

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау және
әлеуметтік даму министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық қызметті
бақылау комитеті Төрағасының
2017 жылғы “3” мамыр
№ N008049 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық
Телзир®**

Саудалық атауы
Телзир®

Халықаралық патенттелмеген атауы
Фосампренавир

Дәрілік түрі
Ішуге арналған 50 мг/мл, 225 мл суспензия

Құрамы
1 мл суспензияның құрамында
белсенді зат – 61,0 мг кальций фосампренавирі (50 мг фосампренавирге сәйкес),
қосымша заттар: пропиленгликоль, гипромеллоза 4000 cps, сукралоза,
метилпарагидроксибензоат (E218), пропилпарагидроксибензоат (E216), полисорбат 80,
кальций хлориді дигидраты, жүзімнің жасанды хош иістендіргіші № 998, табиғи
жалбыз хош иістендіргіші № 104, тазартылған су.

Сипаттамасы
Жүзімге және жалбызға тән иісі бар, ақтан ақшылдау түске дейінгі суспензия

Фармакотерапиялық тобы
Вирусқа қарсы тікелей әсер ететін препараттар. АИТВ протеаза тежегіштері.
Фосампренавир
АТХ коды J05AE07

Фармакологиялық қасиеттері
Фармакокинетикасы
Фосампренавир бір рет қолданылғаннан кейін плазмадағы ампренавир жоғары шекті
концентрацияларына қабылданғаннан кейін шамамен 2 сағаттан соң жетеді.

Фосампренавир ішке қабылданғаннан кейін ампренавир мен органикалық емес фосфатқа дейін тез және толық дерлік гидролизденіп, ішек эпителийі арқылы сіңеді. Ритонавир СҮР3А4 тежелісі арқылы ампренавир метаболизмін тежейді, бұл олар бірге қолданылғанда қан плазмасындағы ампренавир концентрациясының шамамен 2 есе ұлғаюына алып келеді. Ритонавир Телзирмен® бір мезгілде тағайындалғанда, Телзир® монотерапия ретінде қабылданғаннан кейінгі дәл осы шамалармен салыстырғанда, ампренавирдің «концентрация – уақыт» қисығы астындағы ауданы (AUC) шамамен 2 есе, ал қан плазмасындағы концентрациясы тепе-тең жағдайда (C_t, ss) 4-6 есе ұлғаяды.

Сіңуі

Фосампренавир ритонавирмен біріктіріп және ритонавирсіз тәулігіне екі рет 1400 мг дозада ішу арқылы көп рет қайта қабылданғанда ампренавир тез сіңеді. Фосампренавир мен ритонавир бір мезгілде қабылданғаннан кейін ампренавирдің фармакокинетикалық қасиеттері дені сау ересек тұлғаларда және АИТВ жұқтырған пациенттерде бағаланды, бұл орайда осы екі топтың арасында елеулі айырмашылық анықталмаған.

Фосампренавирді суспензия түрінде майы мол аспен бірге қабылдау ампренавир AUC 28%-ға және C_{max} мәнін 46%-ға төмендетеді, осыған орай ересектерге суспензияны аш қарынға қабылдау қажет. Балаларға, жаңа туған нәрестелер мен жасөспірімдерге суспензияны тамақпен бірге тағайындауға болады.

Адамдарда фосампренавирдің абсолютті биожетімділігі зерттелмеген.

Фосампренавир қабылданғаннан кейін ампренавир, қан плазмасымен салыстырғанда, төмендеу концентрацияларда болса да, ұрық сұйықтығында анықталады.

Таралуы және қан плазмасы ақуыздарымен байланысы

Фосампренавир қабылданғаннан кейін ампренавирдің болжамды таралу көлемі шамамен 430 литр құрайды (70 кг дене салмағына шаққанда 6 л/кг). Таралу көлемінің ауқымдылығы ампренавирдің жүйелік қан ағымынан тіндерге еркін өтуімен түсіндіріледі. Ампренавир ақуыздармен шамамен 90% байланысады. Ол α1-қышқылды гликопротеинмен (AAG) және альбуминмен байланысады, бірақ AAG-ге аффинділігі жоғарырақ.

Метаболизмі

Фосампренавир организмде ампренавирге айналады, ол СҮР3А4 ферментінің қатысуымен көбінесе бауырда метаболизденеді, осыған орай СҮР3А4 тежегіштерін немесе субстраттарын қатарлас тағайындау абайлап қолданылуы тиіс.

Грейпфрут шырынымен бірге тағайындау ампренавир фармакокинетикасына елеулі ықпалын тигізбеген.

Шығарылуы

Фосампренавир қабылданғаннан кейін ампренавирдің жартылай шығарылу кезеңі 7.7 сағат құрайды; фосампренавир ритонавирмен бірге қабылданғанда жартылай шығарылу кезеңі 15-23 сағатқа дейін ұзарады. Метаболиттер түрінде (75% жуық) ішек арқылы және 14% жуығы бүйрекпен шығарылады, 1%-дан азы несеппен өзгеріссіз күйде шығарылады.

1 кесте. Ересектердегі ампренавирдің фармакокинетикалық параметрлерінің геометриялық мәндері (95% СА)

<i>Режим</i>	<i>C_{max}</i> (мкг/мл)	<i>T_{max}</i> (сағат)*	<i>AUC₂₄</i> (мкг•сағ./мл)	<i>C_{min}</i> (мкг/мл)
Фосампренавир 1400 мг	4.82	1.3	33.0	0.35

күніне екі рет	(4.06-5.72)	(0.8-4.0)	(27.6-39.2)	(0.27-0.46)
Фосампренавир 1400 мг күніне 1 рет + ритонавир 200 мг күніне 1 рет	7.24 (6.32-8.28)	2.1 (0.8-5.0)	69.4 (59.7-80.8)	1.45 (1.16-1.81)
Фосампренавир 1400 мг күніне 1 рет + ритонавир 100 мг күніне 1 рет	7.93 (7.25-8.68)	1.5 (0.75-5.0)	66.4 (61.1-72.1)	0.86 (0.74-1.01)
Фосампренавир 700 мг күніне 2 рет + ритонавир 100 мг күніне 1 рет	6.08 (5.38-6.86)	1.5 (0.75-5.0)	79.2 (69.0-90.6)	2.12 (1.77-2.54)

* орташа көрсеткіштер

Пациенттердің жекелеген қауымдары

Балалар

Ампренавир фармакокинетикасы ол ритонавирмен бірге немесе ритонавирсіз тағайындалғанда, 212 АИТВ жұқтырған балаларды қоса, үш клиникалық зерттеуде зерттелді. Фосампренавир ритонавирсіз 30-40 мг/кг дозада 2-ден 5 жасқа дейінгі балаларға тағайындалды. Фосампренавир 30 мг/кг дозада 6 мг/кг дозадағы ритонавирмен біріктіріліп 12-ден 18 жасқа дейінгі балаларға тәулігіне бір рет тағайындалды. Фосампренавир 18-60 мг/кг дозада 3-10 мг/кг дозадағы ритонавирмен біріктіріліп 2 айлықтан 18 жасқа дейінгі балаларға тәулігіне бір рет тағайындалды. Ампренавир клиренсі дене салмағының және жастың ұлғаюымен азайған. Фосампренавир клиренсі 4 жастан кіші балаларда жоғары болды, бұл препараттың едәуір жоғары дозаларын тағайындауға болатынын білдіреді. Осы үлгіні негізге алып, плазмадағы ересектердікіне ұқсас ампренавир концентрациясын алуға мүмкіндік беретін дозалау режимін таңдау қажет.

2 кесте: Күніне екі рет фосампренавир мен ритонавир алатын педиатриялық қауымдағы ампренавирдің фармакокинетикалық параметрлері

Жасы	Дозасы (күніне екі рет)	C_{max}		AUC_{12}		C_{min}	
		Саны	(мкг/мл)	Саны	(мкг•сағ /мл)	Саны	(мкг/мл)
4 аптадан <2 жасқа дейін	Фосампренавир 45 мг/кг + ритонавир 7 мг/кг	13	6.18 (3.93, 9.74)	13	28.6 (17.0, 48.1)	30	2.07 (1.60, 2.68)

2-ден <3 жасқа дейін	Фосампренавир 30 мг/кг + ритонавир 3 мг/кг	Зерттелмеген ^a					
3-5 жас	Фосампренавир 25 мг/кг + ритонавир 3 мг/кг	11	9.80 (6.51, 14.7)	11	59.7 (37.1, 96.2)	15	3.36 (2.44, 4.63)
6-дан 11 жасқа дейін	Фосампренавир 18 мг/кг + ритонавир 3 мг/кг	12	6.40 (5.02, 8.15)	12	48.4 (38.1, 61.4)	23	2.42 (1.90, 3.07)
12-ден 18 жасқа дейін	Фосампренавир 700 мг + ритонавир 100 мг	13	4.93 (3.83, 6.34)	13	35.3 (28.2, 44.1)	40	2.01 (1.74, 2.32)

^a Фармакокинетикалық деректерді талдау негізінде 2-ден <3 жасқа дейінгі қауымға ұсынылатын доза

3 кесте: Күніне екі рет 30 мг/кг фосампренавир алатын педиатриялық қауымның фармакокинетикалық параметрлері

Параметрлері	2-ден 5 жасқа дейін	
	n	Фосампренавир 30 мг/кг күніне екі рет
AUC ₍₀₋₁₂₎	9	22.3 (15.3, 32.6)
C _{max} (мкг/мл)	9	7.15 (5.05, 10.1)
C _τ (мкг/мл)	19	0.552 (0.406, 0.750)

Егде жастағылар

Фосампренавир фармакокинетикасы 65 жастан асқан пациенттерде зерттелмеген. Егде жастағы пациенттерге тағайындалғанда бауыр, бүйрек немесе жүрек функцияларының бұзылуы мүмкін екенін, қатарлас ауруларды, сондай-ақ басқа дәрілік препараттардың қабылдануын есепке алу қажет.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Арнайы зерттеулер жүргізілмеген. Ампренавирдің аздаған мөлшері (емдік дозадан 1% аз) өзгермеген күйде бүйрекпен шығарылатындықтан, бүйрек функциясы бұзылуының ампренавир шығарылуына ықпалы тым аз болуы тиіс және фосампренавир дозасын түзету қажет емес.

