МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛС-002473- 230617
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

ТЕЛЗИР / TELZIR

Таблетки покрытые оболочкой, 700 мг

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

Изменение № 5

Дата внесения Изменения «___»230617 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
С ОСТОРОЖНОСТЬЮ Молекула фосампренавира содержит сульфонамидную группу. Возможность перекрестной чувствительности к лекарственным препаратам класса сульфонамидов и препарата Телзир не изучена. В базовых исследованиях фосампренавира не было получено доказательств повышенного риска появления сыпи у пациентов с аллергией на сульфонамиды в анамнезе, которые получали фосампренавир, в сравнении с пациентами без аллергии на сульфонамиды, получавшими фосампренавир. Препарат Телзир необходимо применять с осторожностью у пациентов с известной гиперчувствительностью к сульфонамидным препаратам. Использование фосампренавира с ритонавиром в дозах, превышающих зарегистрированные, может у ряда пациентов сопровождаться повышением активности трансаминаз, в связи с чем не	**С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** **Препарат Телзир следует принимать с осторожностью:** • **пациентам с известной гиперчувствительностью к сульфонамидным лекарственным препаратам;** • **пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени;** • **при совместном применении с лекарственными препаратами, которые являются индукторами или ингибиторами изофермента цитохрома CYP3A4;** • **при совместном применении с аторвастатином;** • **при совместном применении с противосудорожными препаратами (карбамазепин, фенобарбитал);** • **при совместном применении с**

Старая редакция	Новая редакция
рекомендуется превышать дозы, указанные в разделе «Способ применения и дозы». *Нарушения функций печени и почек* Метаболизм и выведение ампренавира осуществляется преимущественно в печени. Препарат Телзир с ритонавиром должен применяться у пациентов с нарушением функции печени легкой степени (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью) или умеренной степени (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) с осторожностью и в уменьшенных дозах. Пациенты, имеющие вирусный гепатит В или С или повышенную активность трансаминаз перед началом лечения, имеют риск повышения активности трансаминаз на фоне приема препарата Телзир. Необходим контроль соответствующих лабораторных показателей перед началом терапии и периодически во время лечения. Почечный клиренс ампренавира незначительный, поэтому не предполагается повышение его концентрации в плазме у пациентов с почечной недостаточностью. Ампренавир обладает высокой степенью связывания с белками плазмы крови, поэтому маловероятно, что применение гемодиализа и перитонеального диализа позволит значительно снизить концентрацию ампренавира. Одновременное применение комбинации препарата Телзир с ритонавиром и флутиказона пропионата или других глюкокортикостероидов, метаболизирующихся изоферментом цитохрома CYP3A4, не рекомендуется, за исключением случаев, когда ожидаемая польза от назначения превышает возможный риск развития системных эффектов глюкокортикостероидов, включая синдром Кушинга и угнетение функции	**мидазоламом для парентерального введения;** • **при совместном применении с кларитромицином, эритромицином;** • **при совместном применении с долутегравиром.** **Не рекомендуется совместное применение препарата Телзир со следующими препаратами:** • **лопинавир + ритонавир;** • **ралтегравир;** • **маравирок;** • **противовирусные препараты, применяемые для терапии вируса гепатита С, которые метаболизируются изоферментом цитохрома CYP3A4 или являются ингибиторами/индукторами изофермента цитохрома CYP3A4 (телапревир, боцепревир);** • **кетоконазол или итраконазол при применении в высоких дозах (более 200 мг/сутки);** • **галофантрин, лидокаин (для системного введения);** • **ингибиторы 5-фосфодиэстеразы, используемые для лечения эректильной дисфункции (силденафил, варденафил, тадалафил).** **Двойная терапия с применением ингибиторов протеазы, как правило, не рекомендуется.** **Препарат Телзир в комбинации с ритонавиром не рекомендуется применять одновременно с флутиказона пропионатом или другими глюкокортикостероидами, которые метаболизируются изоферментом**

