

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
15.09.2016 № 973
Реєстраційне посвідчення
№ 009/5854/09/02

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ТЕЛЗІР™
(TELZIR™)

Склад:

діюча речовина: фосампренавір;
1 мл сусpenзїї містить фосампренавіру 50 мг (у формі фосампренавіру кальцію);
допоміжні речовини: гіпромелоза, цукралоза, пропіленгліколь, метилпарагідроксибензоат (Е 218), пропілпарагідроксибензоат (Е 216), полісорбат 80, кальцію хлориду дигідрат, ароматизатор виноградний штучний, ароматизатор м'ятний натуральний, вода очищена.

Лікарська форма. Сусpenзія оральна.

Основні фізико-хімічні властивості: біла або біла з відтінком сусpenзія з характерним запахом винограду.

Фармакотерапевтична група. Противірусні препарати для системного застосування. Інгібітори протеази. Код ATХ J05AE07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Фосампренавір є пролікарською речовиною ампренавіру. Це монокальцієва сіль ефіру фосфату ампренавіру, який гідролізується до неорганічного фосфату та активного метаболіту ампренавіру, як тільки він абсорбується через епітелій кишечнику. Антивірусна активність фосампренавіру *in vitro* спостерігалася через присутність залишкової кількості ампренавіру. Ампренавір є конкурентним інгібітором протеази (ІП) вірусу імунодефіциту людини 1 типу (ВІЛ-1). Ампренавір зв'язується з активною ділянкою протеази ВІЛ-1 та запобігає розщепленню вірусних поліпептидних прекурсорів, в результаті чого утворюються несформовані неінфекційні вірусні частинки.

При сумісному застосуванні Телзіру з ритонавіром (у дозах Телзір/ритонавір 700 мг/100 мг 2 рази на добу або 1400 мг/200 мг 1 раз на добу) площа під кривою концентрація/час (AUC) ампренавіру у плазмі крові збільшується приблизно у 2 рази та плазмова концентрація збільшується у 4-6 разів порівняно з величинами, отриманими при прийомі одного Телзіру (у дозі 1400 мг 2 рази на добу).

При одночасному застосуванні фосампренавіру 700 мг 2 рази на добу та ритонавіру 100 мг 2 рази на добу підвищується плазмова концентрація ампренавіру (дані дослідження

APV30003 за участю пацієнтів, які раніше вже отримували антиретровірусну терапію (APT), при якій спостерігаються середні протеїнзв'язуючі значення C_{min}/IC_{50} та C_{min}/IC_{95} 21,7 (1,19-240) та 3,21 (0,26-30,0) відповідно.

Антивірусна активність *in vitro*.

Антивірусну активність ампренавіру *in vitro* оцінювали у порівнянні з ВІЛ-1 ІІВ в гостро та хронічно інфікованих лініях лімфобластів (MT-4, CEM-CCRF, H9) та лімфоцитах периферійної крові. 50 % інгібуючої концентрації (IC_{50}) ампренавіру становило від 0,012 до 0,08 мкМ в гостро інфікованих клітинах та 0,41 мкМ в хронічно інфікованих клітинах (1 мкМ=0,50 мкг/мл). Не встановлений взаємозв'язок між *in vitro* активністю ампренавіру проти ВІЛ-1 та інгібуванням реплікації ВІЛ-1 у людей.

Резистентність.

In vivo.

Пацієнти, що раніше не отримували АРТ чи ІІ.

В ході програм розробки ампренавіру/фосампренавіру були оцінені різні схеми дозування препарату в комбінації з ритонавіром або без нього. Аналіз прикладів вірусологічної неефективності лікування серед різних режимів дозування дав змогу виявити чотири основні механізми розвитку резистентності: V32I+I47V, I50V, I54L/M та I84V. До розвитку резистентності також можуть бути причетні додаткові мутації: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V та I93L.

