МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛС-002473- 070616
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ТЕЛЗИР / TELZIR

Таблетки покрытые оболочкой, 700 мг

«Глаксо Вэллком Оперейшенс», Великобритания
«Глаксо Вэллком С.А.», Испания

Изменение № 3

Дата внесения Изменения «___» 070616 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ	**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ**
Метаболические взаимодействия (изофермент цитохрома CYP3A4)	**Метаболические взаимодействия (изофермент цитохрома CYP3A4)**
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.	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.
Ампренавир, активный метаболит фосампренавира и ритонавира, главным образом	Ампренавир, активный метаболит фосампренавира и ритонавира, главным образом

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.
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.	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.
Описанные ниже исследования были проведены с применением фосампренавира / ритонавира в рекомендуемых дозах (т.е. 700 / 100 мг 2 раза в сутки), и было оценено взаимодействие в равновесном состоянии при применении препаратов в течение 10–21 дней.	**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. В некоторых случаях клиническая значимость этих потенциальных взаимодействий неизвестна и полностью не изучена. В связи с этим следует уделять особое**

Старая редакция

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 % Ампренавир C_{min} ↑ 77 % Ампренавир C_{max} ↑ 62 % Этравирин AUC ↔[a] Этравирин C_{min} ↔[a] Этравирин C_{max} ↔[a] [a] При сравнении с имею-	Может потребоваться снижение дозы фосампренавира (при применении суспензии для приема внутрь)

Новая редакция

внимание мониторингу токсичных эффектов указанных препаратов при одновременном их приеме с фосампренавиром.

Описанные ниже исследования были проведены с применением фосампренавира / ритонавира в рекомендуемых дозах (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	Ампренавир AUC ↑ 69 % Ампренавир C_{min} ↑ 77 %	Может потребоваться снижение дозы фосампренавира (при

Старая редакция			Новая редакция		
	щимися контрольными данными.		8 пациентов)	Ампренавир C_{max} ↑ 62 % Этравирин AUC ↔[a] Этравирин C_{min}↔[a] Этравирин C_{max}↔[a] [a] При сравнении с имеющимися контрольными данными.	применении суспензии для приема внутрь)
Нуклеозидные / Нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы			***Нуклеозидные / Нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы***		
Абакавир Ламивудин Зидовудин Было проведено исследование с ампренавиром. Исследований лекарственных взаимодействий с фосампренавиром / ритонавиром не проводилось.	Клинически значимого взаимодействия не ожидается.	Отсутствует необходимость в коррекции дозы.	Абакавир Ламивудин Зидовудин Было проведено исследование с ампренавиром. Исследований лекарственных взаимодействий с фосампренавиром / ритонавиром не проводилось.	Клинически значимого взаимодействия не ожидается.	Отсутствует необходимость в коррекции дозы.
Диданозин в форме жевательных таблеток. Исследований лекарственных взаимодействий не проводилось.	Клинически значимого взаимодействия не ожидается.	Отсутствует необходимость в делении или коррекции дозы (см. Антациды).	Диданозин в форме жевательных таблеток. Исследований лекарственных взаимодейст-	Клинически значимого взаимодействия не ожидается.	Отсутствует необходимость в делении или коррекции дозы (см. Антациды).
Диданозин в форме кишечнорастворимых капсул. Исследований лекарственных взаимодействий не	Клинически значимого взаимодействия не ожидается.	Отсутствует необходимость в коррекции дозы.			

Старая редакция			Новая редакция		
проводилось.			вий не проводилось.		
Тенофовир 300 мг 1 раз в сутки.	Клинически значимого взаимодействия не наблюдалось	Отсутствует необходимость в коррекции дозы.	Диданозин в форме кишечнорастворимых капсул. Исследований лекарственных взаимодействий не проводилось.	Клинически значимого взаимодействия не ожидается.	Отсутствует необходимость в коррекции дозы.
Ингибиторы протеазы ВИЧ Согласно действующим руководствам по лечению двойная терапия с применением ингибиторов протеазы ВИЧ в большинстве случаев не рекомендуется.			Тенофовир 300 мг 1 раз в сутки.	Клинически значимого взаимодействия не наблюдалось	Отсутствует необходимость в коррекции дозы.
Лопинавир / ритонавир 400 мг / 100 мг 2 раза в сутки	Лопинавир: C_{max}↑ 30 % Лопинавир: AUC ↑ 37 % Лопинавир: C_{min} ↑ 52 % Ампренавир: C_{max} ↓ 58 % Ампренавир: AUC ↓ 63 % Ампренавир: C_{min} ↓ 65 % Лопинавир: C_{max} ↔* Лопинавир: AUC ↔* Лопинавир: C_{min} ↔* * по сравнению с применением лопинавира / ритонавира в дозе 400 мг / 100 мг 2 раза в сутки	Одновременное применение не рекомендуется.	***Ингибиторы протеазы ВИЧ*** 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 % Лопинавир: AUC ↑ 37 % Лопинавир: C_{min} ↑ 52 % Ампренавир: C_{max} ↓ 58 % Ампренавир: AUC ↓ 63 % Ампренавир: C_{min} ↓ 65 % Лопинавир: C_{max} ↔* Лопинавир:	Одновременное применение не рекомендуется.

Старая редакция			Новая редакция		
Лопинавир / ритонавир 533 мг / 133 мг 2 раза в сутки (Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки)	Ампренавир: C_{max} ↓ 13 %* Ампренавир: AUC ↓ 26 %* Ампренавир: C_{min} ↓ 42 %* * по сравнению с применением фосампренавира / ритонавира в дозе 700 мг / 100 мг 2 раза в сутки (Смешанная индукция / ингибирование CYP3A4, индукция Р-гликопротеина)		Лопинавир / ритонавир 533 мг / 133 мг 2 раза в сутки (Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки)	AUC ↔* Лопинавир: C_{min} ↔* * по сравнению с применением лопинавира / ритонавира в дозе 400 мг / 100 мг 2 раза в сутки Ампренавир: C_{max} ↓ 13 %* Ампренавир: AUC ↓ 26 %* Ампренавир: C_{min} ↓ 42 %* * по сравнению с применением фосампренавира / ритонавира в дозе 700 мг / 100 мг 2 раза в сутки (Смешанная индукция / ингибирование CYP3A4, индукция Р-гликопротеина)	
Индинавир Саквинавир Нелфинавир Исследований лекарственных взаимодействий не проводилось.		Невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.	Индинавир Саквинавир Нелфинавир Исследований лекарственных взаимодействий не		Невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.
Атазанавир 300 мг 1 раз в сутки	Атазанавир: C_{max} ↓ 24 %* Атазанавир: AUC↓ 22 %* Атазанавир: C_{min}↔* *по сравнению с применением	Отсутствует необходимость в коррекции дозы.			