Бауыр функциясының бұзылуы

Фосампренавир организмде ампренавирге метаболизденеді. Ампренавир метаболизмі мен шығарылуының негізгі жолы бауыр механизмі болып табылады.

Фосампренавирді ритонавирдің төмен дозаларымен алған, бауыр функциясы жеңіл немесе орташа дәрежеде бұзылған АИТВ-1 жұқтырған ересектерде және бауыр функциясы қалыпты пациенттерде салыстырмалы фармакокинетикалық зерттеулер жүргізілді.

Бауыр жеткіліксіздігі жеңіл дәрежедегі (Чайлд-Пью шкаласы бойынша 5-6 балл) пациенттерде, стандартты сызба бойынша күніне 2 рет 700 мг/100 мг фосампренавир/ритонавир алған бауыр функциясы қалыпты пациенттермен салыстырғанда, плазмадағы ампренавир концентрациясының C_{max} (17%) аса жоғары мәндерімен, плазмадағы ампренавирдің едәуір жоғары AUC_(0-τ) мәндерімен (22%), осыған ұқсас C_τ мәндерімен байланысты, күніне 1 рет 100 мг дозадағы ритонавирдің төмен дозаларымен біріктірілген күніне 2 рет 700 мг дозада фосампренавир қабылдау ұсынылады.

Бауыр жеткіліксіздігі орташа пациенттерде (Чайлд-Пью шкаласы бойынша 7-9 балл) күніне 1 рет 100 мг ритонавирмен біріктірілген күніне 2 рет 450 мг дозада фосампренавир қабылдау ұсынылады. Осы режимде C_τ жалпы мәнінің 35% дейін төмендеуі жорамалданса да, байланыспаған ампренавирдің C_τ көрсеткіші тәулігіне 2 рет фосампренавир/ритонавирді, тиісінше, 700 мг/100 мг дозада алатын бауыр функциясы қалыпты пациенттердегіден шамамен 67% жоғары болды.

Фосампренавир 700 мг және ритонавир 100 мг дозада тәулігіне бір рет тағайындалғанда, емнің стандартты үлгісін: тәулігіне 2 рет 700 мг Телзир® және 100 мг ритонавир алып жүрген бауыр функциясы қалыпты пациенттердегі мәндермен салыстырғанда, плазмада ампренавирдің орташа концентрациясы мәнінің 24%, жалпы ампренавир концентрациясы мәнінің 65%, ал байланыспаған ампренавир

концентрациясының шамамен 42% төмендеуі анықталды. Мұндай пациенттерде препаратты ішуге арналған суспензия түрінде қолдану ұсынылады.

Бауыр жеткіліксіздігі айқын (Чайлд-Пью бойынша 10-13 балл) пациенттерде күніне 1 рет 100 мг ритонавирмен біріктірілген күніне 2 рет 300 мг фосампренавир қолдану ұсынылады. Осы дозалау үлгісінде плазмадағы ампренавир концентрациясы C_{max} 19%, $AUC(0-\tau)$ мәні 23% және C_t мәні 38% төмендейді, бірақ стандартты сызба бойынша күніне 2 рет 700 мг/100 мг ритонавирмен фосампренавир алған бауыр функциясы қалыпты пациенттерде алынған плазмадағы байланыспаған ампренавирдің C_t мәндеріне ұқсас. Ритонавир қабылдау жиілігінің қысқаруына қарамастан, бауыр жеткіліксіздігі айқын пациенттерде, стандартты сызба бойынша күніне 2 рет 700 мг/100 мг ритонавирмен фосампренавир алған бауыр функциясы қалыпты пациенттермен салыстырғанда, ритонавирдің ең жоғары концентрациясы (C_{max}) 64% жоғары, ритонавирдің орташа концентрациясы 40% және ритонавир C_t 38% жоғары болды. Осы пациенттерде фосампренавирді ритонавирсіз тәулігіне 2 рет 350 мг дозада абайлап қолдануға болады.

Мұндай пациенттерде препаратты ішуге арналған суспензия түрінде қолдану ұсынылады.

Фармакодинамикасы

Фосампренавир вирустың репликациясы үшін қажет полипротеинді ізашарлардың ыдырауын болдырмайтын және вирустың толыққанды құрылымдық ақуыздарының синтезін бөгейтін, соның нәтижесінде жетілмеген ақаулы вирустар түзілетін ампренавирдің белсенді емес ізашары болып табылады. Организмде фосампренавир органикалық емес фосфат және фармакологиялық тұрғыдан белсенді ампренавир түзумен гидролизденеді. Ампренавир адам иммун тапшылығы вирусы (АИТВ) протеазасының пептидтік емес бәсекелес тежегіштеріне жатады.

Фосампренавирдің вирусқа қарсы белсенділігі, *in vitro* көрсетілгендей, іс жүзінде жоқ. Белсенді метаболит – ампренавир – АИТВ-1 және АИТВ-2 репликациясының тиімді таңдамалы тежегіші болып табылады. Нуклеозидтердің аналогтары (диданозин, зидовудин, абакавирді қоса) және саквинавир протеаза тежегішімен бірге *in vitro* ампренавирдің әсер ету синергизмі білінеді. Индинавирмен, ритонавирмен және нелфинавирмен біріктіргенде ампренавир аддитивті әсер көрсетеді.

Күніне 2 рет 700 мг/100 мг немесе күніне 1 рет 1400 мг/200 мг дозалардағы фосампренавирмен біріктірілген ритонавир, фосампренавирді монотерапия түрінде тағайындаумен салыстырғанда, ампренавирдің AUC көрсеткішін 2 есе және C_t , ssb көрсеткішін 4-6 есе арттырады.

Телзир® препаратын ұсынылған емдік дозалардағы ритонавирмен біріктіріп тағайындау, протеаза тежегіштерін көп рет алған пациенттер (протеинмен байланысуының орташа мәні $IC_{50} = 0.90$ мкг/мл) мен протеаза тежегіштерін ешқашан алмаған тұлғаларды (протеинмен байланысуының орташа мәні $IC_{50} = 0.146$ мкг/мл) қоса, пациенттердегі жартылай ең жоғары тежеліс концентрациясының (IC_{50}) орта шамаларымен салыстырғанда, плазмадағы ампренавир концентрациясын арттырады.

Төзімділік

Ампренавирге төзімділігіне байланысты негізгі I50V мутациясы табиғи жағдайларда байқалмайды.

Ампренавирге төзімді штаммдарда протеазаның басқа да тежегіштеріне айқаспалы төзімділік болымсыз білінеді, бұл протеаза тежегіштерімен емді жалғастыруға

мүмкіндік береді. Ампренавирге төзімділікпен байланысты басқа мутациялар (I54L/M, V32I+I47V және I84V) ампренавиримен емдегенде сирек білінеді.

Ампренавирге төзімділік бейіні протеазаның басқа тежегіштеріне төзімділік бейінінен ерекшеленеді. *In vitro* деректеріне сәйкес, ампренавирге төзімділіктің дамуы I50V локусындағы мутациямен байланысты. Төзімділік дамуының үш баламалы механизмі *in vitro* және клиникалық тәжірибеде көрсетілген. Ампренавирге төзімділіктің дамуында әлде I50V немесе I54L/M немесе V32I+I47V немесе, одан да сирек I84V мутациясы қамтылуы мүмкін. Төзімділік дамуының төрт генетикалық үлгісінің әрқайсысы қосымша екінші мутациялармен қатар жүруі мүмкін, атап айтқанда, M46I/L мутациясы ампренавирге сезімталдығы төмендеген вирус бөлшектерінің түзілуіне, ритонавирге аздаған айқаспалы төзімділікке алып келеді, бірақ индинавирге, саквинавирге және нелфинавирге сезімталдық сақталады. Протеаза тежегіштеріне *in vivo* төзімділік тудыратын мутациялары бар 55 штаммның 55%-ы ампренавирге сезімтал.