Коли пацієнтам, що раніше не отримували АРТ, призначали затверджені дози фосампренавіру/ритонавіру, як і у разі застосування інших схем лікування ІІ та ритонавіром, наведені вище мутації спостерігалися рідко. У 16 з 434 пацієнтів, що раніше не лікувалися АРТ і отримували фосампренавір 700 мг/ритонавір 100 мг 2 рази на добу під час дослідження ESS100732, зафікована вірусологічна неефективність терапії на 48 тижні з 14 генотипованими ізолятами. Три з 14 ізолятів мали мутації резистентності до протеази. Одна мутація резистентності спостерігалася в кожному з 3 ізолятів: K20K/R, I54I/L та I93I/L відповідно.

Серед 81 дитини, що раніше не отримували лікування ІІ і отримували фосампренавір/ритонавір, 15 мали визначену протоколом вірусологічну неефективність терапії протягом 48 тижнів під час дослідження APV29005 та 108 тижнів під час дослідження APV20003. У віrusах, ізольованих від 2 пацієнтів, спостерігалися значні мутації протеази, які виникли після початку лікування або були пов'язані з призначенням ампренавіру. Типи резистентності були подібними до тих, що зафіковані у дорослих пацієнтів.

Пацієнти, що раніше отримували ІІ.

Ампренавір.

В дослідженнях серед дорослих пацієнтів, що раніше отримували ІІ, PRO30017 (ампренавір 600 мг/ритонавір 100 мг 2 рази на добу в субдослідженні А і В за участю 80 та 37 пацієнтів відповідно), у суб'єктів з вірусологічною неефективністю лікування було зафіковано такі мутації: L10F/I/V, V11I, I13V, K20R, V32I, L33F, E34Q, M36I, M46I/L, I47V, G48V, I50V, I54L/M/T/V, Q58E, D60E, I62V, A71V, V77I, V82A/I, I84V, I85V, L90M та I93L/M.

Фосампренавір.

Під час досліджень серед дорослих пацієнтів, що раніше отримували ІІ, APV30003 та його розширеннях, APV30005 (фосампренавір 700 мг/ритонавір 100 мг 2 рази на добу; n=107), у суб'єктів з вірусологічною неефективністю лікування протягом 96 тижнів було зафіковано такі мутації: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V, та L90M.

Під час досліджень APV20003 та APV29005 за участю 77 дітей, що раніше лікувалися ІІ і отримували терапію фосампренавіром/ритонавіром, 43 пацієнти мали визначену

критеріями протоколу вірусологічну неефективність терапії протягом 48 тижнів під час дослідження APV29005 і 108 тижнів під час дослідження APV20003. У віrusах, ізольованих від 1 пацієнта дослідження APV29005 та 6 пацієнтів дослідження APV20003, спостерігалися значні мутації протеази, які виникли після початку лікування або були пов'язані з призначенням ампренавіру. Профілі мутацій були подібними до тих, що виникали у дорослих пацієнтів, які раніше вже лікувалися ПІ та отримували фосампренавір/ритонавір.

Антивірусна активність відповідно до генотипової/фенотипової резистентності.

Дослідження генотипової резистентності.

Системи генотипової інтерпретації можна використовувати для оцінки активності ампренавіру/ритонавіру або фосампренавіру/ритонавіру у суб'єктів з резистентними до ПІ ізолятами. В діючому (на липень 2006 року) алгоритмі ANRS (Агенції з наукових досліджень СНІДу) AC-11 для фосампренавіру/ритонавіру резистентність визначається як наявність мутацій V32I+I47A/V, I50V або щонайменше 4 мутацій з перелічених: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V, L90M; та як явище, що пов'язане з підвищеною фенотиповою резистентністю до фосампренавіру та ритонавіру, а також зі зменшенням ймовірності отримання вірусологічної відповіді (резистентність). З появою додаткових даних висновки стосовно актуальності окремих мутацій чи типів мутацій можуть змінюватись, тому під час аналізу результатів тесту резистентності рекомендується завжди звертатися до діючих систем інтерпретації.