Старая редакция			Новая редакция		
	атазанавира / ритонавира в дозе 300 мг / 100 мг 1 раз в сутки Ампренавир: C_{max} ↔ Ампренавир: AUC ↔ Ампренавир: C_{min} ↔		проводилось.		
			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 Ампренавир: C_{max} ↔ Ампренавир: AUC ↔ Ампренавир: C_{min} ↔	Отсутствует необходимость в коррекции дозы.
Ингибиторы интегразы ВИЧ			***Ингибиторы интегразы ВИЧ***		
Ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки	Натощак Ампренавир: C_{max} ↓ 14 % (- 36 %; +15 %) AUC ↓ 16 % (- 36 %; +8 %) C_{min} ↓ 19 % (- 42 %; + 13 %) Ралтегравир: C_{max} ↓ 51 % (- 75 %; -3 %) AUC ↓ 55 % (-76 %; -16 %) C_{min} ↓ 36 % (- 57 %; - 3 %) После еды Ампренавир: C_{max} ↓ 25 %	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.	Ралтегравир 400 мг 2 раза в сутки	Натощак Ампренавир: C_{max} ↓ 14 % (- 36 %; +15 %) AUC ↓ 16 % (- 36 %; +8 %) C_{min} ↓ 19 % (- 42 %; + 13 %) Ралтегравир: C_{max} ↓ 51 % (- 75 %; -3 %)	Совместное применение не рекомендуется. Значительное снижение экспозиции и C_{min}, наблюдается как для ампренавира, так и для ралтегравира (особенно при приеме после еды),

Старая редакция			Новая редакция		
	(- 41 %; - 4 %) AUC ↓ 25 % (- 42 %; - 3 %) C_{min} ↓ 33 % (- 50 %; - 10 %) Ралтегравир: C_{max} ↓ 56 % (- 70 %; - 34 %) AUC ↓ 54 % (- 66 %; - 37 %) C_{min} ↓ 54 % (- 74 %; - 18 %)			AUC ↓ 55 % (-76 %; -16 %) C_{min} ↓ 36 % (- 57 %; - 3 %) После еды Ампренавир: C_{max} ↓ 25 % (- 41 %; - 4 %) AUC ↓ 25 % (- 42 %; - 3 %) C_{min} ↓ 33 % (- 50 %; - 10 %) Ралтегравир: C_{max} ↓ 56 % (- 70 %; - 34 %) AUC ↓ 54 % (- 66 %; - 37 %) C_{min} ↓ 54 % (- 74 %; - 18 %)	что может привести к вирусологической неудаче у пациентов.
Долутегравир 50 мг 1 раз в сутки	Долутегравир C_{max} ↓ 24 % AUC ↓ 35 % C_{τ} ↓ 49 % Ампренавир: C_{max} ↔ Ампренавир: AUC ↔ Ампренавир: C_{min} ↔	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	Долутегравир 50 мг 1 раз в сутки	Долутегравир C_{max} ↓ 24 % AUC ↓ 35 % C_{τ} ↓ 49 % Ампренавир: C_{max} ↔ Ампренавир: AUC ↔ Ампренавир:	Согласно рекомендациям, основанным на данных клинических наблюдений за взимосвязью между экспозицией препарата и ответом на лечение,

Старая редакция			Новая редакция		
		проводить мониторинг при применении указанной комбинации для лечения пациентов с резистентностью к ингибиторам интегразы.		C_{min} ↔	коррекции дозы фосампренавира или долутегравира не требуется. Необходимо соблюдать осторожность, и рекомендуется проводить мониторинг при применении указанной комбинации для лечения пациентов с резистентностью к ингибиторам интегразы.
Антагонисты рецепторов CCR5			***Антагонисты рецепторов CCR5***		
Маравирок 300 мг 2 раза в сутки	Маравирок: AUC_{12} ↑ 2,49 Маравирок: C_{max} ↑ 1,52 Маравирок: C_{12} ↑ 4,74 Ампренавир: AUC_{12} ↓ 0,65 Ампренавир: C_{max} ↓ 0,66 Ампренавир: C_{12} ↓ 0,64 Ритонавир AUC_{12} ↓ 0,66 Ритонавир C_{max} ↓ 0,61 Ритонавир C_{12} ↔ 0,86	Одновременное применение не рекомендуется. Наблюдается значительное снижение C_{min} ампренавира, что может привести к вирусологической неудаче у пациентов.	Маравирок 300 мг 2 раза в сутки	Маравирок: AUC_{12} ↑ 2,49 Маравирок: C_{max} ↑ 1,52 Маравирок: C_{12} ↑ 4,74 Ампренавир: AUC_{12} ↓ 0,65 Ампренавир: C_{max} ↓ 0,66 Ампренавир: C_{12} ↓ 0,64	Одновременное применение не рекомендуется. Наблюдается значительное снижение C_{min} ампренавира, что может привести к вирусологической неудаче у пациентов.
Лекарственные препараты для лечения гепатита С					
Телапревир	Ампренавир ↓	Не рекомен-			

Старая редакция			Новая редакция		
(*данные фармакокинетики из инструкции по применению телапревира*)	AUC 0,53 (0,49–0,58) C_{max} 0,65 (0,59–0,70) C_{min} 0,44 (0,40–0,50) Телапревир ↓ AUC 0,68 (0,63–0,72) C_{max} 0,67 (0,63–0,71) C_{min} 0,70 (0,64–0,77) Механизм неизвестен.	дуется.		Ритонавир AUC_{12} ↓ 0,66 Ритонавир C_{max} ↓ 0,61 Ритонавир C_{12} ↔ 0,86	
			Лекарственные препараты для лечения гепатита С		
			Телапревир (*данные фармакокинетики из инструкции по применению телапревира*)	Ампренавир ↓ AUC 0,53 (0,49–0,58) C_{max} 0,65 (0,59–0,70) C_{min} 0,44 (0,40–0,50) Телапревир ↓ AUC 0,68 (0,63–0,72) C_{max} 0,67 (0,63–0,71) C_{min} 0,70 (0,64–0,77) Механизм неизвестен.	Не рекомендуется.
Боцепревир	Не изучено. На основании результатов исследований с применением других ингибиторов протеазы ВИЧ и боцепревира можно предположить, что одновременное применение фосампренавира / ритонавира и боцепревира может привести к субтерапевтическим концен-	Не рекомендуется.	Боцепревир	Не изучено. На основании результатов исследований с применением других ингибиторов протеазы ВИЧ и боцепревира можно пред-	Не рекомендуется.

