриптилин Исследова- | Трициклический антидепрессант: | | Рекомендуется тщательный контроль терапевтиче- |

| Старая редакция | Новая редакция | | |
|---|---|---|---|
| | ний лекарственных взаимодействий не проводилось. | ↑ ожидается (Легкое ингибирование изофермента цитохрома CYP2D6 под действием ритонавира) | ских и нежелательных реакций трициклических антидепрессантов. |
| | **ОПИОИДЫ** | | |
| | Метадон ≤ 200 мг 1 раз в сутки | R- метадон: $C_{max}$ ↓ 21 % (R-) метадон: AUC ↓ 18 % (Индукция изоферментов CYP под действием фосампренавира / ритонавира) | Клинически значимого снижения концентрации R-метадона (активный энантиомер) не ожидается. В качестве меры предосторожности следует проводить контроль состояния пациентов на предмет абстинентного синдрома. |
| | **ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ** | | |
| | Варфарин Другие пероральные антикоагу- | Возможно ↓ или ↑ антитромботического эф- | Рекомендуется усиленный контроль международного |

| Старая редакция | Новая редакция | | |
|---|---|---|---|
| | лянты Исследований лекарственных взаимодействий не проводилось. | фекта. (Индукция и/или ингибирование изофермента CYP2C9 под действием ритонавира) | нормализованного отношения. |
| | ПЕРОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ | | |
| | Этинилэстрадиол 0,035 мг / норэтистерон 0,5 мг 1 раз в сутки | Этинилэстрадиол: $C_{max}$ ↓ 28 % Этинилэстрадиол: AUC ↓ 37 % Норэтистерон: $C_{max}$ ↓ 38 % Норэтистерон: AUC ↓ 34 % Норэтистерон: $C_{min}$ ↓ 26 % (Индукция изофермента цитохрома CYP3A4 под действием фосампренавира / ритонавира) | Для женщин, способных к деторождению, рекомендуется использование альтернативных, негормональных методов контрацепции. |

| Старая редакция | Новая редакция | | |
|---|---|---|---|
| | | **Ампренавир: $C_{max}$ ↔*<br>Ампренавир: AUC ↔*<br>Ампренавир: $C_{min}$ ↔*<br>* по сравнению с полученными ранее данными<br><br>Ритонавир: $C_{max}$ ↑ 63 %*<br>Ритонавир: AUC ↑ 45 %*<br>* по сравнению с полученными ранее данными<br><br>У некоторых пациентов возникало клинически значимое повышение активности печеночных трансаминаз.** | |

<table>
<tr><th>Старая редакция</th><th>Новая редакция</th></tr>
<tr><td></td><td>
СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА
<table>
<tr><td>Пароксетин 20 мг 1 раз в сутки</td><td>Пароксетин:<br>$C_{max}$ ↓ 51 %<br>Пароксетин:<br>AUC ↓ 55 %<br><br>Ампренавир:<br>$C_{max}$ ↔*<br>Ампренавир:<br>AUC ↔*<br>Ампренавир:<br>$C_{min}$ ↔*<br>* по сравнению с полученными ранее данными<br><br>Механизм неизвестен.</td><td>Рекомендуется титрация дозы пароксетина на основании клинической оценки ответа на лечение антидепрессантом. В отношении пациентов, получающих лечение пароксетином в стабильной дозе, которые начали лечение фосампренавиром и ритонавиром, следует проводить контроль ответа на лечение антидепрессантом.</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ<br><br>Пациент должен строго придерживаться всех рекомендаций, касающихся режима дозирования препарата.<br><br>Пациента следует проинформировать, что</td><td>ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ<br><br>Пациент должен строго придерживаться всех рекомендаций, касающихся режима дозирования препарата.<br>Пациента следует проинформировать, что комбинированная антиретровирусная тера-</td></tr>
</table>