Дослідження фенотипової резистентності.

Системи фенотипової інтерпретації, що затверджені для клінічного застосування, разом з даними генотипування можна використовувати для оцінки активності ампренавіру/ритонавіру або фосампренавіру/ритонавіру у суб'єктів з резистентними до ПІ ізолятами. Компанії з діагностичного тестування резистентності розробили клінічні фенотипові значення меж для фосампренавіру/ритонавіру, які можна застосовувати для інтерпретації результатів тесту резистентності.

Фармакокінетика.

Після перорального застосування фосампренавір швидко та майже повністю гідролізується до ампренавіру та неорганічного фосфату, після чого потрапляє у системний кровообіг. Вважається, що перетворення фосампренавіру в ампренавір головним чином відбувається в епітелію кишечнику.

Фармакокінетичні властивості ампренавіру після одночасного прийому Телзіру та ритонавіру оцінювали у здорових дорослих добровольців та ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Суттєвої різниці показників між двома групами не зафіксовано.

Після застосування натице Телзіру у таблетках та у формі пероральної суспензії показники плазмової площині під кривою (AUC) ампренавіру були еквівалентними. Після застосування пероральної суспензії рівень C_{max} був на 14 % нижчим, ніж при застосуванні таблеток.

Дітям оральну суспензію слід застосовувати з їжею.

Ритонавір гальмує метаболізм ампренавіру шляхом інгібіції CYP3A4, що призводить до збільшення концентрації ампренавіру у плазмі крові.

Абсорбція.

Після введення однієї дози фосампренавіру максимальна концентрація ампренавіру у плазмі спостерігається ще протягом приблизно 2 годин. Загалом, показники AUC фосампренавіру на 1 % нижчі, ніж AUC ампренавіру. Абсолютна біодоступність фосампренавіру у людини не встановлена.

Після застосування багаторазових еквівалентних доз фосампренавіру та ампренавіру спостерігалися порівнянні показники AUC; при цьому значення C_{max} фосампренавіру були приблизно на 30 % нижчими, а C_{min} – на 28 % вищими.

Застосування ритонавіру разом з фосампренавіром підвищує плазмову AUC ампренавіру приблизно в 2 рази, плазмовий показник $C_{\tau,ss}$ – в 4-6 разів порівняно з даними, отриманими після застосування тільки фосампренавіру.

Після застосування багаторазових пероральних доз фосампренавіру 700 мг з ритонавіром 100 мг 2 рази на добу ампренавір швидко абсорбувався з середнім геометричним значенням (95 % ДІ) максимальної плазмової концентрації ампренавіру в стані рівноваги (C_{max}) 6,08 (5,38-6,86) мкг/мл, що досягалася приблизно через 1,5 (0,75-5,0) години після застосування дози (t_{max}). Середня мінімальна плазмова концентрація ампренавіру в стані рівноваги (C_{min}) становила 2,12 (1,77-2,54) мкг/мл, AUC_{0-tau} - (34,5-45,3) г*мкг/мл.

Застосування таблеток фосампренавіру після їжі (стандартна їжа з високим вмістом жирів: 967 ккал, 67 г жирів, 33 г білків, 58 г вуглеводів) не впливає на фармакокінетику ампренавіру в плазмі (C_{max} , t_{max} або $AUC_{0-\infty}$) в порівнянні із застосуванням цієї лікарської форми натще. Таблетки Телзіру можна приймати незалежно від вживання їжі.

Прийом Телзіру у формі пероральної суспензії разом з дуже жирною їжею зменшує плазмову площину під кривою AUC приблизно на 28 % і C_{max} приблизно на 46 % при порівнянні цих показників при прийомі препарату натще. Пероральну суспензію Телзіру дорослим хворим слід приймати без їжі і на пустий шлунок. Для лікування дітей пероральну суспензію Телзіру слід приймати разом з їжею. Тому при дозових рекомендаціях для цієї групи хворих слід зважувати на вплив їжі (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Одночасне застосування ампренавіру та грейпфрутового соку не спричиняло клінічно значущих змін фармакокінетики ампренавіру.