Старая редакция			Новая редакция		
	трациям фосампренавира и боцепревира.			положить, что одновременное применение фосампренавира / ритонавира и боцепревира может привести к субтерапевтическим концентрациям фосампренавира и боцепревира.	
ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ			**ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**		
Амиодарон Бепридил Хинидин Флекаинид Пропафенон	Амиодарон: ↑ ожидается Бепридил: ↑ ожидается Хинидин: ↑ ожидается (Ингибирование изофермента цитохрома CYP3A4 под действием фосампренавира / ритонавира) Флекаинид: ↑ ожидается Пропафенон: ↑ ожидается (Ингибирование изофермента CYP2D6 под действием ритонавира)	Противопоказано. Возможно развитие серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как нарушения ритма сердца.	Амиодарон Бепридил Хинидин Флекаинид Пропафенон	Амиодарон: ↑ ожидается Бепридил: ↑ ожидается Хинидин: ↑ ожидается (Ингибирование изофермента цитохрома CYP3A4 под действием фосампренавира / ритонавира) Флекаинид: ↑ ожидается Пропафенон: ↑ ожидается	Противопоказано. Возможно развитие серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как нарушения ритма сердца.
ПРОИЗВОДНЫЕ АЛКАЛОИДОВ СПОРЫНЬИ					
Дигидроэрго-	Дигидроэрго-	Противопока-			

Старая редакция			Новая редакция		
тамин Эрготамин Эргоновин Метилэргоновин	тамин: ↑ ожидается Эргоновин: ↑ ожидается Эрготамин: ↑ ожидается Метилэргоновин: ↑ ожидается (Ингибирование изофермента цитохрома CYP3A4 под действием фосампренавира / ритонавира)	зано. Возможно развитие серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как острая токсичность алкалоидов спорыньи, характеризующаяся периферическим вазоспазмом и ишемией конечностей и других тканей.	(Ингибирование изофермента CYP2D6 под действием ритонавира)		
ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА МОТОРИКУ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА			**ПРОИЗВОДНЫЕ АЛКАЛОИДОВ СПОРЫНЬИ**		
Цизаприд	Цизаприд: ↑ ожидается (Ингибирование цитохрома CYP3A4 под действием фосампренавира / ритонавира)	Противопоказано. Возможно развитие серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как нарушения ритма сердца.	Дигидроэрготамин Эрготамин Эргоновин Метилэргоновин	Дигидроэрготамин: ↑ ожидается Эргоновин: ↑ ожидается Эрготамин: ↑ ожидается Метилэргоновин: ↑ ожидается (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 тканей.
АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ (АНТАГОНИСТЫ H_1-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ)			**ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА МОТОРИКУ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА**		
Астемизол Терфенадин	Астемизол: ↑ ожидается	Противопоказано. Возможно	Цизаприд	Цизаприд: ↑ ожидается (Ингибирование цитохро-	Противопоказано. Возможно развитие серьезных и/или угрожающих жиз-

Старая редакция			Новая редакция		
	Терфенадин: ↑ ожидается (Ингибирование изофермента цитохрома CYP3A4 под действием фосампренавира / ритонавира)	но развитие серьезных и/или угрожающих жизни реакций, таких как нарушения ритма сердца.		ма CYP3A4 под действием фосампренавира / ритонавира)	ни реакций, таких как нарушения ритма сердца.
НЕЙРОЛЕПТИКИ			**АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ (АНТАГОНИСТЫ H_1-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ)**		
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.	Астемизол Терфенадин	Астемизол: ↑ ожидается Терфенадин: ↑ 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			**НЕЙРОЛЕПТИКИ**		
Кветиапин	По причине ингибирования изофермента цитохрома CYP3A под действием фосампренавира ожидается повышение концентрации	Одновременное применение фосампренавира и кветиапина противопоказано, поскольку может привести к токсичности, связанной с применением кветиапина.	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		

Старая редакция			Новая редакция		
	кветиапина.	Повышение концентрации кветиапина в плазме крови может привести к коме.	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 привести к коме.
ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ***Антибактериальные препараты***			**ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ** ***Антибактериальные препараты***		
Кларитромицин Было проведено исследование с амprenавиром. Исследование лекарственных взаимодействий с фосампренавиром / ритонавиром не проводилось.	Кларитромицин: ↑ ожидается умеренное (Ингибирование изофермента цитохрома CYP3A4)	Применять с осторожностью.	Кларитромицин Было проведено исследование с амprenавиром. Исследование лекарственных взаимодействий с фосампренавиром / ритонавиром не проводилось.	Кларитромицин: ↑ ожидается умеренное (Ингибирование изофермента цитохрома CYP3A4)	Применять с осторожностью.
Эритромицин Не проводили исследований лекарственных взаимодействий.	Эритромицин: ↑ ожидается (Ингибирование изофермента цитохрома CYP3A4 под действием фосампренавира / ритонавира)	Применять с осторожностью.	Эритромицин	Эритромицин: ↑ ожидается	Применять с осторожностью.
Противотуберкулезные препараты					
Рифабутин	Рифабутин:	Повышение			

Старая редакция			Новая редакция		
150 мг через день	C_{max} ↓ 14 %* Рифабутин: AUC(0–48) ↔* 25-O-дезацетилрифабутин: C_{max} ↑ 6-кратное* 25-O- дезацетилрифабутин: AUC(0–48) ↑ 11-кратное* *по сравнению с применением рифабутина в дозе 300 мг 1 раз в сутки При сравнении с полученными ранее данными, экспозиция ампренавира не изменилась. (Смешанная индукция / ингибирование изофермента цитохрома CYP3A4)	концентрации 25-O-дезацетилрифабутина (активный метаболит) теоретически может привести к развитию нежелательных явлений, связанных с рифабутином, особенно увеита. Рекомендуется снизить стандартную дозу рифабутина (т.е. 150 мг через день) на 75 %. Может потребоваться дальнейшее снижение дозы.	Не проводили исследований лекарственных взаимодействий.	(Ингибирование изофермента цитохрома CYP3A4 под действием фосампренавира / ритонавира)	
			Противотуберкулезные препараты		
			Рифабутин 150 мг через день	Рифабутин: C_{max} ↓ 14 %* Рифабутин: AUC(0–48) ↔* 25-O-дезацетилрифабутин: C_{max} ↑ 6-кратное* 25-O- дезацетилрифабутин: AUC(0–48) ↑ 11-кратное* *по сравнению с применением рифабутина в дозе 300 мг 1 раз в сутки При сравнении с полученными ранее данными, экспозиция	Повышение концентрации 25-O-дезацетилрифабутина (активный метаболит) теоретически может привести к развитию нежелательных явлений, связанных с рифабутином, особенно увеита. Рекомендуется снизить стандартную дозу рифабутина (т.е. 150 мг через день) на 75 %. Может потребоваться дальнейшее снижение дозы.