Старая редакция	Новая редакция
надпочечников. Совместное применение препарата Телзир и галофантрина не рекомендовано ввиду возможного повышения концентрации галофантрина и сопряженного риска возникновения серьезных нежелательных явлений, таких как аритмия. *Ингибиторы гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (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. 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»). 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. Фармакокинетика у пациентов старше 65 лет не изучалась.	**цитохрома CYP3A4, за исключением случаев, когда ожидаемая польза от применения превышает возможный риск развития системных эффектов глюкокортикостероидов.** **Одновременное применение препарата Телзир с ритонавиром и пероральными контрацептивами не рекомендуется. В таких случаях для женщин, способных к деторождению, рекомендовано применение альтернативных негормональных методов контрацепции.**

Старая редакция	Новая редакция
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Исследования безопасности применения фосампренавира в комбинации с другими антиретровирусными препаратами проводились в контролируемых клинических исследованиях у взрослых (n=166). Наиболее часто встречавшимися нежелательными реакциями (более чем у 5 % взрослых пациентов) были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота и диарея) и сыпь. Большинство нежелательных реакций, связанных с приемом фосампренавира, были слабыми или умеренными по степени тяжести, наблюдались в начале терапии и в редких случаях требовалось ограничение применения препарата. Для большинства зарегистрированных нежелательных явлений однозначная связь с приемом препарата, сочетанной терапией или с развитием самого заболевания не установлена. Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определялась следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 и < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 и < 1/100), редко (≥ 1/10000 и < 1/1000) и частота неизвестна. Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата и пострегистрационного наблюдения. Большинство нежелательных реакций, перечисленных ниже, зарегистрировано в ходе двух обширных клинических исследований у взрослых. В перечень включены наиболее часто встречавшиеся	**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** **Профиль нежелательных реакций был одинаковым для всех соответствующих исследований с участием взрослых пациентов, а именно: исследований с участием пациентов, не принимавших ранее антиретровирусные препараты (APV30002, ESS100732), и исследования с участием пациентов, ранее принимавших ингибиторы протеазы (с режимом дозирования два раза в сутки, APV30003). Профиль нежелательных реакций основан на данных по безопасности, собранных в общей сложности у 864 пациентов, получавших терапию комбинацией фосампренавира и ритонавира в этих трех исследованиях.** **Наиболее часто встречавшимися нежелательными реакциями при терапии комбинацией фосампренавира и ритонавира (более чем у 5 % взрослых пациентов) были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, диарея, боль в животе и рвота) и головная боль.** Большинство нежелательных реакций, связанных с приемом **комбинации** фосампренавир + **ритонавир**, были **легкими** или **средними** по степени тяжести, наблюдались в начале терапии и в редких случаях требовали ограничения применения препарата. **Также были зарегистрированы более серьезные нежелательные реакции, такие как выраженные кожные высыпания и повышение активности печеночных трансаминаз.** Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены **в соответствии с системно-органной классификацией** и