Розподіл.

Видимий об'єм розподілу ампренавіру після прийому Телзіру становить приблизно 430 літрів (6 л/кг для людини з масою тіла 70 кг), що припускає великий об'єм розподілу з вільним проникненням ампренавіру в тканини із системного кровообігу. Цей показник зменшується приблизно на 40 % за умови застосування Телзіру разом з ритонавіром, що, ймовірніше, обумовлено збільшенням біодоступності ампренавіру.

В дослідженнях *in vitro* приблизно 90 % ампренавіру зв'язується з білками: альфа-1-кислотним глікопротеїном (АКГ) і альбуміном з більшим афінітетом до АКГ. Концентрація АКГ під час антиретровірусної терапії зменшується, що знижує загальну концентрацію діючої речовини в плазмі. Втім, кількість незв'язаного ампренавіру, що є активним компонентом, ймовірніше, залишається незміненою.

Ампренавір проникає у спинномозкову рідину людини в незначному обсязі. Ампренавір проникає у сперму в концентраціях, нижчих, ніж плазмові.

Метаболізм.

Після перорального застосування фосампренавір швидко та майже повністю гідролізується до ампренавіру та неорганічного фосфату, оскільки всмоктується через епітелій кишечника. Метаболізується головним чином у печінці, менше 1 % препарату виділяється з сечею у незміненому вигляді. В основному метаболізм здійснюється через фермент ЗА4 системи цитохрому P450. Ритонавір інгібує метаболізм ампренавіру шляхом пригнічення CYP3A4, що призводить до збільшення плазмової концентрації ампренавіру. Ампренавір також є інгібітором ензиму CYP3A4, але в меншому обсязі порівняно з ритонавіром. Тому препарати-індуктори, інгібітори або субстрати CYP3A4 слід призначати з обережністю у комбінації з Телзіром та ритонавіром (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Виведення.

Період напіввиведення ампренавіру після застосування Телзіру становить 7,7 години. При одночасному застосуванні Телзіру та ритонавіру період напіввиведення ампренавіру збільшується до 15-23 годин.

Головним шляхом елімінації ампренавіру є печінковий метаболізм, менше 1 % препарату виводиться з сечею у незміненому вигляді. Метаболіти в сечі становлять приблизно 14 % від прийнятої дози ампренавіру, у фекаліях – 75 %.

Особливі групи пацієнтів.

Діти.

У клінічному дослідженні фармакокінетики фосампренавіру у дітей 8 суб'єктів віком від 12 до 18 років отримували стандартну дорослу дозу препарату в формі таблеток 700 мг 2 рази на добу (з ритонавіром 100 мг 2 рази на добу). В порівнянні з історичними даними групи дорослих пацієнтів, що отримували фосампренавір/ритонавір 700/100 мг 2 рази на добу, суб'єкти віком від 12 до 18 років мали на 20 % нижчий показник плазмової AUC_{0-24} ампренавіру, на 23 % нижчий C_{max} і на 20 % зменшений показник C_{min} . Діти віком від 6 до 11 років ($n=9$), що отримували фосампренавір/ритонавір 18/3 мг/кг 2 рази на добу, мали на 26 % вищий показник AUC_{0-24} та однакові C_{max} і C_{min} порівняно з історичними даними групи дорослих пацієнтів, що отримували фосампренавір/ритонавір 700/100 мг 2 рази на добу.