Ампренавир мен кері транскриптаза тежегіштері арасында айқаспалы төзімділіктің даму ықтималдығы аз, өйткені бұл препараттар әртүрлі АИТВ ферменттеріне әсер етеді. Телзирді® төзімді вирустардың тез пайда болуы себепті монотерапия ретінде ұсынуға болмайды.

Қолданылуы

Телзир® препаратын ритонавирдің төмен дозасымен біріктірілімде, вирусқа қарсы басқа дәрілермен біріктірілімде 1 типті (АИТВ-1) адам иммун тапшылығы вирусынан туындаған инфекциялары бар ересектерді, жасөспірімдерді және 6 жас және одан үлкен балаларды емдеу үшін көрсетілген.

Телзир® препаратын ритонавирдің төмен дозасымен біріктірілімде қолданғанда антиретровирусты емге қатысты орташа тәжірибесі бар ересек пациенттерде лопинавир және ритонавир біріктірілімімен емдегендегідей тиімділігі көрсетілмеген. Балалар немесе жасөспірімдер қатыстырылған салыстырмалы зерттеулер жүргізілмеген.

Телзир® препаратын ритонавирдің төмен дозасымен біріктірілімде қолдану бұрын қарқынды ем алған пациенттерде жеткіліксіз зерттелген.

Телзир® препаратын протеаза тежегіштерін (ПТ) алып жүрген пациенттерде тағайындар алдында жеке вирустық төзімділік пен емдеу тарихын бағалау керек.

Қолдану тәсілі және дозалары

Телзир® препаратын ампренавирдің фармакокинетикалық күшейткіші ретінде және басқа антиретровирусты дәрілермен біріктірілімде тек ритонавирдің төмен дозасымен ғана қабылдау керек. Телзир® препаратымен ем бастар алдында ритонавирге арналған қысқаша дәрілік препаратының сипаттамасымен танысу керек.

Емді АИТВ инфекциясы бар пациенттерді емдеуде тәжірибесі бар дәрігерлер бастауы тиіс.

Фосампренавир ампренавирдің ізашар дәрісі болып табылады, оны құрамында ампренавир бар басқа дәрілік препараттармен бір мезгілде қолдануға болмайды.

Барлық пациенттер үшін ұсынылған дозалау режимін толық сақтаудың маңыздылығын ерекше көрсету керек.

Егер фосампренавирдің ритонавирмен ұсынылған дозасы төменде көрсетілген мәннен астам болса сақ болу керек («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз).

Телзир® препаратының суспензиясы ішуге арналған.

Бірінші дозаны таңдар алдында 20 секунд бойына және кейінгі әр дозаны таңдар алдында 5 секунд ішінде құтыны қатты сілкіу керек.

Телзир® препаратын сондай-ақ үлбірлі қабықпен қапталған 700 мг таблетка түрінде де шығарылады.

Ересектер

Ересектер ішуге арналған суспензияны тамақсыз және ашқарынға қабылдау керек. Төмендегі кестеде ересектерде дозалау бойынша ұсыныстар берілген.

Балалар (6 жастан үлкен)

Балаларға ішуге арналған суспензияны дәмінің тартымдылығын жақсарту үшін тамақ ішу кезінде және ересектер бақылауымен қабылдау керек.

Телзир® ішуге арналған суспензиясы балалардағы дене салмағы негізінде дозаны дәлірек таңдау үшін ұсынылған дәрілік форма болып табылады.

Төмендегі кестеде балаларда дозалау бойынша ұсыныстар берілген.

Дене салмағы 25 кг төмен балалар үшін дозалау бойынша ұсыныстар беру мүмкіндігі жоқ.

6 жастан кіші балалар

Телзир® препаратын ритонавирмен 6 жастан кіші балаларда қолдану ұсынылмайды, өйткені фармакокинетика, қауіпсіздік және вирусқа қарсы жауап бойынша деректер жеткіліксіз болып табылады.

Телзир® препаратын ритонавирмен дозалау бойынша ұсыныстар

Жасы	Дене салмағы	Телзир препаратының дозасы (тәулігіне екі рет)	Ритонавир дозасы (тәулігіне екі рет)
Ересектер (≥18 жас)		Таблеткалар немесе ішуге арналған суспензия 700 мг (1 таблетка немесе 14 мл суспензия) Ішуге арналған суспензияны тамақсыз қабылдау керек	Капсула немесе ерітінді 100 мг
6–17 жас	≥39 кг	Таблеткалар немесе ішуге арналған суспензия 700 мг (1 таблетка немесе 14 мл суспензия) Ішуге арналған суспензияны тамақ ішу кезінде қабылдау керек.	Капсула немесе ерітінді 100 мг
	33–38 кг	Ішуге арналған суспензия 18 мг/кг (0,36 мл/кг); 700 мг немесе 14 мл астам емес Ішуге арналған суспензияны тамақ ішу кезінде қабылдау керек.	Капсула немесе ерітінді 100 мг
	25–32 кг	Ішуге арналған суспензия 18 мг/кг (0,36 мл/кг) Ішуге арналған суспензияны тамақ ішу кезінде қабылдау керек.	Ерітінді 3 мг/кг
	< 25 кг	Дозалау бойынша ұсыныстар жоқ	
< 6 жас		Ұсынылмайды	

Егде жастағы пациенттер (65 жастан үлкен)

Фосампренавир фармакокинетикасы аталған топтағы пациенттерде зерттелмеген. Сондықтан бұл топтағы пациенттерге ұсыныстар беру мүмкіндігі жоқ.

Бүйрек функциясы бұзылуы бар пациенттер

Бүйрек функциясы бұзылуы бар пациенттерде доза түзету талап етілмейді («Фармакокинетикасы» бөлімін қараңыз).

Бауыр функциясы бұзылуы бар пациенттер

Ауырлығы жеңіл дәрежедегі бауыр функциясы бұзылуы бар ересек пациенттер үшін (Чайлд-Пью шкаласы бойынша 5-6 балл) ұсынылатын доза тәулігіне екі рет 700 мг фосампренавирді және тәулігіне **бір рет** 100 мг ритонавирді құрайды.

Ауырлығы орташа дәрежедегі бауыр функциясы бұзылуы бар ересек пациенттер үшін (Чайлд-Пью шкаласы бойынша 7-9 балл) ұсынылатын доза тәулігіне екі рет 450 мг фосампренавирді (яғни 9 мл Телзир® ішуге арналған суспензиясы) және тәулігіне **бір рет** 100 мг ритонавирді құрайды. Бұл түзетілген дозаға клиникалық зерттеулерде баға берілмеген, және ол экстраполяция әдісімен алынған («Фармакокинетикасы» бөлімін қараңыз).

Ауыр дәрежедегі бауыр функциясы бұзылуы бар ересек пациенттер үшін (Чайлд-Пью шкаласы бойынша 10-15 балл): фосампренавирді төмендетілген дозада сақтықпен: 300 мг фосампренавирді тәулігіне екі рет және тәулігіне **бір рет** 100 мг ритонавирді қолдану керек.

Негізінен бауыр функциясы бұзылуы бар кейбір ересек пациенттерде жеке ерекшелігіне қарай қан плазмасындағы ампренавир және/немесе ритонавирдің тіпті осындай доза түзетуінде концентрациясы бауыр функциясы қалыпты пациенттермен салыстырғанда күтілгеннен жоғары немесе төмен болуы мүмкін («Фармакокинетикасы» бөлімін қараңыз), сондықтан қауіпсіздігі мен вирусологиялық жауабын мұқият бақылау керек.

Бұл топтағы пациенттерде ішуге арналған суспензияны тамақсыз және ашқарынға қабылдау керек.

Бауыр функциясы бұзылуы бар балалар мен жасөспірімдер үшін дозалау бойынша ұсыныстар жоқ, өйткені бұл жастағы топтарда зерттеулер жүргізілмеген.

Ішуге арналған суспензияны дұрыс қолдану бойынша нұсқаулық

Қолданар алдында құтыны сілкі қажет

Тек ішуге арналған!

Суспензияны нақты дозалау үшін адаптер мен дозалағыш шприцті (қаптамада берілген) қолдану қажет:

- 1. Қолданар алдында құтыны мұқият сілкіңіз**
- 2. Қақпақты құтыдан ажыратыңыз**
- 3. Құтыны қатты ұстап тұрып, адаптерді құтының мойнына орналастырыңыз,**
- 4. Шприцті адаптерге нық қойыңыз**
- 5. Құтыны төмен қарай айналдырыңыз**
- 6. Шприцтің поршені арқылы суспензияның керек көлемін өлшеңіз**
- 7. Құтыны түбіне қойыңыз және шприцті адаптерден ажыратыңыз**
- 8. Беттің ішкі беткейі маңында ауыз қуысына шприц мұрнын орналастыра отырып, перпаратты қабылдаңыз**

Суспензияны жұтуға уақыт қалдыра тұра, поршеньді ақырындап басыңыз.