Старая редакция	Новая редакция
нежелательные реакции, связанные с приемом исследуемого препарата, как минимум средней степени тяжести (степень 2 или выше) и появившиеся, по крайней мере, у 2 % пациентов. *Нарушения со стороны обмена веществ и питания* Очень часто: гиперхолестеринемия. Часто: гипертриглицеридемия. *Нарушения со стороны нервной системы* Часто: головная боль, парестезия слизистой оболочки полости рта. *Нарушения со стороны сердца* Нечасто: инфаркт миокарда. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* Часто: диарея, тошнота, рвота. Неизвестно: боль в животе. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* Часто: сыпь. Редко: синдром Стивенса-Джонсона, ангионевротический отек. Во время лечения могут появляться эритематозные или макуло-папулёзные кожные высыпания с зудом или без него. Сыпь обычно проходит самопроизвольно без необходимости отмены терапии. Прием препарата Телзир следует прекратить в случае развития генерализованной сыпи, а также при умеренных высыпаниях, ассоциированных с системными симптомами или поражением слизистых оболочек. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*	частотой встречаемости. Частота встречаемости определялась следующим образом: *очень часто* (≥ 1/10), *часто* (≥ 1/100 и < 1/10), *нечасто* (≥ 1/1 000 и < 1/100), *редко* (≥ 1/10 000 и < 1/1 000), ***очень редко* (< 1/10 000) и *неизвестно*.** Категории частоты были сформированы на основании **результатов** клинических исследований препарата и пострегистрационного наблюдения. **Большинство нежелательных реакций, перечисленных ниже, было зарегистрировано в ходе трех масштабных клинических исследований с участием взрослых пациентов, в которых были отмечены нежелательные явления, по мнению исследователей, связанные с приемом исследуемых препаратов, как минимум средней степени тяжести (степень 2 или выше) и появившиеся по крайней мере у 1 % пациентов.** *Нарушения со стороны нервной системы* Часто: головная боль, **головокружение**, парестезия слизистой оболочки полости рта. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* **Очень часто:** **диарея.** Часто: **жидкий стул,** тошнота, рвота, боль в животе. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* Часто: сыпь. **Нечасто**: **ангионевротический отек.**

Старая редакция	Новая редакция
Нечасто: нефролитиаз. *Общие расстройства и нарушения в месте введения* Часто: утомляемость. *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* Неизвестно: снижение нейтрофилов. Сходный профиль безопасности препарата отмечался в контролируемом исследовании (n=534) комбинации фосампренавира и низких доз ритонавира. У некоторых пациентов, получавших терапию ингибиторами протеазы ВИЧ, было отмечено перераспределение жира в организме (липодистрофия), при этом выявлялось уменьшение подкожно-жировой клетчатки на периферии и в области лица и увеличение отложений висцерального жира, гипертрофия грудных желез, а также скопление жира в дорсо-цервикальной области («горб буйвола»). Также наблюдались такие нарушения обмена веществ, как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, резистентность к инсулину и гипергликемия. У пациентов, получавших ингибиторы протеазы ВИЧ, отмечались развитие сахарного диабета, гипергликемия или обострение сопутствующего сахарного диабета. Повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), миалгия, миозит и, редко, рабдомиолиз отмечались у пациентов, принимавших ингибиторы протеазы ВИЧ, в частности в комбинации с нуклеозидными аналогами. У пациентов с гемофилией, получавших ингибиторы протеазы ВИЧ, отмечены	Редко: синдром Стивенса-Джонсона. *Общие расстройства и нарушения в месте введения* Часто: утомляемость. ***Лабораторные и инструментальные данные*** **Очень часто: повышение концентрации холестерина в крови.** **Часто: повышение концентрации триглицеридов в крови; повышение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, липазы.** **Описание отдельных нежелательных реакций** ***Сыпь/реакции со стороны кожи*** **Во время лечения могут появляться эритематозные или макуло-папулезные кожные высыпания с зудом или без него. Сыпь обычно проходит самопроизвольно без необходимости отмены терапии фосампренавиром и ритонавиром.** **Тяжелые или угрожающие жизни случаи сыпи, включая синдром Стивенса-Джонсона, возникают редко. При появлении тяжелой сыпи, либо при легких или умеренных высыпаниях, сопровождающихся системными нарушениями или поражением слизистых оболочек, совместный прием препарата Телзир с ритонавиром следует прекратить без возможности возобновления.** ***Лабораторные исследования*** **Нарушения лабораторных показателей (степени 3 или 4), потенциально связанные с терапией фосампренавиром**