Старая редакция			Новая редакция		
Рифампицин 600 мг 1 раз в сутки (Ампренавир без ритонавира) Исследование лекарственных взаимодействий с применением фосампренавира / ритонавира не проводилось.	Ампренавир: AUC ↓ 82 % Ожидается существенное ↓ для ампренавира (Индукция изофермента цитохрома CYP3A4 под действием рифампицина)	Противопоказано. 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 развития реакций со стороны печени.		ампренавира не изменилась. (Смешанная индукция / ингибирование изофермента цитохрома CYP3A4)	
			Рифампицин 600 мг 1 раз в сутки (Ампренавир без ритонавира) Исследование лекарственных взаимодействий с применением фосампренавира / ритонавира не проводилось.	Ампренавир: AUC ↓ 82 % Ожидается существенное ↓ для ампренавира (Индукция изофермента цитохрома CYP3A4 под действием рифампицина)	Противопоказано. 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 развития реакций со стороны печени.
Противогрибковые препараты			***Противогрибковые препараты***		
Кетоконазол: 200 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	Кетоконазол: C_{max} ↑ 25 % Кетоконазол: AUC ↑ 2,69-кратное. Ампренавир: C_{max} ↔ Ампренавир: AUC ↔ Ампренавир:	Применение высоких доз (свыше 200 мг/сутки) кетоконазола или итраконазола не рекомендуется.			

Старая редакция			Новая редакция		
Итраконазол Исследование лекарственных взаимодействий не проводилось.	C_{min} ↔ Итраконазол: ↑ ожидается (Ингибирование изофермента цитохрома CYP3A4 под действием фосампренавира / ритонавира)		Кетоконазол: 200 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	Кетоконазол: C_{max} ↑ 25 % Кетоконазол: AUC ↑ 2,69-кратное. Ампренавир: C_{max} ↔ Ампренавир: AUC ↔ Ампренавир: C_{min} ↔	Применение высоких доз (свыше 200 мг/сутки) кетоконазола или итраконазола не рекомендуется.
			Итраконазол Исследование лекарственных взаимодействий не проводилось.	Итраконазол: ↑ ожидается (Ингибирование изофермента цитохрома CYP3A4 под действием фосампренавира / ритонавира)	
АНТАЦИДЫ, АНТАГОНИСТЫ H_2-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ И ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ			**АНТАЦИДЫ, АНТАГОНИСТЫ H_2-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ И ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ**		
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.	Однократная доза суспензии антацида 30 мл (эквивалентно 3,6 г алюминия гидроксида и 1,8 г магния гидроксида) (однократная	Ампренавир: C_{max} ↓ 35 % Ампренавир: AUC ↓ 18 % Ампренавир: C_{min} ($C_{12ч}$) ↔	Отсутствует необходимость в коррекции дозы при применении антацидов, ингибиторов протонного насоса или антагони-
Ранитидин 300 мг однократная доза (однократная доза препарата Телзир 1400 мг)	Ампренавир: C_{max} ↓ 51 % Ампренавир: AUC ↓ 30 % Ампренавир: C_{min} ($C_{12ч}$) ↔				
Эзомепразол 20 мг 1 раз в	АмпренавирС $_{max}$ ↔				

Старая редакция			Новая редакция		
сутки	Ампренавир AUC ↔ Ампренавир C_{min} ($C_{12ч}$) ↔ (Повышение pH желудочного сока)		доза препарата Телзир 1400 мг) Ранитидин 300 мг однократная доза (однократная доза препарата Телзир 1400 мг) Эзомепразол 20 мг 1 раз в сутки	Ампренавир: C_{max} ↓ 51 % Ампренавир: AUC ↓ 30 % Ампренавир: C_{min} ($C_{12ч}$) ↔ Ампренавир C_{max} ↔ Ампренавир AUC ↔ Ампренавир C_{min} ($C_{12ч}$) ↔ (Повышение pH желудочного сока)	стов H_2-гистаминовых рецепторов.
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ			**ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ**		
Фенитоин 300 мг 1 раз в сутки	Фенитоин: C_{max} ↓ 20 % Фенитоин: AUC ↓ 22 % Фенитоин: C_{min} ↓ 29 % (Небольшая индукция изофермента цитохрома CYP3A4 под действием фосампренавира / ритонавира) Ампренавир: C_{max} ↔ Ампренавир: AUC ↑ 20 % Ампренавир: C_{min} ↑ 19 %	Рекомендуется проводить контроль концентрации фенитоина в плазме крови и повышать дозу фенитоина в случае необходимости.	Фенитоин 300 мг 1 раз в сутки	Фенитоин: C_{max} ↓ 20 % Фенитоин: AUC ↓ 22 % Фенитоин: C_{min} ↓ 29 % (Небольшая индукция изофермента цитохрома CYP3A4 под действием фосампренавира / рито-	Рекомендуется проводить контроль концентрации фенитоина в плазме крови и повышать дозу фенитоина в случае необходимости.
Фенобарбитал Карбамазе-	Ампренавир: ↓ ожидается (Небольшая	Применять с осторожностью.			