Қақалып қалмас үшін суспензияны тамаққа қарқынды түрде бүркуге болмайды

9. Егер қажет болса дозаны қайталаңыз

10. Құтыны қақпақпен жабыңыз

11. Қолданғаннан кейін шприцті құтыда қалдыруға болмайды, оны сумен мұқият шаю қажет

Жағымсыз әсерлері

Балалар мен ересектерде фосампренавир қауіпсіздігінің жалпы бейіні ұқсас болды. Ересек қауыммен салыстырғанда, фосампренавир қабылдайтын балаларда, әсіресе, Телзир® препаратын ритонавирсіз қабылдау кезінде құсу реакциялары жиірек байқалды. Ауырлығы жеңіл дәрежедегі құсу жиірек болды, бірақ кейбір жағдайларда препаратты тоқтатуды талап етті.

Бақыланатын клиникалық зерттеулер барысында анықталған ең жиі кездескен жағымсыз реакциялар (5%-дан көп ересек пациенттерде) асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар (жүрек айну, құсу, диарея, іштің ауыруы), бас ауыру және бөртпе болды.

Фосампренавирмен байланысты байқалған құбылыстардың көпшілігі айқындылық дәрежесі бойынша әлсіз немесе орташа болды, олар емнің басында байқалды және препаратты тоқтатуды талап етпеді. Тіркелген жағымсыз құбылыстардың көпшілігі үшін препарат қабылдаумен, үйлестірілген еммен немесе аурудың өзінің дамуымен талассыз байланысы анықталмаған.

Кездесу жиілігі былайша белгіленді: өте жиі ($> 1/10$), жиі ($1/100$ және $< 1/10$), жиі емес ($1/1000$ және $< 1/100$) және сирек ($1/10000$ және $< 1/1000$).

Төменде аталған жағымсыз реакциялардың көпшілігі ересектердегі үш ірі клиникалық зерттеу барысында тіркелген. Тізбеде зерттеуге алынған препаратты қабылдаумен байланысты, айқындылығы кемінде орташа дәрежеде (2 дәреже немесе жоғары) және кем дегенде 1% пациентте пайда болған ең жиі кездескен жағымсыз реакциялар қамтылған.

Өте жиі

- диарея
- гиперхолестеринемия

Жиі

- бас ауыру, бас айналу
- ауыз қуысы шырышты қабығының парестезиясы
- жүрек айну, құсу, диарея, іштің ауыруы
- гипертриглицеридемия
- қандағы АЛТ деңгейінің (аланинаминотрансфераза), АСТ деңгейінің (аспартатаминотрансфераза), липазаның жоғарылауы
- бөртпе: емдеу кезінде қышынумен немесе онсыз эритематозды немесе макуло-папулезді тері бөртулері пайда болуы мүмкін. Бөртпе, әдетте, емді тоқтату қажеттілігінсіз өздігінен басылады. Телзир® қабылдауды жайылған бөртпе дамыған жағдайда, сондай-ақ жүйелік симптомдармен немесе шырышты қабықтардың зақымдануымен астасқан орташа бөртулер кезінде тоқтату керек
- қажу (әлсіздік)

Жиі емес

- ангионевротикалық ісіну

- миокард инфарктісі
- нефролитиаз

Сирек

- Стивенс-Джонсон синдромы

Осыған ұқсас жағымсыз реакциялар ритонавирдің төмен дозалары қатарлас тағайындалғанда білінген.

Постмаркетингтік деректер

Жиі емес

- перинефральді майдың және тері асты шелмайының азаюын, құрсақішілік және висцеральді майдың ұлғаюын, кеуде бездерінің гипертрофиясы мен ретроцервикальді май жиналуын (буйвол өркеші) қамтитын липодистрофия (майдың қайта таралуы).
- құрамында протеаза тежегіштері бар препараттармен емделу кезінде гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулинге төзімділік, гипергликемия мен гиперлактатемияны қоса, метаболизмдік бұзылулар да тіркелген.
- протеазаның антиретровирустық тежегіштерін қабылдайтын пациенттерде алғаш пайда болған қант диабеті, гипергликемия немесе бұрыннан бар қант диабетінің өршуі байқалды.
- протеаза тежегіштерімен, сондай-ақ нуклеозидтер аналогтарымен емделген жағдайда креатинфосфокиназа деңгейінің жоғарылауы, миалгиялар, миозит, ал сирек жағдайларда - рабдомиолиз білінген.
- протеазаның антиретровирустық тежегіштерін қабылдайтын гемофилиясы бар пациенттерде өздігінен қан кетулердің күшеюі.
- иммундық қайта белсенділену синдромы: иммун тапшылығы күрделі, АИТВ жұқтырған пациенттердегі біріктірілген антиретровирустық емнің (БАРЕ) алғашқы бірнеше аптасында симптомсыз немесе қалдықтық шартты-патогенді инфекцияларға қабыну реакциясы дамуы мүмкін. Иммундық қайта белсенділену синдромы кезіндегі аутоиммундық бұзылулар (Грейв ауруы, полимиозит, Джуллиан-Барр синдромы, диффуздық уытты зоб сияқты) пайда болған жағдайлар хабарланған; дегенмен, аурулардың басталатын уақыты емнің басталуынан бірнеше айға дейін мейлінше құбылмалы және типтік емес симптомдармен қатар жүруі мүмкін.

Жиілігі белгісіз

- остеонекроз: остеонекроздың даму жағдайлары, әсіресе, жалпыға белгілі қауіп факторлары бар пациенттерде, АИТВ инфекциясының толық таралу сатысында немесе ұзаққа созылған БАРЕ кезінде білінген.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- фосампренавирге, ампренавирге немесе препараттың кез келген басқа компонентіне белгілі жоғары сезімталдық
- 38 аптадан бұрын гестация мерзімінде туған нәрестелер, Телзир® 1 айлық жастағы мерзіміне жетіп туылған сәбилерге тән оңтайлы дене салмағына жеткенше тағайындалмайды
- өмірінің 28 күніне дейінгі нәрестелер жасы
- емдік ауқымы тар СҮР3А4 цитохромы субстраттарымен бір мезгілде қолдану, бұл осы препараттар метаболизмін бәсекелі тежеуі және ауыр және/немесе өмірге қатерлі реакцияларды (жүрек аритмиясы, гипотензия, ұзаққа созылатын седация, тыныс алу функциясының бәсеңдеуі, шеткері вазоспазм) дамытуы мүмкін. Мұндай препараттарға

амиодарон, бепридил, хинидин, терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, альфузозин, триазолам, мидазолам, кветиапин, эрготамин, дигидроэрготамин, эргоновин, метилэргоновин жатады («Дәрілермен өзара әрекеттесуі» бөлімін қараңыз) - силденафилдің жағымсыз әсерлерінің әлеуетті күшеюімен байланысты, оны өкпенің артериялық гипертензиясын емдеуге пайдаланғанда силденафилмен бір мезгілде қолдану

- паритапревирдің экспозициясы ұлғаюы күтілуі және осы ұлғаюдың дәрежесін бағалау бойынша клиникалық деректердің болмауы себепті паритапревирді және фосампренавир/ритонавирді бір мезгілде қолдану

- рабдомиолизге дейін апаратын миопатияның дамуына әкелуі мүмкін ловастатин мен симвастатиннің плазмалық концентрацияларының жоғарылауымен байланысты симвастатинмен немесе ловастатинмен бір мезгілде қолдану

- плазмадағы ампренавирдің елеулі төмендеуімен байланысты рифампицинмен бір мезгілде қолдану («Дәрілермен өзара әрекеттесуі» бөлімін қараңыз)

- ампренавирдің плазмалық концентрациясының төмендеуімен және оның клиникалық тиімділігінің азаюымен байланысты шілтерлі шайқурай (St. John тұндырмасы) препараттарын Телзирмен® бірге қолдану қарсы көрсетілімді

- ритонавирмен біріктіргенде аритмияға қарсы пропрафенон мен флекаинид препараттарын пайдалану қарсы көрсетілімді. Оның басқа препараттармен өзара әрекеттесуімен танысу үшін ритонавирді қолдану жөніндегі нұсқаулықты қараңыз

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Фосампренавир мен ритонавир бірге қолданылғанда, ритонавирдің метаболизмдік өзара әрекеттесу бейіні басым мәнге ие болады, өйткені ритонавир аса қуатты CYP3A4 тежегіші болып табылады. Телзирді® ритонавирмен біріктіріп тағайындар алдында ритонавирдің қолданылуы жөніндегі нұсқаулықпен толық танысып шығу қажет. Ритонавир CYP2D6-ның, бірақ CYP3A4-ке қарағанда аз дәрежедегі тежегіші болып табылады. Ритонавир CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 және глюкуроназилтрансфераза индукторы болып табылады.