Старая редакция	Новая редакция
случаи усиления спонтанных кровотечений. Клинически значимые изменения лабораторных показателей, возможно связанные с терапией фосампренавиром, могут включать повышение активности трансаминаз и липазы, гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия. *Дети* Общий профиль безопасности применения фосампренавира с ритонавиром или без него у детей и подростков был сопоставим с данными клинических исследований у взрослых. Рвота и нейтропения более часто встречались у детей и подростков по сравнению со взрослыми. Рвота наблюдалась более часто у детей, особенно, у тех, которые получали фосампренавир в качестве монотерапии. В большинстве случаев она была легкой степени тяжести, но у небольшого числа пациентов рвота приводила к прекращению применения фосампренавира.	**и ритонавиром, были зарегистрированы по крайней мере у 1 % взрослых пациентов и включали повышение активности аланинаминотрансферазы (часто), аспартатаминотрансферазы (часто), липазы сыворотки крови (часто) и повышение концентрации триглицеридов (часто).** ***Метаболические параметры*** **Во время антиретровирусной терапии может происходить увеличение массы тела, повышение концентрации липидов и глюкозы крови.** ***Рабдомиолиз*** **Повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), миалгия, миозит и в редких случаях рабдомиолиз наблюдались у пациентов, принимавших ингибиторы протеазы, в частности, в комбинации с нуклеозидными аналогами.** ***Синдром восстановления иммунитета*** **У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии (кАРТ) возможно развитие воспалительной реакции в ответ на активацию возбудителей бессимптомных или остаточных оппортунистических инфекций. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса) также наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии.** ***Остеонекроз*** **Зарегистрированы случаи остеонекроза,**

Старая редакция	Новая редакция
	особенно у пациентов с общепризнанными факторами риска, на продвинутой стадии ВИЧ-инфекции или при длительной комбинированной антиретровирусной терапии. Частота этого явления неизвестна. **Особые группы пациентов** ***Дети*** **Профиль нежелательных реакций у детей и подростков основан на объединенных данных по безопасности по двум исследованиям (APV29005, данные на момент 24-й недели, и APV20003, данные на момент 168 недели (итоговые данные)), в которых приняли участие 158 инфицированных ВИЧ-1 пациентов в возрасте от 2 до 18 лет, получавших фосампренавир с ритонавиром на фоне терапии нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы. 79 % участвовавших в исследовании пациентов получали терапию в течение более 48 недель.** **В целом, профиль безопасности для этих 158 детей и подростков был аналогичен таковому для взрослых пациентов. Среди детей и подростков рвота отмечалась чаще, чем у взрослых. Побочные реакции, связанные с приемом препаратов, чаще встречались в исследовании APV20003 (57 %), в котором пациенты получали комбинацию фосампренавир + ритонавир один раз в сутки, по сравнению с исследованием APV29005 (33%), в котором пациенты получали комбинацию фосампренавир + ритонавир два раза в сутки.** **Не было выявлено никаких**

Старая редакция	Новая редакция
	дополнительных проблем в отношении безопасности у детей по итогам анализа данных, полученных в ходе исследований APV29005 и APV20002 (на момент 48 недели), в которых принимали участие 54 пациента в возрасте от 4 недель до < 2 лет, получавших два раза в сутки комбинацию фосампренавир + ритонавир на фоне терапии нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы, и 5 пациентов, получивших однократную дозу фосампренавира с ритонавиром или без него. ***Пациенты с гемофилией*** **У пациентов с гемофилией, получавших антиретровирусную терапию ингибиторами протеазы, было отмечено увеличение частоты случаев спонтанных кровотечений.**
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	**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ** Пациент должен строго придерживаться всех рекомендаций, касающихся режима дозирования препарата. Пациентов следует проинформировать, что **современная** антиретровирусная терапия, включая препарат Телзир, не излечивает ВИЧ-инфекцию, поэтому на фоне терапии могут развиваться оппортунистические инфекции или другие осложнения ВИЧ-инфекции. Не доказано, что **современные** антиретровирусные препараты, включая препарат Телзир, способны предотвращать передачу ВИЧ другим лицам при половом контакте или через кровь. Поэтому **пациентам** следует **продолжать** соблюдать соответствующие меры предосторожности. **Молекула фосампренавира содержит сульфонамидную группу. Возможность перекрестной чувствительности между**