APV20002 – це 48-тижневе відкрите дослідження Фази II, яке було розроблено для оцінки фармакокінетики, безпеки, переносимості та противірусної активності фосампренавіру в комбінації з ритонавіром та без нього у дітей віком від 4 тижнів до < 2 років. В порівнянні з історичними даними групи дорослих пацієнтів, що отримували фосампренавір/ритонавір 700/100 мг 2 рази на добу, підгрупа з 5 дітей віком від 6 до < 24 місяців, яким було призначено фосампренавір/ритонавір 45/7 мг/кг 2 рази на добу, продемонструвала, що, незважаючи на приблизно п'ятикратне підвищення дози фосампренавіру/ритонавіру в перерахунку на мг/кг, плазмова $AUC_{0-\infty}$ ампренавіру була нижчою приблизно на 48 %, C_{max} – на 26 %, C_{min} – на 29 % у дітей. Відсутні рекомендації щодо режиму дозування для дітей молодшого віку (менше 2 років), тому комбінацію Телзіру з ритонавіром не рекомендується призначати цій групі пацієнтів (див. розділ «Способ застосування та дози»).

Хворі літнього віку.

Дослідження фармакокінетики одночасного застосування фосампренавіру та ритонавіру у пацієнтів віком понад 65 років не проводилося.

Пацієнти з порушенням функцій нирок.

Спеціальні дослідження за участю пацієнтів з порушенням функцій нирок не проводилися. Менше 1 % терапевтичної дози ампренавіру виводиться у незміненому вигляді з сечею. Нирковий кліренс ритонавіру є також незначним, тому очікується мінімальний вплив порушення функції нирок на виведення ампренавіру та ритонавіру.

Пацієнти з порушенням функцій печінки.

Фосампренавір в організмі людини перетворюється на ампренавір. Виведення ампренавіру та ритонавіру головним чином здійснюється шляхом метаболізму в печінці. Фармакокінетику ампренавіру в плазмі вивчали протягом 14-денного дослідження повторюваних доз за участю інфікованих ВІЛ-1 дорослих суб'єктів з легкою, помірною та тяжкою печінковою недостатністю, під час якого пацієнти отримували фосампренавір та ритонавір. Отримані дані порівнювали з такими у контрольній групі суб'єктів, які мали нормальну функцію печінки.

Для лікування пацієнтів з легким ступенем порушення функцій печінки (індекс Чайлда-П'ю 5-6) фосампренавір слід застосовувати у дозі 700 мг 2 рази на добу зі зменшеною частотою дозування ритонавіру – 100 мг 1 раз на добу, оскільки у таких пацієнтів дещо збільшується концентрація C_{max} ампренавіру у плазмі крові (17 %), AUC_{0-12} у плазмі крові для ампренавіру (22 %) при аналогічних загальних плазмових показниках C_{12} ампренавіру та збільшенні на приблизно 117 % незв'язаного ампренавіру C_{12} в плазмі порівняно з пацієнтами з нормальнюю функцією печінки, які отримують стандартну дозу фосампренавіру/ритонавіру 700 мг/100 мг 2 рази на добу.

Для лікування пацієнтів з помірним ступенем порушення функцій печінки (індекс Чайлда-П'ю 7-9) фосампренавір слід застосовувати у знижений дозі – 450 мг 2 рази на добу – зі зменшеною частотою дозування ритонавіру – 100 мг 1 раз на добу, оскільки у таких пацієнтів передбачається отримання подібних показників плазмових C_{max} та $AUC(0-12)$ ампренавіру, але приблизно на 35 % знижених загальних плазмових показників C_{12} ампренавіру та збільшених приблизно на 67-88 % показників незв'язаного ампренавіру C_{12} в плазмі крові порівняно з пацієнтами з нормальнюю функцією печінки, які отримують стандартну дозу фосампренавіру/ритонавіру 700 мг/100 мг 2 рази на добу. Прогнозовані концентрації ґрунтуються на екстраполяції даних, що були отримані після призначення фосампренавіру 300 мг 2 рази на добу з ритонавіром 100 мг 1 раз на добу суб'єктам з помірною печінковою недостатністю.