Бұдан басқа, ампренавир (фосампренавирдің белсенді метаболиті) де, ритонавир де көбінесе CYP3A4 арқылы бауырда метаболизденеді. Сондықтан дәл солай метаболизденетін немесе CYP3A4 белсенділігін өзгертетін препараттар ампренавир мен ритонавир фармакокинетикасын өзгерте алады. Осыған ұқсас, фосампренавир метаболизмі сол жолмен жүретін басқа да препараттардың фармакокинетикасына ықпалын тигізуі мүмкін.

Дәрілік өзара әрекеттесулері бойынша зерттеулер тек қана ересектерге жүргізілген. Төменде фосампренавир мен ритонавирдің, тиісінше, 700 мг және 100 мг дозадағы біріктірілімін зерттеу деректері берілген, өзара әрекеттесулері 10-нан 21 күнге дейін қолдану ұзақтығы кезінде бағаланған.

Емдік тобы бойынша препарат	Өзара әрекеттесуі Орташа геометриялық мәні (%) (Болжамды механизм)	Бірге қолдану жөніндегі нұсқаулар
Антиретровирустық препараттар		

<i>Кері транскриптазаның нуклеозидті емес тежегіштері:</i>		
Эфавиренз 600 мг күніне бір рет	Клиникалық мәнді өзара әрекеттесуі жоқ	Дозаны түзету қажет емес
Невирапин 200 г күніне екі рет	Клиникалық мәнді өзара әрекеттесуі жоқ	Дозаны түзету қажет емес
Этравирин (зерттеу 8 пациентте жүргізілген)	Ампренавир AUC ↑ 69% C _{min} ↑ 77% C _{max} ↑ 62% Этравирин AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a ^a Салыстыру тарих деректеріне негізделген.	Телзир® дозасын түзету қажет болуы мүмкін (суспензия қолдану)
<i>Кері транскриптазаның нуклеозидті/нуклеотидті тежегіштері:</i>		
Абакавир Ламивудин Зидовудин Зерттеу тек ампренавир қолданумен жүргізілген.	Клиникалық мәнді өзара әрекеттесуі күтілмейді	Дозаны түзету қажет емес
Диданосин шайнайтын таблеткалары Өзара әрекеттесулері бойынша зерттеулер жоқ	Клиникалық мәнді өзара әрекеттесуі күтілмейді	Дозаны түзету қажет емес
Диданосин ішекте еритін капсулалары Өзара әрекеттесулері бойынша зерттеулер жоқ	Клиникалық мәнді өзара әрекеттесуі күтілмейді	Дозаны түзету қажет емес
Тенофовир 300 мг күніне бір рет	Клиникалық мәнді өзара әрекеттесуі жоқ	Дозаны түзету қажет емес
<i>Протеаза тежегіштері:</i>		
Емдеуге қатысты қазіргі замандық нұсқауларға сәйкес – протеаза тежегіштерімен бірге қолдану ұсынылмайды		
Лопинавир/ритонавир 400мг/100мг күніне екі рет	Лопинавир: C _{max} ↑ 30% AUC ↑ 37% C _{min} ↑ 52% Ампренавир: C _{max} ↓ 58% AUC ↓ 63% C _{min} ↓ 65% Лопинавир: C _{max} ↔* AUC ↔* C _{min} ↔* * күніне екі рет 400 мг/100 мг лопинавир/ритонавирмен салыстыру бойынша	Бірге қолдану ұсынылмайды
Лопинавир/ритонавир 533мг/133мг күніне екі рет (Телзир® 1400 мг күніне)	Ампренавир: C _{max} ↓ 13%* AUC ↓ 26%* C _{min} ↓ 42%*	Бірге қолдану ұсынылмайды

екі рет)	*күніне екі рет 700 мг/100 мг фосампренавир/ритонавир- мен салыстыру бойынша	
Индинавир Саквинавир Нелфинавир Өзара әрекеттесулері бойынша зерттеулер жок		Дозалануы туралы нұсқаулар жок
Атазанавир 300 мг күніне бір рет	Атазанавир: C_{max} ↓ 24%* AUC ↓ 22%* C_{min} ↔* * күніне бір рет 300 мг/100 мг атазанавир/ритонавирмен салыстыру бойынша Ампренавир C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min} ↔	Дозаны түзету қажет емес
Интеграза тежегіштері		
Ралтегравир 400 мг күніне екі рет	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%)	Бірге қолдану ұсынылмайды
CCR5-рецепторлар антагонистері:		
Маравирок 300 мг күніне екі рет	Маравирок AUC ₁₂ ↑ 2.49 C_{max} ↑ 1.52 C ₁₂ ↑ 4.74 Ампренавир: AUC ₁₂ ↓ 0.65 C_{max} ↓ 0.66 C ₁₂ ↓ 0.64 Ритонавир AUC ₁₂ ↓ 0.66 C_{max} ↓ 0.61 C ₁₂ ↔ 0.86	Бірге қолдану ұсынылмайды
С гепатитін емдеуге арналған препараттар		
Телапревир (нұсқаулықтан алынған телапревир фармакокинетикасының деректері)	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) Механизмі белгісіз.	Бірге қолдану ұсынылмайды
Боцепревир	Зерттелмеген. Фосампренавир/ритонавир- мен бір мезгілде тағайындау	Бірге қолдану ұсынылмайды

	фосампренавир мен боцепревирдің емдік концентрацияларын төмендетуге әкелуі мүмкін деп жорамалданады.	
Симепревир Даклатасвир	Зерттелмеген. басқа АИТВ протеаза тежегіштерін және симепревирді немесе даклатасвирді қолданумен зерттеулер нәтижесі СҮРЗА4 изоферменті тежелуі салдарынан фосампренавир/ритонавирді бір мезгілде қолданудың симепревирдің немесе даклатасвирдің қан плазмасындағы экспозициясының ұлғаюына әкелу ықтималдығын көрсетеді.	Бірге қолдану ұсынылмайды.
Паритапревир (ритонавирмен және омбитасвирмен біріктірілген дәрілік түрін және дасабувирмен бір мезгілде қолданумен)	Зерттелмеген. Басқа АИТВ протеаза тежегіштерін және паритапревир/ритонавир/омбитасвир +/- дасабувирді қолданумен зерттеулер нәтижесі СҮРЗА4 изоферменті тежелуінің және ритонавирдің жоғарырақ дозасы салдарынан фосампренавир/ритонавир және паритапревир/ритонавир/омбитасвир +/- дасабувирді бір мезгілде қолданудың қан плазмасындағы паритапревирдің экспозициясы ұлғаюына әкелуі мүмкіндігін көрсетеді	Қарсы көрсетілімде!
Аритмияға қарсы препараттар		
Амиодарон Бепридил Хинидин Флекаинид Пропафенон	Амиодарон ↑ күтіледі Бепридил ↑ күтіледі Хинидин ↑ күтіледі (фосампренавир/ритонавирмен СҮРЗА4 тежелуі) Флекаинид ↑ күтіледі Пропафенон ↑ күтіледі (ритонавирмен СҮР2D6 тежелісі)	Қарсы көрсетілімді! (Қолдануға болмайтын жағдайлар бөлімін қараңыз)
Эрготамин туындылары		
Дигидроэрготамин	Дигидроэрготамин ↑ күтіледі	Қарсы көрсетілімді!

Эрготамин Эргоновин Метилэргоновин	Эрготамин ↑ күтіледі Эргоновин ↑ күтіледі Метилэргоновин ↑ күтіледі (фосампренавир/ритонавир- мен СҮРЗА4 тежелуі)	(Қолдануға болмайтын жағдайлар бөлімін қараңыз))
АГЖ моторикасын көтермелейтін дәрілер		
Цизаприд	Цизаприд ↑ күтіледі (фосампренавир/ритонавир- мен СҮРЗА4 тежелуі)	Қарсы көрсетілімді! (Қолдануға болмайтын жағдайлар бөлімін қараңыз)
Антигистаминдік дәрілер		
Астемизол Терфенадин	Астемизол ↑ күтіледі Терфенадин ↑ күтіледі (фосампренавир/ритонавир- мен СҮРЗА4 тежелуі)	Қарсы көрсетілімді! (Қолдануға болмайтын жағдайлар бөлімін қараңыз)
Нейролептиктер		
Пимозид		Қарсы көрсетілімді! (Қолдануға болмайтын жағдайлар бөлімін қараңыз)
Психозға қарсы дәрілер		
Кветиапин	Кветиапин ↑ күтіледі (Телзирмен СҮРЗА4 тежелісі)	Қарсы көрсетілімді! (Қолдануға болмайтын жағдайлар бөлімін қараңыз)
Антибиотиктер		
Кларитромицин Өзара әрекеттесулеріне зерттеулер жүргізілмеген	Кларитромицин орташа ↑ күтіледі (СҮРЗА4 тежелісі)	Сақтықпен қолдану керек
Эритромицин Өзара әрекеттесулеріне зерттеулер жүргізілмеген	Эритромицин ↑ күтіледі (Телзирмен СҮРЗА4 тежелісі)	Сақтықпен қолдану керек
Туберкулезге қарсы дәрілер		
Рифабутин 150 мг күн сайын	Рифабутин C_{max} ↓ 14% Рифабутин $AUC_{(0-48)}$ ↔* 25-О-дезацетилрифабутин: C_{max} ↑ 6 есе* 25-О-дезацетилрифабутин: $AUC_{(0-48)}$ ↑ 11 есе* *күніне бір рет 300 мг рифабутинмен салыстырғанда (аралас СҮРЗА4 тежелісі)	25-О- дезацетилрифабутиннің (белсенді метаболит) арттырылуы жағымсыз реакциялар санының, әсіресе, увеиттердің артуына әкелуі мүмкін. Рифабутиннің стандартты дозасын 75% азайту (яғни, күніне 150 мг дейін) ұсынылады. Дозаны әріқарай азайту қажет болуы мүмкін.
Рифампицин 600 мг күніне бір рет Ампренавир ритонавирсіз Өзара әрекеттесулеріне зерттеулер жүргізілмеген	Ампренавир AUC ↓ 82 % елеулі емдік әсері ↓ (рифампицинмен СҮРЗА4 индукциясы)	Қарсы көрсетілімді! Ампренавир деңгейінің төмендеуі тиімсіздікке және төзімділіктің дамуына әкелуі мүмкін. Ритонавирмен біріктірілген протеазаның