Старая редакция	Новая редакция
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 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	**лекарственными препаратами класса сульфонамидов и препаратом Телзир не изучена. В базовых исследованиях применения фосампренавира не было получено данных, свидетельствующих о повышенном риске появления сыпи при применении фосампренавира у пациентов с аллергией на сульфонамиды в анамнезе, в сравнении с пациентами без аллергии на сульфонамиды. Тем не менее, препарат Телзир необходимо применять с осторожностью у пациентов с известной аллергией на сульфонамидные препараты.** **Применение фосампренавира с ритонавиром в дозах, превышающих зарегистрированные, у некоторых пациентов приводило к повышению активности трансаминаз, в связи с чем не рекомендуется превышать дозы, указанные в разделе «Способ применения и дозы».** **Пациенты с нарушением функции печени и почек** **Метаболизм и выведение ампренавира осуществляются преимущественно печенью. Препарат Телзир с ритонавиром или без него следует применять с осторожностью и в сниженных дозах у взрослых пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени.** У пациентов с сопутствующим гепатитом В или С или **значительно** повышенной **до начала лечения** активностью трансаминаз **может возрастать** риск повышения активности трансаминаз. **У таких пациентов необходимо контролировать соответствующие лабораторные показатели перед началом терапии и**

Старая редакция	Новая редакция
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. • 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 ППД 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 ППД ВГС для лечения гепатита С следует изучить соответствующую инструкцию по	**периодически во время лечения**. **У пациентов с хроническим гепатитом В или С, получающих комбинированную антиретровирусную терапию, повышен риск развития тяжелых и потенциально летальных нежелательных реакций со стороны печени. В случае применения сопутствующей противовирусной терапии для лечения гепатита В или С следует также ознакомиться с соответствующими инструкциями по применению этих препаратов.** **У пациентов с уже существующим нарушением функции печени, включая хронический активный гепатит, во время комбинированной антиретровирусной терапии повышается частота развития нарушений функции печени, поэтому данные пациенты должны находиться под наблюдением в соответствии со стандартной практикой. При появлении признаков ухудшения заболевания печени у таких пациентов необходимо рассмотреть возможность прерывания или прекращения терапии.** Поскольку почечный клиренс ампренавира **незначителен**, повышение его концентрации в плазме крови **у пациентов с нарушением функции почек не ожидается**. Маловероятно, что гемодиализ или перитонеальный диализ **могут значительно увеличить скорость выведения** ампренавира, ввиду высокой степени **его** связывания с белками плазмы крови. **Потенциальное взаимодействие с лекарственными препаратами** Ампренавир, как и другие ингибиторы протеазы ВИЧ, является ингибитором изофермента 3A4 **системы** цитохрома P450.

Старая редакция	Новая редакция
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 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 применение препарата Телзир одновременно с препаратами, которые обладают узким терапевтическим диапазоном и являются субстратами изофермента 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 препарата Телзир с **лекарственными** препаратами, которые являются **индукторами** или ингибиторами изофермента CYP3A4. **Не рекомендуется совместное применение препарата Телзир и галофантрина ввиду возможного повышения концентрации галофантрина и сопряженного риска развития серьезных нежелательных явлений, таких как сердечная аритмия.** **Не рекомендуется совместное применение препарата Телзир (без ритонавира) и ралтегравира, поскольку при этом наблюдается значительное снижение концентрации ампренавира и ралтегравира в плазме крови.** При совместном применении противовирусных препаратов прямого действия (ППВД) **против** вируса гепатита С **(ВГС)**, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 или являются ингибиторами/индукторами изофермента CYP3A4, **и** комбинации фосампренавир + ритонавир можно ожидать изменение концентрации лекарственных препаратов в плазме крови вследствие ингибирования или индукции ферментативной активности изофермента