Старая редакция			Новая редакция		
пин Исследование лекарственных взаимодействий не проводилось.	индукция изофермента цитохрома CYP3A4)			навира) Ампренавир: C_{max} ↔ Ампренавир: AUC ↑ 20 % Ампренавир: C_{min} ↑ 19 %	
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.	Фенобарбитал Карбамазепин Исследование лекарственных взаимодействий не проводилось.	Ампренавир: ↓ ожидается (Небольшая индукция изофермента цитохрома CYP3A4)	Применять с осторожностью.
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.	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.
ИНГИБИТОРЫ 5-ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ			Галофантрин Исследование лекарственных взаимодействий не проводилось.	Галофантрин: ↑ ожидается (Ингибирование изофермента цитохрома CYP3A4 дей-	Одновременное применение не рекомендуется, т.к. может вызвать серьезные нежелательные реакции.
Силденафил Варденафил Тадалафил Исследование лекарствен-	Ингибиторы 5-фосфодиэстеразы: ↑ ожидается (Ингибирование изофер-	Одновременное применение не рекомендуется, т.к. может вызвать повышение			

Старая редакция			Новая редакция		
ных взаимодействий не проводилось.	мента цитохрома CYP3A4 действием фосампренавира / ритонавира)	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 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 арте-		ствием фосампренавира / ритонавира)	
			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 при применении ингибиторов 5-фосфодиэстеразы совместно с фосампренави-

Старая редакция			Новая редакция		
		риальной гипертензии, противопоказано.			ром / ритонавиром. Следует отметить, что применение фосампренавира со сниженной дозой ритонавира совместно с силденафилом, используемым для лечения легочной артериальной гипертензии, противопоказано.
ИНГАЛЯЦИОННЫЕ / НАЗАЛЬНЫЕ СТЕРИОДЫ			**ИНГАЛЯЦИОННЫЕ / НАЗАЛЬНЫЕ СТЕРИОДЫ**		
Флутиказона пропионат 50 мкг интраназально 4 раза в сутки в течение 7 дней (Ритонавир в дозе 100 мг в форме капсул 2 раза в сутки в течение 7 дней)	Флутиказона пропионат: ↑ Уровень эндогенного кортизола: ↓ 86 %. 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. Следует отметить, что применение фосампренавира со сниженной дозой ритонавира совместно с силденафилом, используемым для лечения легочной артериальной гипертензии, противопоказано.	Одновременное применение не рекомендуется за исключением случаев, когда 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, бек-	Флутиказона пропионат 50 мкг интраназально 4 раза в сутки в течение 7 дней (Ритонавир в дозе 100 мг в форме капсул 2 раза в сутки в течение 7 дней)	Флутиказона пропионат: ↑ Уровень эндогенного кортизола: ↓ 86 %. Влияние повышения системной экспозиции флутиказона на концентрацию ритонавира в плазме крови неизвестно. Можно ожидать более выраженных эффектов при	Одновременное применение не рекомендуется за исключением случаев, когда ожидаемая польза от назначения превышает риск развития системных эффектов глюкокортикостероидов. Следует рассмотреть возможность снижения дозы глюкокортикоида при тщательном контроле

Старая редакция			Новая редакция		
	навира)	лометазон). В случае отмены глюкокортикоидов прогрессирующее снижение дозы можно проводить на протяжении более длительного периода времени.		ингаляционном применении флутиказона пропионата. (Ингибирование изофермента цитохрома CYP3A4 под действием фосампренавира / ритонавира)	местных и системных эффектов или перехода на лечение глюкокортикоидом, который не является субстратом изофермента цитохрома CYP3A4 (например, беклометазон). В случае отмены глюкокортикоидов прогрессирующее снижение дозы можно проводить на протяжении более длительного периода времени.
АНТАГОНИСТ АЛЬФА-1 АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ			**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.	Алфузозин	Потенциальное повышение концентрации алфузозина может вызвать гипотензию. Механизм взаимодействия заключается в ингибировании изофермента цитохрома	Совместное применение фосампренавира / ритонавира с алфузозином противопоказано.
ПРЕПАРАТЫ ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ					
Зверобой продырявленный *(Hypericum*	Ампренавир: ↓ ожидается (Индукция изофермента цитохрома	Растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный,			

Старая редакция			Новая редакция		
perforatum)	CYP3A4 под действием зверобоя продырявленного)	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 продырявленного концентрации ампренавира и ритонавира могут повыситься. Индуцирующий эффект может сохраняться на протяжении не менее 2 недель после прекращения лечения зверобоем продырявленным.		CYP3A4 под действием фосампренавира / ритонавира.	
			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 продырявленного концентрации ампренавира и ритонавира

Старая редакция			Новая редакция		
					могут повыситься. Индуцирующий эффект может сохраняться на протяжении не менее 2 недель после прекращения лечения зверобоем продырявленным.
ИНГИБИТОРЫ ГМГ-КОА РЕДУКТАЗЫ			**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 правастатина или флувастатина, поскольку их метаболизм не зависит от изофермента цитохрома CYP3A4, и взаимодействий с ингибиторами протеазы не ожидается.	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 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 % Аторвастатин: AUC ↑ 153 % Аторвастатин: C_{min} ↑ 73 % Ампренавир:	Следует применять аторвастатин в дозах не более 20 мг/сутки с тщательным контролем признаков токсичности аторвастатина.			

Старая редакция			Новая редакция		
	C_{max} ↔ Ампренавир: AUC ↔ Ампренавир: C_{min} ↔ (Ингибирование изофермента цитохрома CYP3A4 под действием фосампренавира / ритонавира)		Аторвастатин 10 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней	Аторвастатин: C_{max} ↑ 184 % Аторвастатин: AUC ↑ 153 % Аторвастатин: C_{min} ↑ 73 % Ампренавир: C_{max} ↔ Ампренавир: AUC ↔ Ампренавир: C_{min} ↔ (Ингибирование изофермента цитохрома CYP3A4 под действием фосампренавира / ритонавира)	Следует применять аторвастатин в дозах не более 20 мг/сутки с тщательным контролем признаков токсичности аторвастатина.
ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ			**ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ**		
Циклоспорин Рапамицин Такролимус Исследований лекарственных взаимодействий не проводилось.	Циклоспорин: ↑ ожидается Рапамицин: ↑ ожидается Такролимус: ↑ожидается (Ингибирование изофермента цитохрома CYP3A4 под действием фосампренавира / ритонавира)	Рекомендуется проводить частый контроль терапевтических концентраций иммунодепрессантов до тех пор, пока их концентрации не станут стабильными.	Циклоспорин Рапамицин Такролимус Исследований лекарственных взаимодействий не проводилось.	Циклоспорин: ↑ ожидается Рапамицин: ↑ ожидается Такролимус: ↑ожидается (Ингибирование изофермента цито-	Рекомендуется проводить частый контроль терапевтических концентраций иммунодепрессантов до тех пор, пока их концентрации не станут ста-
БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ					
Мидазолам Исследование лекарствен-	Мидазолам: ↑ ожидается (3–4-кратное при паренте-	Фосампренавир / ритонавир не следует применять од-			