		басқа тежегіштерінің дозаларын арттырғанда бауыр зақымдануының жоғары жиілігіне әкелді
Зеңге қарсы дәрілер		
Кетоконазол	Кетоконазол C _{max} ↑ 25% AUC ↑ 2,69 есе	Кетоконазол немесе итраконазолдың жоғары дозалары (күніне >200мг) ұсынылмайды
Итраконазол	Ампренавир C _{max} ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ Итраконазол ↑ күтіледі (фосампренавир/ритонавирмен СҮРЗА4 тежелуі)	
Антацидтер, протон помпасының тежегіштері, H2 гистаминді рецепторлар антагонистері		
Антацид суспензиясының 30 мл бір реттік дозасы (3,6 г алюминий гидроксидіне және 1,8 г магний гидроксидіне баламалы)	Ампренавир C _{max} ↓ 35 % AUC ↓ 18 %	Дозаны түзету қажет емес
Телзир 1400 мг бір реттік дозасы		
Ранитидин 300 мг бір реттік дозасы Телзир 1400 мг бір реттік дозасы	Ампренавир C _{max} ↓ 51% AUC ↓ 30 % C _{min} (C ₁₂) ↔	Дозаны түзету қажет емес
Эзомепразол 20 мг күніне бір рет	Ампренавир C _{max} ↔ AUC ↔ C _{min} (C ₁₂) ↔ (асқазан рН артады)	Дозаны түзету қажет емес
Құрысуға қарсы дәрілер		
Фенитоин 300 мг күніне бір рет	Фенитоин C _{max} ↓ 20% AUC ↓ 22 % C _{min} ↓ 29 % Ампренавир C _{max} ↔ AUC ↑ 20 % C _{min} ↑ 19 %	Фенитоин дозасын түзету және плазмалық концентрациясының деңгейіне мониторинг жасау ұсынылады
Фенобарбитал, карбамазепин Өзара әрекеттесулеріне зерттеулер жүргізілмеген	Ампренавир ↓ күтіледі (СҮРЗА4 орташа индукциясы)	Сақтықпен қолдану керек
Лидокаин	Лидокаин ↑ күтіледі	Бірге қолдану

(парентеральді қолдану) Өзара әрекеттесулеріне зерттеулер жүргізілмеген	(фосампренавир/ритонавир-мен СҮР3А4 тежелуі)	ұсынылмайды
Галофантрин Өзара әрекеттесулеріне зерттеулер жүргізілмеген	Халофантрин ↑ күтіледі (фосампренавир/ритонавир-мен СҮР3А4 тежелуі)	Бірге қолдану ұсынылмайды
PDE5 тежегіштері		
Силденафил Варденафил Тадалафил Өзара әрекеттесулеріне зерттеулер жүргізілмеген	PDE5 тежегіші ↑ күтіледі (фосампренавир/ритонавир-мен СҮР3А4 тежелуі)	Бірге қолдану ұсынылмайды
Ингаляциялық және мұрыншілік стероидтар		
Флутиказон пропионаты 50 мкг мұрын ішіне 7 күн бойы күніне 4 рет (Ритонавир 100 мг капсулалар 7 күн бойы күніне екі рет)	Флутиказон пропионаты: ↑ Кортизол деңгейі: ↓ 86 % Жүйелі қолдану кезінде флутиказон пропионаты жоғары дозаларының ритонавирдің плазмалық деңгейіне ықпалы белгісіз. Флутиказон пропионатын ингаляциялық енгізу кезіндегі аса айқын әсері (фосампренавир/ритонавир-мен СҮР3А4 тежелуі)	Бірге қолдану ұсынылмайды
Альфа1-адренорецепторлар антагонистері		
Афлуозин	Алуозин концентрациясының әлеуетті жоғарылауы гипотензияның дамуына әкелуі мүмкін. (фосампренавир/ритонавир-мен СҮР3А4 тежелуі)	Қарсы көрсетілімді!
Өсімдік препараттары		
Шілтерлі шайқурай (<i>Hypericum perforatum</i>) «St.John» тұндырмасы	Ампренавир ↓ күтіледі (St.John тұндырмасымен СҮР3А4 индукциясы)	Шайқурай препараттарын Телзир® емімен бір мезгілде қолдануға болмайды. Шайқурайдың индукциялау әсері оны тоқтатқаннан кейін 2 апта бойына сақталуы мүмкін.
Гидроксиметилглутарил-КоА-редуктаза (ГМГ-КоА-редуктаза) тежегіштері:		
Ловастатин Симвастатин Өзара әрекеттесулеріне зерттеулер жүргізілмеген	Ловастатин ↑ күтіледі Симвастатин ↑ күтіледі ((фосампренавир/ритонавир-мен СҮР3А4 тежелуі)	Қарсы көрсетілімді!

Аторвастатин 10 мг 4 күн бойы күніне бір рет	Аторвастатин C_{max} ↑ 184% AUC ↑ 153 % C_{min} ↑ 73 % Ампренавир C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ (фосампренавир/ритонавир- мен СYP3A4 тежелуі)	Күніне 20 мг-ден асып кететін аторвастатин дозалары аторвастатин уыттылығын мұқият қадағалаумен қабылдануы тиіс.
Иммунодепрессанттар		
Циклоспорин Рапамицин Такролимус Өзара әрекеттесулеріне зерттеулер жүргізілмеген	Циклоспорин ↑ күтіледі Рапамицин ↑ күтіледі Такролимус ↑ күтіледі (фосампренавир/ритонавир- мен СYP3A4 тежелуі)	Тұрақтануға жеткенше иммунодепрессанттардың емдік концентрацияларына жүйелі мониторинг жасау ұсынылады.
Бензодиазепиндер		
Мидазолам Өзара әрекеттесулеріне зерттеулер жүргізілмеген	Мидазолам ↑ күтіледі (мидазолам парентеральді енгізілгенде 3-4 есе) (фосампренавир/ритонавир- мен СYP3A4 тежелуі)	Бірге қолдану ұсынылмайды
Трициклды антидепрессанттар		
Дезипрамин Нортриптилин Өзара әрекеттесулеріне зерттеулер жүргізілмеген	Трициклды антидепрессанттар ↑ күтіледі (ритонавирмен СYP2D6 орташа тежелуі)	Антидепрессанттардың емдік және жағымсыз әсерлеріне мұқият мониторинг жасау ұсынылады.
Апиындар		
Метадон ≤ 200 мг күніне бір рет	(-R) метадон C_{max} ↓ 21% AUC ↓ 18% (фосампренавир/ритонавир- мен СYP индукциясы)	Метадонның белсенді энантиомерінің (-R) төмендеуі клиникалық мәнді емес. Алдын ала сақтану шаралары ретінде, абстинентті синдромның даму мүмкіндігіне байланысты, пациенттерді қадағалау ұсынылады.
Ішуге арналған антикоагулянттар		
Варфарин және басқа антикоагулянттар Өзара әрекеттесулеріне зерттеулер жүргізілмеген	Мүмкін болатын ↓ немесе ↑ тромбозға қарсы әсері (ритонавирмен СYP2C9 индукциясы және/немесе тежелісі)	Халықаралық калыптасқан қатынасты (ХКҚ) қадағалау қажет
Ішуге арналған контрацептивтер		
Этинилэстрадиол 0,035/норэтистерон 0,5 мг күніне бір рет	Этинилэстрадиол C_{max} ↓ 28% AUC ↓ 37% Норэтистерон C_{max} ↓ 38%	Бала туу жасындағы әйелдерге контрацепцияның гормональді емес басқа әдістері ұсынылады.