Старая редакция	Новая редакция
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 системного 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	CYP3A4. **Противопоказано одновременное применение препарата Телзир и ингибиторов гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) ловастатина и симвастатина, метаболизм которых в высокой степени зависит от изофермента CYP3A4, ввиду повышенного риска развития миопатии, включая рабдомиолиз. С осторожностью следует применять препарат Телзир одновременно с аторвастатином, который в меньшей степени метаболизируется изоферментом CYP3A4. В данной ситуации следует рассмотреть возможность снижения дозы аторвастатина. Если показано лечение ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, рекомендуется применение правастатина или флувастатина.** Препарат Телзир **в комбинации** с ритонавиром **не рекомендуется применять одновременно** с флутиказона пропионатом или другими глюкокортикостероидами, **которые** метаболизируют**ся** изоферментом CYP3A4, за исключением случаев, когда ожидаемая польза **от применения** превышает возможный риск развития системных эффектов глюкокортикостероидов, включая синдром Кушинга и угнетение функции надпочечников. **Несмотря на то, что изофермент(ы), отвечающий(е) за метаболизм бепридила, не выявлен(ы), пути метаболизма бепридила преимущественно опосредованы системой ферментов CYP450. Поскольку ампренавир является ингибитором изофермента CYP3A4 (относится к изоферментам CYP450, которые чаще всего отвечают за**

Старая редакция	Новая редакция
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 нормализованное отношение). *Реакции гиперчувствительности* Прием препарата при развитии кожной сыпи слабой или умеренной степеней тяжести и при отсутствии тяжелых системных проявлений гиперчувствительности может быть	**метаболизм лекарственных препаратов) и поскольку повышение концентрации бепридила в плазме крови может повысить риск развития угрожающей жизни аритмии, одновременное применение препарата Телзир и бепридила противопоказано.** **Не рекомендуется одновременное применение** ингибиторов 5-фосфодиэстеразы для **лечения** эректильной дисфункции (например, силденафила, тадалафила, варденафила) **у пациентов, принимающих препарат Телзир. Ожидается, что** применение препарата Телзир **в комбинации с** ритонавиром в низких дозах **одновременно с данными** лекарственными препаратами **может привести к** существенному повышению концентрации **ингибиторов 5-фосфодиэстеразы и** развитию **связанных с ними** нежелательных явлений, таких как гипотензия, **синкопальные состояния,** нарушения зрения и приапизм. Одновременное применение препарата Телзир **в комбинации с** ритонавиром в низких дозах и силденафила для лечения легочной артериальной гипертензии противопоказано. 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. **При одновременном применении с ритонавиром ожидается еще большее повышение концентрации рифабутина, поэтому** рекомендуется снижение дозировки рифабутина по крайней мере на

Старая редакция	Новая редакция
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* Были получены сообщения о развитии острой гемолитической анемии у пациента, получавшего ампренавир. *Гипергликемия*	75 % от рекомендованной дозы при применении с препаратом Телзир и ритонавиром. **Пациенты должны находиться под клиническим наблюдением.** Противопоказано совместное применение препарата Телзир и препаратов, содержащих *Hypericum perforatum* (также известного как зверобой продырявленный). Результаты исследования фармакокинетики с применением индинавира свидетельствуют о том, что *Hypericum perforatum* может снижать сывороточную концентрацию ампренавира при совместном применении. В связи с возможностью увеличения риска повышения активности печеночных трансаминаз и изменения уровня гормонов при совместном применении препарата Телзир, ритонавира и пероральных контрацептивов, женщинам, способным к деторождению, рекомендуется использовать альтернативные негормональные методы контрацепции. Отсутствуют данные о применении препарата Телзир и ритонавира одновременно с эстрогенами и/или прогестагенами в качестве гормональной заместительной терапии. Не установлена эффективность и безопасность применения данных видов терапии совместно с препаратом Телзир и ритонавиром. Применение препарата Телзир одновременно с лидокаином (для системного введения) не рекомендуется. Противосудорожные препараты (карбамазепин, фенобарбитал) следует применять с осторожностью. Эффективность препарата Телзир может снижаться в результате уменьшения