Старая редакция			Новая редакция		
ных взаимодействий не проводилось.	ральном введении мидазолама) 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)	новременно с мидазоламом в форме для приема внутрь. В то же время следует соблюдать осторожность при применении фосампренавира / ритонавира одновременно с мидазоламом в форме для парентерального введения. При применении фосампренавира / ритонавира одновременно с мидазоламом в форме для парентерального введения лечение следует проводить в отделении реанимации и интенсивной терапии или в аналогичных условиях, гарантирующих непосредственный клинический контроль и соот-		хрома CYP3A4 под действием фосампренавира / ритонавира)	бильными.
			БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ		
			Мидазолам Исследование лекарственных взаимодействий не проводилось.	Мидазолам: ↑ ожидается (3–4-кратное при парентеральном введении мидазолама) 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)	Фосампренавир / ритонавир не следует применять одновременно с мидазоламом в форме для приема внутрь. В то же время следует соблюдать осторожность при применении фосампренавира / ритонавира одновременно с мидазоламом в форме для парентерального введения. При применении фосампренавира / ритонавира одновременно с мидазоламом в форме для парентерального введения лечение следует проводить в

Старая редакция			Новая редакция		
		ветствующую медицинскую помощь в случае угнетения дыхания и/или продолжительного седативного эффекта. Следует рассмотреть возможность коррекции дозы мидазолама, особенно при введении более одной дозы мидазолама.			отделении реанимации и интенсивной терапии или в аналогичных 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			**ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ**		
Дезипрамин Нортриптилин Исследований лекарственных взаимодействий не проводилось.	Трициклический антидепрессант: ↑ ожидается (Легкое ингибирование изофермента цитохрома CYP2D6 под действием ритонавира)	Рекомендуется тщательный контроль терапевтических и нежелательных реакций трициклических антидепрессантов.	Дезипрамин Нортриптилин Исследований лекарственных взаимодействий не проводи-	Трициклический антидепрессант: ↑ ожидается (Легкое ингибирование изофермента цитохрома	Рекомендуется тщательный контроль терапевтических и нежелательных реакций трициклических антиде-
ОПИОИДЫ					
Метадон ≤ 200 мг 1 раз в сутки	R- метадон: C_{max} ↓ 21 % (R-) метадон: AUC ↓ 18 % (Индукция изофермен-	Клинически значимого снижения концентрации R-метадона (активный			

Старая редакция			Новая редакция		
	тов CYP под действием фосампренавира / ритонавира)	энантиомер) не ожидается. В качестве меры предосторожности следует проводить контроль состояния пациентов на предмет абстинентного синдрома.	лось.	CYP2D6 под действием ритонавира)	прессантов.
ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ			**ОПИОИДЫ**		
Варфарин Другие пероральные антикоагулянты Исследований лекарственных взаимодействий не проводилось.	Возможно ↓ или ↑ антитромботического эффекта. (Индукция и/или ингибирование изофермента CYP2C9 под действием ритонавира)	Рекомендуется усиленный контроль международного нормализованного отношения.	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 КОНТРАЦЕПТИВЫ			**ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ**		
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 %	Для женщин, способных к деторождению, рекомендуется использование альтернативных, негормональных методов контрацепции.	Варфарин Другие пероральные антикоагулянты Исследований лекарственных взаимодействий не проводилось.	Возможно ↓ или ↑ антитромботического эффекта. (Индукция и/или ингибирование изофермента CYP2C9 под действием ритонавира)	Рекомендуется усиленный контроль международного нормализованного отношения.
			ПЕРОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ		
			Этинилэстрадиол 0,035 мг / норэтисте-	Этинилэстрадиол:	Для женщин, способных к деторожде-

Старая редакция			Новая редакция		
	Норэтистерон: C_{min} ↓ 26 % (Индукция изофермента цитохрома CYP3A4 под действием фосампренавира / ритонавира) Ампренавир: C_{max} ↔* Ампренавир: AUC ↔* Ампренавир: C_{min} ↔* * по сравнению с полученными ранее данными Ритонавир: C_{max} ↑ 63 %* Ритонавир: AUC ↑ 45 %* * по сравнению с полученными ранее данными У некоторых пациентов возникало клинически значимое по-		рон 0,5 мг 1 раз в сутки	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) Ампренавир: C_{max} ↔* Ампренавир: AUC ↔* Ампренавир: C_{min} ↔* * по сравнению с полученными ранее данными Ритонавир: C_{max} ↑ 63 %* Ритонавир:	нию, рекомендуется использование альтернативных, негормональных методов контрацепции.

Старая редакция			Новая редакция		
	вышение активности печеночных трансаминаз.			AUC ↑ 45 %* * по сравнению с полученными ранее данными У некоторых пациентов возникало клинически значимое повышение активности печеночных трансаминаз.	
СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА			**СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА**		
Пароксетин 20 мг 1 раз в сутки	Пароксетин: C_{max} ↓ 51 % Пароксетин: AUC ↓ 55 % Ампренавир: C_{max} ↔* Ампренавир: AUC ↔* Ампренавир: C_{min} ↔* * по сравнению с полученными ранее данными Механизм неизвестен.	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.	Пароксетин 20 мг 1 раз в сутки	Пароксетин: C_{max} ↓ 51 % Пароксетин: AUC ↓ 55 % Ампренавир: C_{max} ↔* Ампренавир: AUC ↔* Ампренавир: C_{min} ↔* * по сравнению с полученными ранее данными Механизм неизвестен.	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 антиде-

Старая редакция	Новая редакция
	прессантом.
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ Пациент должен строго придерживаться всех рекомендаций, касающихся режима дозирования препарата. Пациента следует проинформировать, что комбинированная антиретровирусная терапия, включая препарат Телзир, не излечивает ВИЧ-инфекцию, поэтому на фоне терапии могут развиться оппортунистические инфекции или другие осложнения ВИЧ-инфекции. Не доказано, что известные к настоящему времени антиретровирусные препараты, включая комбинированную терапию препаратом Телзир, способны предотвращать передачу ВИЧ другим лицам при половом контакте или через кровь. Поэтому следует соблюдать соответствующие меры предосторожности. Фармакокинетика, безопасность и эффективность применения 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. 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	**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ** Пациент должен строго придерживаться всех рекомендаций, касающихся режима дозирования препарата. Пациента следует проинформировать, что комбинированная антиретровирусная терапия, включая препарат Телзир, не излечивает ВИЧ-инфекцию, поэтому на фоне терапии могут развиться оппортунистические инфекции или другие осложнения ВИЧ-инфекции. Не доказано, что известные к настоящему времени антиретровирусные препараты, включая комбинированную терапию препаратом Телзир, способны предотвращать передачу ВИЧ другим лицам при половом контакте или через кровь. Поэтому следует соблюдать соответствующие меры предосторожности. Фармакокинетика, безопасность и эффективность применения 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. Поскольку почечный клиренс ампренавира не играет существенной роли в выведении препарата, маловероятно, что у пациентов с почечной недостаточностью будет наблюдаться повышение его концентрации в плазме крови. Маловероятно, что гемодиализ или перитонеальный диализ способны в значимой мере вывести ампренавир ввиду его высокой степени связывания с