	<p>AUC ↓ 34% C_{min} ↓ 26 % (фосампренавир/ритонавир-мен СҮРЗА4 индукциясы)</p> <p>Ампренавир: C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min} ↔</p> <p>Ритонавир: C_{max} ↑ 63 % AUC ↑ 45%</p> <p>Кейбір тұлғаларда бауыр трансаминазалары деңгейлерінің клиникалық мәнді жоғарылау жағдайлары сипатталған</p>	
Серотонинді кері қармайтын селективті тежегіштер		
Пароксетин 20 мг күніне бір рет	<p>Пароксетин C_{max} ↓ 51% AUC ↓ 55%</p> <p>Ампренавир: C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min} ↔</p> <p>Механизмі белгісіз.</p>	<p>Антидепрессанттың клиникалық әсерін бағалау негізінде пароксетин дозасын титрлеу ұсынылады. Пароксетин алатын пациенттерде Телзирмен емнің басында антидепрессант әсеріне мониторинг жасау ұсынылады.</p>

Айрықша нұсқаулар

Пациентті Телзир® препаратымен және ритонавирмен біріктірілген емнің, сондай-ақ қандай да бір басқа антиретровирустық емнің АИТВ-тан айықтыра алмайтынынан хабардар ету керек.

Ем аясында оппортунистік инфекциялар немесе АИТВ инфекциясының басқа да асқынулары дамуы мүмкін.

Қазіргі замандық антиретровирустық ем, фосампренавирді қоса, сексуалдық қатынастар жолымен немесе қан арқылы басқа адамдарға АИТВ берілуінен сақтандырмайды, осыған орай, вирус берілісін болдырмау үшін тиісті қауіпсіздік шараларын қабылдау қажет.

Телзир® құрамында сульфонамидті компоненттер бар. Фосампренавир мен сульфонамидтер класы препараттары арасында әлеуетті айқаспалы сезімталдықтың бар екені анықталмаған. Сульфонамидтерге белгілі аса жоғары сезімталдық реакциясы бар пациенттерде, аса жоғары сезімталдығы жоқ пациенттермен салыстырғанда, аллергиялық бөртудің көбеюі анықталмаған. Дегенмен де, Телзир® сульфонамидті препараттарға аса жоғары сезімтал пациенттерде сақтықпен қолданылуы тиіс.

4 аптаға толмаған балалардағы фармакокинетикасы, тиімділігі мен қауіпсіздігі зерттелмеген.

Ішуге арналған суспензия құрамында пропилпарагидроксибензоат пен метилпарагидроксибензоат бар. Кейбір адамдарда бұл компоненттер аллергиялық реакциялар туғызып, бірқатар жағдайларда кешірек білінуі мүмкін.

Ритонавир ұсынылуынан жоғары дозалардағы Телзир® препаратымен біріктірілген ем ретінде қолданылғанда трансминазалар деңгейінің жоғарылауына әкелуі мүмкін, осыған орай, дозасын арттыру ұсынылмайды.

Пациент препаратты дозалау режиміне қатысты барлық нұсқауларды қатаң ұстануы тиіс.

Бастапқы ем ретінде Телзир® қолдану ұсынылмайды, препаратты антиретровирустық дәрілер қолдану тәжірибесі бұрыннан бар пациенттерде пайдаланған дұрыс.

Бауыр/бүйрек функциясының бұзылуы

Ауырлығы кез келген дәрежедегі бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде

Телзир® қолдану абайлап атқарылуы тиіс. В немесе С гепатитіне бұрын шалдыққан пациенттерде, бауыр аурулары бар пациенттерде немесе трансминазалар белсенділігі бастапқыда жоғары болған пациенттерде трансминазалар белсенділігінің жоғарылау қаупі артады. Мұндай пациенттерде ем басталғанша, ал артынан жүйелі уақыт аралықтары өткенде тиісті зертханалық зерттеулер жүргізу қажет.

Ампренавирдің бүйректік клиренсі препараттың шығарылуында елеулі рөл атқармайтындықтан, бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде оның плазмада байқалатын концентрациясының арту ықтималдығы аз. Гемодиализдің немесе перитонеальді диализдің, қан плазмасы ақуыздарымен жоғары байланысу дәрежесіне орай, ампренавирді елеулі мөлшерде шығаруға қабілетті болу мүмкіндігі аз.

Басқа препараттармен өзара әрекеттесуі

Телзир® СҮР3А4 субстраттары болып табылатын және бәсекелі әсер ету механизмі бар емдік әсер ауқымы тар препараттармен, сондай-ақ күрделі және/немесе өмірге қатері зор реакциялар туғызатын препараттармен тағайындалмауы тиіс.

Галофантринмен немесе лидокаинмен бірге қолдану (парентеральді қолдану кезінде) ұсынылмайды, бұл өмірге қатерлі аритмияның дамуына әкелуі мүмкін.

Телзир® препаратын эректильді дисфункцияны емдеуге арналған препараттармен (силденафил, тадалафил, варденафил және т.б.) қолдану ұсынылмайды, өйткені соңғыларының қан плазмасындағы концентрациялары жоғарылап, бұл гипотонияның, естен тану жағдайларының, көру бұзылыстарының дамуына және приапизмге әкелуі мүмкін.

Силденафилді өкпенің артериялық гипертензиясын емдеу үшін Телзир® препаратымен біріктіріп қолдану қарсы көрсетілімді.

Рифабутин мен ампренавирді бірге қолдану плазмадағы рифабутин концентрацияларының 200% ұлғаюына алып келеді. Дозаны әріқарай азайту мүмкіндігімен және дәрігер тарапынан мұқият бақылаумен рифабутин дозасын Телзир® препаратымен тағайындалғанда кемінде 50% және оны Телзир®/ритонавир біріктірілімімен тағайындағанда 75% азайту ұсынылады.

Телзир® препаратын орын басушы ем ретінде қолданылатын эстрогенмен және/немесе прогестеронмен бірге қолдану жөнінде деректер жоқ; аталған емнің тиімділігі мен қауіпсіздігі анықталмаған.

Бала туу жасындағы әйелдерге ішуге арналған контрацептивтер пайдалану кезінде бауыр трансферазалары белсенділігінің артуы мүмкін екеніне орай, контрацепцияның басқа әдістерін (гормональді емес) қолдануға кеңес беріледі.

Телзир® препаратын құрысуға қарсы препараттармен (карбомазепин, фенобарбитал) бірге қолданғанда сақтық шарасын қадағалау қажет, өйткені Телзир® тиімділігі төмендеуі мүмкін.

Телзир® мен иммунодепрессанттар (циклоспорин, такролеимус, рапамицин) бірге тағайындалғанда мұқият бақылау қажет.

Үш циклды антидепрессанттар концентрацияларының деңгейін оларды Телзир® препаратымен қолданған кезде бақылап отыру қажет.

Телзир® мен варфарин бірге қолданылғанда халықаралық қалыптасқан қатынас (INR) көрсеткішін бақылауға алу қажет.

Делавердин концентрациясының едәуір төмендеп кетуіне орай, Телзир® препаратын делавердинмен біріктіріп қолдану ұсынылмайды.

Боцепревирмен біріктірілген Телзир®/ритонавирді бірге тағайындау ұсынылмайды, өйткені протеаза тежегіштерінің немесе боцепревирдің өзінің концентрациялары төмендеуі мүмкін.

Егер әлеуетті пайдасы Кушинг синдромы мен бүйрек үсті бездері функциясының бәсеңдеуін қамтитын болжамды қауіптерден артық болмаса, ритонавир мен флутиказон және СҮР 3А4 изоферментімен метаболизденетін глюкокортикостероидтарды бірге қолдану ұсынылмайды.

С гепатиті вирусының (СГВ) инфекциясын емдеуге арналған тікелей әсер ететін вирусқа қарсы препараттар: СҮР3А4 изоферментімен метаболизденетін немесе осы изоферменттің тежегіштері/индукторлары болып табылатын, С гепатиті вирусының инфекциясын емдеуге арналған тікелей әсер ететін вирусқа қарсы препараттарды (ТӘВҚП) фосампренавир/ритонавирмен бір мезгілде қолданғанда СҮР3А4 белсенділігін тежеуі немесе индукциялауы салдарынан қан плазмасындағы дәрілік препараттар концентрациясы өзгеруі мүмкін.

Өмірге қатерлі аритмияның даму мүмкіндігіне байланысты, Телзир® мен бепридил сақтықпен қолданылады.

Ампренавир мен амиодарон, лидокаин (жүйелік), үш циклды антидепрессанттар, квинидин мен варфарин арасында күрделі және өмірге қатерлі реакциялар дамуы мүмкін, бұл қан плазмасындағы осы препараттар концентрациясына тұрақты мониторинг жасалуын талап етеді.

Рабдомиолизді қоса, миопатияның дамуы мүмкін екеніне орай, ловастатинмен және симвастатинмен біріктірілген Телзир® қолдану ұсынылмайды. Аторвастатинмен бірге тағайындағанда сақ болу қажет, осы орайда біріктірілген ем қажет болса, аторвастатин дозасын азайту мүмкіндігін қарастыру керек.

Құрамында *Шілтерлі шайқурай* экстрактісі бар препараттармен біріктірілген Телзир® препаратын бірге қолдану ұсынылмайды.