| Старая редакция | Новая редакция |
| --- | --- |
| 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.<br><br>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 | пия, 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 **препарата Телзир** 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.<br>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. |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| плазмы крови.<br><br>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.<br><br>Не рекомендуется совместное применение фосампренавира и делавирдина, поскольку наблюдается значимое снижение концентрации делавирдина.<br><br>*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 кон- | Ампренавир, как и другие ингибиторы протеазы ВИЧ, является ингибитором **изо**фермента 3А4 цитохрома Р450. **Противопоказано применение препарата Телзир одновременно с препаратами, которые обладают узким терапевтическим диапазоном и являются субстратами изофермента цитохрома CYP3A4 (см. раздел «Противопоказания»).** 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 **препарата Телзир** с медицинскими препаратами, которые являются стимуляторами, ингибиторами или субстратами изофермента цитохрома CYP3A4.<br><br>*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 **препарата Телзир** 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 применение **препарата Телзир®** в комбинации с ритонавиром совместно с телапревиром. |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| центрации, при этом возможно достижение субтерапевтической концентрации. Не рекомендуется совместное применение фосампренавира в комбинации с ритонавиром и телапревиром.<br><br>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.<br><br>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.<br><br>Совместное применение ампренавира и ри- | 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 **препаратом Телзир** в комбинации с ритонавиром не исследовали, существует вероятность сходного взаимодействия. Таким образом, не рекомендуется совместное применение боцепревира и **препарата Телзир** в комбинации с ритонавиром.<br>Серьезные и/или представляющие угрозу для жизни лекарственные взаимодействия возможны между ампренавиром и лидокаином (**для системного введения**), трициклическими антидепрессантами, и варфарином. Рекомендуется контролировать концентрацию (варфарин − контроль Международного нормализованного отношения) этих препаратов, поскольку это позволит минимизировать риск потенциальной угрозы безопасности при совместном применении.<br>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 **препаратом Телзир**. Рекомендуется снижение дозировки рифа- |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| фабутина 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.<br><br>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.<br><br>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.<br><br>Отсутствуют данные о совместном приме- | бутина, по крайней мере, на 75 % от рекомендованной дозы при применении с **препаратом Телзир** и ритонавиром. **Возможно потребуется дальнейшее снижение дозы.**<br>**Противопоказано совместное применение препарата Телзир и препаратов, содержащих *Hypericum perforatum* (также известного как зверобой продырявленный).**<br>Результаты исследования фармакокинетики с применением индинавира показывают, что *Hypericum perforatum* может снизить сывороточную концентрацию ампренавира при совместном применении.<br>В связи с возможным повышенным риском повышения активности трансаминаз и изменением уровня гормонов при совместном применении **препарата Телзир**, ритонавира и **пероральных контрацептивов**, женщинам, способным к деторождению, рекомендуется использовать негормональные методы контрацепции.<br>Отсутствуют данные о совместном применении **препарата Телзир** и ритонавира с эстрогенами и/или прогестагенами в качестве гормональной заместительной терапии. Не была установлена эффективность и безопасность **применения** данных видов терапии **совместно** с применением **препарата Телзир** и ритонавира.<br>**Применение препарата Телзир одновременно с галофантрином и лидокаином (для системного введения) не рекомендуется.** |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| нении 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.<br><br>*Реакции гиперчувствительности*<br><br>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:<br>▪ кожная сыпь тяжелой степени;<br>▪ кожная сыпь средней степени тяжести, сопровождающаяся другими системными проявлениями гиперчувствительности или высыпаниями на слизистых оболочках.<br><br>*Пациенты с гемофилией*<br><br>Были зарегистрированы участившиеся случаи кровотечений, включая спонтанные внутрикожные гематомы и гемартрозы, у пациентов с гемофилией А и В, получающих лечение ингибиторами протеазы ВИЧ. | **Применение препарата Телзир одновременно с ингибиторами 5-фосфодиэстеразы (например, силденафил, тадалафил, варденафил) не рекомендуется. При совместном применении препарата Телзир, ритонавира в низких дозах и этих лекарственных препаратов ожидается существенное повышение их концентраций, что может привести к развитию нежелательных явлений, связанных с ингибиторами 5-фосфодиэстеразы, таких как гипотензия, нарушения зрения и приапизм. Следует отметить, что одновременное применение препарата Телзир, ритонавира в низких дозах и силденафила для лечения легочной артериальной гипертензии противопоказано.**<br>**Противосудорожные препараты (карбамазепин, фенобарбитал) следует применять с осторожностью. Эффективность препарата Телзир может снизиться по причине снижения концентрации ампренавира в плазме крови у пациентов, одновременно применяющих указанные лекарственные препараты.**<br>**Контроль терапевтических концентраций рекомендован при применении иммунодепрессантов (циклоспорин, такролимус, рапамицин) одновременно с препаратом Телзир.**<br>**Контроль терапевтических концентраций рекомендован при применении три-** |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| 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.<br>*Гемолитическая анемия*<br>Были получены сообщения о развитии острой гемолитической анемии у пациента, получавшего ампренавир.<br>*Гипергликемия*<br>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.<br>*Перераспределение подкожно-жировой клетчатки* | **циклических антидепрессантов (например, дезипрамин и нортриптилин) совместно с препаратом Телзир.**<br>**При применении варфарина или других пероральных антикоагулянтов одновременно с препаратом Телзир рекомендован усиленный контроль МНО (международное нормализованное отношение).**<br>*Реакции гиперчувствительности*<br>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:<br>▪ кожная сыпь тяжелой степени;<br>▪ кожная сыпь средней степени тяжести, сопровождающаяся другими системными проявлениями гиперчувствительности или высыпаниями на слизистых оболочках.<br>*Пациенты с гемофилией*<br>Были зарегистрированы участившиеся случаи кровотечений, включая спонтанные внутрикожные гематомы и гемартрозы, у пациентов с гемофилией А и В, получаю- |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| 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.<br>*Повышение содержания липидов*<br>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.<br>*Синдром восстановления иммунитета*<br>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 | щих 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.<br>*Гемолитическая анемия*<br>Были получены сообщения о развитии острой гемолитической анемии у пациента, получавшего ампренавир.<br>*Гипергликемия*<br>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.<br>*Перераспределение подкожно-жировой клетчатки* |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| срочно начинать соответствующую терапию.<br>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.<br>*Почечнокаменная болезнь*<br>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. | 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.<br>*Повышение содержания липидов*<br>Лечение **препаратом Телзир** 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 **препаратом Телзир**. Лечение дислипидемии должно проводиться на основании клинических проявлений.<br>*Синдром восстановления иммунитета*<br>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 тера- |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| | пию.<br>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.<br>*Почечнокаменная болезнь*<br>В период пострегистрационного наблюдения были получены сообщения о случаях почечнокаменной болезни у пациентов с ВИЧ-1, получавших **препарат Телзир**. 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. |

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

Открытое акционерное общество «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» ОГРН 1027739011486 GlaxoSmithKline Trading для документов МОСКВА

Бакиева О.М.