Старая редакция	Новая редакция
плазмы крови. Ампренавир, как и другие ингибиторы протеазы ВИЧ, является ингибитором изофермента 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. *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. 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.	белками плазмы крови. Ампренавир, как и другие ингибиторы протеазы ВИЧ, является ингибитором изофермента 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. ***Противовирусные препараты прямого действия (ППД) на вирус гепатита С (ВГС)*** **При совместном применении ППД ВГС, которые метаболизируются изоферментом цитохрома CYP3A4 или являются ингибиторами/индукторами изофермента цитохрома CYP3A4, с препаратом Телзир в сочетании с ритонавиром или без него можно ожидать изменения концентраций лекарственных препаратов в плазме крови вследствие ингибирования или индукции ферментативной активности изофермента цитохрома CYP3A4. Эти взаимодействия могут привести к:** • **Клинически значимым нежелательным реакциям, связанным с более высокой экспозицией препарата Телзир/ритонавира или сопутствующих лекарственных препаратов.**

Старая редакция	Новая редакция
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. 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 Международн ого нормализованного отношения) этих препаратов, поскольку это позволит минимизировать риск потенциальной угрозы безопасности при совместном применении. Совместное применение ампренавира и рифабутина приводит к повышению концентрации рифабутина в плазме крови (AUC) на 200 %. Рекомендуется снижение дозировки рифабутина, по крайней мере, на 50 % от рекомендованной дозы при совместном применении с препаратом Телзир. Рекомендуется снижение дозировки рифабутина, по крайней мере, на 75 % от рекомендованной дозы при применении с препаратом Телзир и ритонавиром. Возможно потребуется дальнейшее снижение дозы. Противопоказано совместное применение препарата Телзир и препаратов, содержащих *Hypericum perforatum* (также известного как зверобой продырявленный). Результаты исследования фармакокинетики с применением индинавира показывают, что *Hypericum perforatum* может снизить сывороточную концентрацию ампренавира при совместном применении. В связи с возможным повышенным риском	• **Потере терапевтического эффекта препарата Телзир/ритонавира или сопутствующих лекарственных препаратов и возможному развитию резистентности.** **Поэтому совместное применение препарата Телзир с ритонавиром или без него и ПНД ВГС, которые метаболизируются изоферментом цитохрома CYP3A4 или являются ингибиторами/индукторами изофермента цитохрома CYP3A4, не рекомендуется из-за потенциального взаимодействия (например, с телапревиром, боцепревиром, симепревиром, паритапревиром). При одновременном применении терапии ПНД ВГС для лечения гепатита С следует изучить соответствующую инструкцию по применению для этих лекарственных препаратов.** **Одновременное применение комбинации препарата Телзир с ритонавиром и флутиказона пропионата или других глюкокортикостероидов, метаболизирующихся изоферментом CYP3A4, не рекомендуется, за исключением случаев, когда ожидаемая польза лечения превышает возможный риск развития системных эффектов глюкокортикостерокоидов, включая синдром Кушинга и угнетение функции надпочечников.** 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 безо-

Старая редакция	Новая редакция
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. 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. Применение препарата Телзир одновременно с галофантрином и лидокаином (для системного введения) не рекомендуется. 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. Противосудорожные препараты (карбамазепин, фенобарбитал) следует применять с осторожностью. Эффективность препарата Телзир может снизиться по причине снижения концентрации ампренавира в плазме крови у пациентов, одновременно приме-	пасности при совместном применении. Совместное применение ампренавира и рифабутина приводит к повышению концентрации рифабутина в плазме крови (AUC) на 200 %. Рекомендуется снижение дозировки рифабутина, по крайней мере, на 50 % от рекомендованной дозы при совместном применении с препаратом Телзир. Рекомендуется снижение дозировки рифабутина, по крайней мере, на 75 % от рекомендованной дозы при применении с препаратом Телзир и ритонавиром. Возможно, потребуется дальнейшее снижение дозы. Противопоказано совместное применение препарата Телзир и препаратов, содержащих *Hypericum perforatum* (также известного как зверобой продырявленный). Результаты исследования фармакокинетики с применением индинавира показывают, что *Hypericum perforatum* может снизить сывороточную концентрацию ампренавира при совместном применении. В связи с возможным повышенным риском повышения активности трансаминаз и изменением уровня гормонов при совместном применении препарата Телзир, ритонавира и пероральных контрацептивов, женщинам, способным к деторождению, рекомендуется использовать негормональные методы контрацепции. 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. Применение препарата Телзир одновременно с галофантрином и лидокаином (для сис-

Старая редакция	Новая редакция
няющих указанные лекарственные препараты. Контроль терапевтических концентраций рекомендован при применении иммунодепрессантов (циклоспорин, такролимус, рапамицин) одновременно с препаратом Телзир. Контроль терапевтических концентраций рекомендован при применении трициклических антидепрессантов (например, дезипрамин и нортриптилин) совместно с препаратом Телзир. При применении варфарина или других пероральных антикоагулянтов одновременно с препаратом Телзир рекомендован усиленный контроль МНО (международное нормализованное отношение). *Реакции гиперчувствительности* Прием препарата при развитии кожной сыпи слабой или умеренной степеней тяжести и при отсутствии тяжелых системных проявлений гиперчувствительности может быть продолжен с одновременным применением антигистаминных препаратов. Тяжелые жизнеугрожающие кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона, в клинических исследованиях наблюдались менее чем у 1 % пациентов. Препарат Телзир должен быть отменен без возобновления приема в случае развития следующих симптомов: ▪ кожная сыпь тяжелой степени; ▪ кожная сыпь средней степени тяжести, сопровождающаяся другими системными проявлениями гиперчувствительности или высыпаниями на слизистых оболочках. *Пациенты с гемофилией*	темного введения) не рекомендуется. Применение препарата Телзир одновременно с ингибиторами 5-фосфодиэстеразы **для терапии эректильной дисфункции** (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. 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. Контроль терапевтических концентраций рекомендован при применении иммунодепрессантов (циклоспорин, такролимус, рапамицин) одновременно с препаратом Телзир. Контроль терапевтических концентраций рекомендован при применении трициклических антидепрессантов (например, дезипрамин и нортриптилин) совместно с препаратом Телзир. При применении варфарина или других пероральных антикоагулянтов одновременно с препаратом Телзир рекомендован усиленный контроль МНО (международное нор-