Креатинфосфокиназа (КФК) белсенділігінің жоғарылауы, миалгия, миозит және, сирек сипатта, рабдомиолиз АИТВ протеазасы тежегіштерін, атап айтқанда, нуклеозидті аналогтармен біріктіріп қабылдаған пациенттерде білінді.

Фосампренавир емімен байланысты болуы мүмкін зертханалық көрсеткіштердің клиникалық мәнді өзгерістері аланинаминотрансфераза (АЛТ) және аспаратаминотрансфераза (АСТ), липаза белсенділіктерінің, триглицеридтер концентрациялары мен холестериннің жоғарылауын қамтуы мүмкін.

Бөртпе / тері реакциялары

Ауырлық дәрежесі әлсіз немесе орташа тері бөртпесі дамығанда және аса жоғары сезімталдықтың ауыр жүйелік көріністері болмағанда препарат қабылдауды антигистаминдік препараттарды бір мезгілде қолданумен жалғастыруға болады. Клиникалық зерттеулерде 1%-дан аз пациентте арақідік өмірге қатер төндіретін жай-күйлерге әкеп соқтыратын Стивенс-Джонсон синдромын (буллезді көп пішінді

экссудаттық эритеманың ауыр клиникалық бір түрі) қоса, терінің ауыр реакциялары болды. Телзир® мынадай симптомдар дамыған жағдайда тоқтатылуы тиіс:

- ауыр дәрежедегі тері бөртпесі;
- шырышты қабықтардағы бөртулер;
- аса жоғары сезімталдықтың басқа да жүйелік көріністерімен қатар жүретін ауырлығы орташа тері бөртпесі.

Гемофилиясы бар пациенттер

Протеаза тежегіштерімен ем алған А және В гемофилиясы бар пациенттерде, өздігінен болатын тері ішіндегі гематомалар мен гемартроздарды қоса, жиілеп кеткен қан кету жағдайлары тіркелген. Осы пациенттердің кейбіреулері қан ұюының VIII факторымен ем алған. Жағдайлардың жартысынан астамында протеаза тежегіштерімен емдеу жалғастырылды немесе қайта жаңғыртылды (егер ем үзіліп қалған жағдайда). Қан кету жағдайлары мен жүргізілген ем арасындағы өзара байланыс анықталмаған. Гемофилиясы бар пациенттерді қан кетудің жиілеуі мүмкін екенінен хабардар ету қажет.

Гипергликемия

Қант диабетінің алғаш білінуі, гипергликемия немесе бұрыннан бар қант диабетінің өршу жағдайлары АИТВ протеазасы тежегіштерін қоса, антиретровирустық ем алатын пациенттерде білінді.

Инсулинді немесе ішуге арналған гипогликемиялық препараттарды дозалау режимін түзету осы құбылыстардың бетін қайтару үшін пайдаланылды. Кетоацидоздың даму жағдайлары тіркелген. Телзир® препаратымен ем басталар алдында гликемия деңгейін бақылау, сондай-ақ ем кезінде мезгіл-мезгіл мониторинг жасау ұсынылады.

Теріасты-шелмай қабатының қайта таралуы

Протеаза тежегіштерімен ем алған кейбір пациенттерде организмде майдың қайта таралуы (липодистрофия) болды, осы орайда шеткері және бет аумағындағы теріасты-шелмай қабаты майының азаюы және висцеральді майдың көп жиналуы, кеуде бездерінің гипертрофиясы, сондай-ақ дорсо-цервикальді аумақта майдың шоғырлануы («буйвол өркеші») анықталды.

Липидтер мөлшерінің көбеюі

Телзир® препаратымен емдеу триглицеридтер концентрацияларының және холестериннің ұлғаюына алып келді. Ем басталғанша триглицеридтердің бастапқы концентрациясы мен холестеринді анықтап, ал артынан Телзир® препаратымен емделу кезеңінде олардың деңгейлерін ұдайы бақылау керек. Дислипидемияны емдеу клиникалық көріністер негізінде жүргізілуі тиіс.

Гемолиздік анемия

Ампренавир алған пациенттерде жедел гемолиздік анемия жағдайлары болды.

Иммунологиялық қайта белсенділену синдромы

Біріктірілген антиретровирустық ем (БАРЕ) басталғаннан кейін алғашқы кезде иммун тапшылығы ауыр АИТВ жұқтырған пациенттерде қабыну реакциялары дамуы мүмкін; сондай-ақ симптомсыз да, күрделі клиникалық көріністермен де өтетін немесе пациенттің жағдайын нашарлататын оппортунистік инфекциялардың (цитомегаловирустық ретинит, жайылған және/немесе жергілікті микобактериялық инфекциялар және пневмоцистік пневмония (*P. Carinii*)) өршуі мүмкін. Әдетте мұндай реакциялар ем басталғаннан кейін алғашқы бірнеше аптаның немесе айдың ішінде байқалады. Қабынудың кез келген белгілерінде тиісті емді шұғыл бастау керек. Аутоиммундық бұзылулар (полимиозит, Джуллиан-Барр синдромы, диффуздық

уытты зоб) Телзир® препаратын қабылдау кезінде де кездескен, дегенмен де, ауру ұстамаларының уақыты мейлінше құбылмалы және Телзир® препаратымен ем басталғаннан кейін көп ай өткен соң білінуі мүмкін.

Остеонекроз

Сирек жағдайларда остеонекроздың даму жағдайлары байқалды. Аталған патология мультифакторлы (кортикостероидтар қолдану, шамадан тыс алкоголь тұтыну, иммуносупрессияның ауыр дәрежесі, артық дене салмағы) болып бағаланады және АИТВ инфекциясының толық таралу және/немесе ұзақ уақыттық БАРЕ сатысындағы пациенттерде жиірек туындайды.

Пациенттер төменгі жақ аумағындағы ауыру, буын қимылының шектелуі сияқты симптомдардың дамуына көңіл бөліп, олар жөнінде емдеуші дәрігерді дер мезгілінде хабарландыруы тиіс.

Фертильділік

Клиникаға дейінгі зерттеулерде ұрықтандыру қабілетіне және шәуһеттің сапа құрамына ықпалы анықталмаған.

Жүктілік

Телзир® препаратының жүктілік кезінде қолданылуына зерттеулер жүргізілмеген. Жүктілік кезінде Телзир® егер әлеуетті пайдасы болжамды қауіптерден басым болған жағдайда ғана тағайындалады.

Лактация

Емшек сүтіне АИТВ өтуіне орай, вирустың берілуін болдырмау үшін АИТВ жұқтырған әйелдерге бала емізу ұсынылмайды. Егер баламалы қоректендіру мүмкін болмаса, антиретровирустық препараттармен емделу аясында емшекпен қоректендіру бойынша жергілікті нұсқауларға сүйену қажет. Клиникалық зерттеулер жүргізілмесе де, ампренавир ана сүтіне өтеді деп күтіледі.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Зерттеу жүргізілмеген, алайда препараттың қауіпсіздік бейінін және Телзир® қолдану аясында дамуы мүмкін жағымсыз реакцияларды ескеру керек.

Артық дозалануы

Симптомдары: препараттың жағымсыз әсерлерінің күшеюі.

Емі: Телзир® препараты үшін белгілі антидоты жоқ. Гемодиализ және перитонеальді диализ арқылы ампренавирді организмнен шығару мүмкіндігі де белгісіз. Артық дозаланған жағдайда пациент уыттану белгілерінің бар-жоғы тұрғысынан бақылануы, және қажет болса, стандартты демеуші ем алуы тиіс.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Ішуге арналған 50 мг/мл суспензия. 225 мл препараттан балалардың құтыны ашып алуына қарсы құрылғысы бар, бұралатын қақпақпен тығындалған, тығыздығы жоғары полиэтиленнен жасалған құтыларға құйылады. Қақпағына құтыны ашу сызбасы түсірілген, қақпақ полиэтилен үлбірімен тартып оралған.

1 құтыдан адаптермен, сыйымдылығы 10 мл дозалағыш еккішпен және қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

Сақтау шарттары

30°C-ден аспайтын температурада сақтау керек. Мұздатып қатыруға болмайды.
Ашылған құтыны 28 күннен асырмай сақтау керек.
Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

2 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін пайдалануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

GlaxoSmithKline Inc., Канада

(7333, Mississauga Road North, Mississauga, Ontario, L5N 6L4, Канада)

Тіркеу куәлігінің иесі

ViiV Healthcare ULC, Канада

(8455 Route Transcanadienne Montreal, Quebec, H4S 1Z1, Канада)

Телзир «ГлаксоСмитКляйн» компаниясы тобының тіркелген тауарлық белгісі болып табылады

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасы бойынша шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын, дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның мекенжайы

Қазақстандағы «ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд» өкілдігі

050059, Алматы қ., Фурманов к-сі, 273

Телефон нөмірі: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96

Факс нөмірі: + 7 727 258 28 90

Электронды поштасы: kaz.med@gsk.com

Медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтың бекітілген нұсқасын www.dari.kz сайтынан да қараңыз
--