Старая редакция	Новая редакция
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 тяжелым иммунодефицитом на ранних этапах антиретровирусной терапии могут развиваться воспалительные реакции в	концентрации ампренавира в плазме крови у пациентов, одновременно **применяющих** указанные лекарственные препараты. Контроль терапевтических концентраций рекомендован при применении иммунодепрессантов (циклоспорина, такролимуса, рапамицина) одновременно с препаратом Телзир. Контроль терапевтических концентраций рекомендован при применении трициклических антидепрессантов (например, дезипрамина и нортриптилина) совместно с препаратом Телзир. При применении варфарина или других пероральных антикоагулянтов одновременно с препаратом Телзир рекомендован **тщательный** контроль Международного нормализованного отношения **(МНО)**. **Реакции со стороны кожи** **В большинстве случаев** при развитии кожной сыпи **легкой** или **средней** степени тяжести и при отсутствии тяжелых системных проявлений гиперчувствительности **применение препарата Телзир** может быть продолжено. **Применение соответствующих антигистаминных препаратов (например, цетиризина дигидрохлорида) может снизить зуд и ускорить исчезновение сыпи.** Тяжелые и **угрожающие жизни** кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона, в клинических исследованиях наблюдались менее чем у 1 % пациентов. Препарат Телзир **необходимо полностью отменить** в случае развития кожной сыпи тяжелой степени, либо в случае развития кожной сыпи средней степени тяжести,

Старая редакция	Новая редакция
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 легкой,	сопровождающейся другими системными проявлениями или **симптомами со стороны** слизистых оболочек. **Пациенты с гемофилией** Было зарегистрировано **увеличение частоты** случаев кровотечений, включая спонтанные кожные гематомы и гемартрозы, у пациентов с гемофилией **типа** А и В, получающих лечение ингибиторами протеазы. Некоторые из этих пациентов **дополнительно** получали лечение фактором свертывания крови VIII. Более чем в половине **зарегистрированных** случаев лечение ингибиторами протеазы было продолжено или возобновлено (в том случае, если лечение было прервано). **Причинно-следственная связь была выявлена, однако механизм действия не установлен**. Таким образом, пациентов с гемофилией необходимо информировать о возможном учащении кровотечений. **Масса тела и метаболические параметры** **Во время антиретровирусной терапии может происходить увеличение массы тела, а также повышение концентрации сывороточных липидов и глюкозы крови. Контроль заболевания и изменение образа жизни также могут вносить вклад в этот процесс. В некоторых случаях были получены данные, свидетельствующие о связи повышения концентрации липидов с проводимой терапией, однако нет веских доказательств связи увеличения массы тела с какой-либо конкретной терапией. Определение концентрации сывороточных липидов и глюкозы крови следует проводить в соответствии с установленными руководствами по**

Старая редакция	Новая редакция
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.	**лечению ВИЧ-инфекции. Нарушения липидного обмена необходимо корректировать в соответствии с клиническими проявлениями.** **Синдром восстановления иммунитета** У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом **на момент начала** антиретровирусной терапии мо**жет возникнуть** воспалительн**ая** реакци**я** на фоне бессимптомных или остаточных оппортунистических инфекций, **которая может привести к развитию** серьезны**х** клинических **состояний** или **усугублению симптомов**. **Как правило**, такие реакции наблюда**лись** в течение первых нескольких недель или месяцев после начала антиретровирусной терапии. **Типичными примерами таких состояний являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Необходимо незамедлительно оценивать любые воспалительные симптомы и при необходимости начинать соответствующее лечение.** 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 **иногда** имел**о** атипичное течение. **Остеонекроз** **Несмотря на то, что этиология данного заболевания является многофакторной (включая прием глюкокортикостероидов, употребление**

Старая редакция	Новая редакция
	алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза чаще всего наблюдались у пациентов на продвинутой стадии ВИЧ-инфекции и/или длительно принимающих комбинированную антиретровирусную терапию. Пациентам следует обратиться к врачу, если они испытывают боль и скованность в суставах или трудности при движении. **Эффективность и безопасность препарата Телзир у пациентов старше 65 лет не изучалась.**

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

Орлова О.А.