Старая редакция	Новая редакция
Были зарегистрированы участившиеся случаи кровотечений, включая спонтанные внутрикожные гематомы и гемартрозы, у пациентов с гемофилией А и В, получающих лечение ингибиторами протеазы ВИЧ. Некоторые из этих пациентов получали лечение фактором свертывания крови VIII. В более чем половине случаев лечение ингибиторами протеазы ВИЧ было продолжено или возобновлено (в том случае, если лечение было прервано). Причинная взаимосвязь возможна, несмотря на то, что механизм действия не разъяснен. Таким образом, пациентов с гемофилией необходимо информировать о возможном учащении кровотечений. *Гемолитическая анемия* Были получены сообщения о развитии острой гемолитической анемии у пациента, получавшего ампренавир. *Гипергликемия* Случаи развития сахарного диабета, гипергликемии или обострения имеющегося сахарного диабета были отмечены у пациентов, получающих антиретровирусную терапию, включая ингибиторы протеазы ВИЧ. У некоторых пациентов требовалось начало инсулиновой терапии или коррекция дозы инсулина или пероральных гипогликемических препаратов для купирования данных явлений. В некоторых случаях был зарегистрирован диабетический кетоацидоз. Причинно-следственная связь между терапией ингибиторами протеазы ВИЧ и этими явлениями не была установлена. *Перераспределение подкожно-жировой клетчатки* Комбинированная антиретровирусная терапия, включающая ингибиторы протеазы	мализованное отношение). *Реакции гиперчувствительности* Прием препарата при развитии кожной сыпи слабой или умеренной степеней тяжести и при отсутствии тяжелых системных проявлений гиперчувствительности может быть продолжен с одновременным применением антигистаминных препаратов. Тяжелые жизнеугрожающие кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона, в клинических исследованиях наблюдались менее чем у 1 % пациентов. Препарат Телзир должен быть отменен без возобновления приема в случае развития следующих симптомов: ▪ кожная сыпь тяжелой степени; ▪ кожная сыпь средней степени тяжести, сопровождающаяся другими системными проявлениями гиперчувствительности или высыпаниями на слизистых оболочках. *Пациенты с гемофилией* Были зарегистрированы участившиеся случаи кровотечений, включая спонтанные внутрикожные гематомы и гемартрозы, у пациентов с гемофилией А и В, получающих лечение ингибиторами протеазы ВИЧ. Некоторые из этих пациентов получали лечение фактором свертывания крови VIII. В Более чем половине случаев лечение ингибиторами протеазы ВИЧ было продолжено или возобновлено (в том случае, если лечение было прервано). Причинная взаимосвязь возможна, несмотря на то, что механизм действия не выяснен. Таким образом, пациентов с гемофилией необходимо информировать о возможном учащении кровотечений. *Гемолитическая анемия*

Старая редакция	Новая редакция
ВИЧ, приводила в некоторых случаях к перераспределению и/или накоплению подкожно-жировой клетчатки. Причинно-следственная связь между этими явлениями не была установлена. *Повышение содержания липидов* Лечение 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. *Синдром восстановления иммунитета* У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на ранних этапах антиретровирусной терапии могут развиваться воспалительные реакции в ответ на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции и вызвать серьезные клинические проявления или ухудшение состояния пациента (цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или местные микобактериальные инфекции и пневмоцистная пневмония). Обычно такие реакции наблюдаются в течение первых нескольких недель или месяцев после начала терапии. При любых признаках воспаления следует срочно начинать соответствующую терапию. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса, полимиозит и синдром Гийена-Барре) также наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии и иметь ати-	Были получены сообщения о развитии острой гемолитической анемии у пациента, получавшего ампренавир. *Гипергликемия* Случаи развития сахарного диабета, гипергликемии или обострения имеющегося сахарного диабета были отмечены у пациентов, получающих антиретровирусную терапию, включая ингибиторы протеазы ВИЧ. У некоторых пациентов требовалось начало инсулиновой терапии или коррекция дозы инсулина или пероральных гипогликемических препаратов для купирования данных явлений. В некоторых случаях был зарегистрирован диабетический кетоацидоз. Причинно-следственная связь между терапией ингибиторами протеазы ВИЧ и этими явлениями не была установлена. *Перераспределение подкожно-жировой клетчатки* Комбинированная антиретровирусная терапия, включающая ингибиторы протеазы ВИЧ, приводила в некоторых случаях к перераспределению и/или накоплению подкожно-жировой клетчатки. Причинно-следственная связь между этими явлениями не была установлена. *Повышение содержания липидов* Лечение 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. *Синдром восстановления иммунитета* У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяже-

Старая редакция	Новая редакция
пичное течение. *Почечнокаменная болезнь* 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.	лым иммунодефицитом на ранних этапах антиретровирусной терапии могут развиваться воспалительные реакции в ответ на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции и вызвать серьезные клинические проявления или ухудшение состояния пациента (цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или местные микобактериальные инфекции и пневмоцистная пневмония). Обычно такие реакции наблюдаются в течение первых нескольких недель или месяцев после начала терапии. При любых признаках воспаления следует срочно начинать соответствующую терапию. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса, полимиозит и синдром Гийена-Барре) также наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии и иметь атипичное течение. *Почечнокаменная болезнь* В период пострегистрационного наблюдения были получены сообщения о случаях почечнокаменной болезни у пациентов с ВИЧ-1, получавших 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. ***Заболевание печени*** **Препарат Телзир с ритонавиром следует применять с осторожностью и в сниженных дозах у взрослых пациентов с лег-**

Старая редакция	Новая редакция
	кой, средней или тяжелой степенями нарушения функции печени. **У пациентов с хроническим гепатитом В или С, которые получают комбинированную антиретровирусную терапию, повышен риск развития тяжелых и потенциально смертельных нежелательных реакций со стороны печени. В случае применения сопутствующей антивирусной терапии для лечения гепатита В или С следует также ознакомиться с инструкциями по применению этих препаратов. У пациентов с уже существующим нарушением функции печени, включая хронический активный гепатит, во время комбинированной антиретровирусной терапии повышена частота развития нарушений функции печени, и они должны находиться под наблюдением в соответствии со стандартной практикой. При появлении признаков ухудшения течения заболевания печени у таких пациентов необходимо рассмотреть возможность прерывания или прекращения терапии.**

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» Балакина Е.М.