При застосуванні Телзіру/ритонавіру у дозі 700 мг/100 мг 1 раз на добу для лікування хворих з помірною печінковою недостатністю досягається нижчий (на 24 %) рівень C_{avg} ампренавіру у плазмі крові, нижчий (на 65 %) рівень C_t і приблизно на 42 % нижчий рівень незв'язаного C_t порівняно з такими у хворих з нормальнюю функцією печінки, які приймають стандартні дози Телзіру/ритонавіру 700/100 мг двічі на добу. Тому Телзір у формі таблеток при застосуванні хворим із помірним ступенем печінкової недостатності не досягне фармакокінетичних параметрів ампренавіру, порівнянних з такими у хворих із нормальнюю функцією печінки при лікуванні стандартними дозами Телзіру/ритонавіру.

Для лікування пацієнтів з тяжким порушенням функцій печінки (індекс Чайлда-П'ю 10-13) фосампренавір слід застосовувати у знижений дозі – 300 мг 2 рази на добу – зі зменшеною частотою дозування ритонавіру – 100 мг 1 раз на добу, оскільки у таких пацієнтів спостерігається зниження на 19 % C_{max} ампренавіру в плазмі, на 23 % – AUC_{0-12} та на 38 % C_{12} , але при цьому показники незв'язаного ампренавіру C_{12} в плазмі є подібними таким у пацієнтів з нормальнюю функцією печінки, які отримують стандартну дозу фосампренавіру/ритонавіру 700 мг/100 мг 2 рази на добу. Незважаючи на зменшення частоти дозування ритонавіру у пацієнтів з тяжким ступенем недостатності порушення функції печінки спостерігалося на 64 % збільшення C_{max} ритонавіру, на 40 % – AUC_{0-24} та на 38 % – C_{12} порівняно з такими у пацієнтів з нормальнюю функцією печінки, які отримують стандартну дозу фосампренавіру/ритонавіру 700 мг/100 мг 2 рази на добу.

Загалом пацієнти з легкою, помірною та тяжкою печінковою недостатністю добре переносили фосампренавір. Наведені схеми лікування мали побічні ефекти та профілі клінічних лабораторних досліджень, подібні до тих, що спостерігалися в попередніх дослідженнях інфікованих ВІЛ-1 суб'єктів з нормальнюю функцією печінки.

Доклінічні дані з безпеки препарату.

Під час довготривалих досліджень канцерогенності фосампренавіру у мишій та щурів (протягом 104 тижнів, миші: 250, 400 та 600 мг/кг/добу; щури: 300, 825 та 2250 мг/кг/добу) експозиція становила у мишій 0,1-0,3 експозиції у людини та у щурів 0,3-0,7 експозиції у людини після застосування 1400 мг фосампренавіру та 200 мг ритонавіру 1 раз на добу. Експозиція у дослідженнях канцерогенності становила у мишій 0,1-0,3 експозиції у людини та у щурів 0,3-0,6 експозиції у людини після застосування 700 мг фосампренавіру та 100 мг ритонавіру 2 рази на добу. Встановлено збільшення кількості гепатоцелюлярних аденою та гепатоцелюлярних карцином при всіх дозах у самців мишій, гепатоцелюлярних аденою та аденою фолікулярних клітин щитоподібної залози при всіх дозах у самців щурів та при дозах 825 та 2250 мг/кг/добу у самиць щурів. Актуальність гепатоцелюлярних даних, отриманих у щурів, для людини не визначена; втім, відсутні дані клінічних досліджень або постреєстраційного застосування, які б свідчили про клінічну значущість цих висновків. Під час досліджень застосування багатократних доз фосампренавіру у щурів отримали подібні результати стосовно індукції печінкових ферментів, що свідчить про схильність щурів, але не людини до новоутворень щитоподібної залози. Вважається, що потенціал до утворення пухлин щитоподібної залози є видоспецифічним. Клінічне значення цих результатів не встановлене. Окрім

цього, у самців щурів зафіксовано збільшення гіперплазії інтерстиціальних клітин при досягненні рівнів концентрації препарату, що становлять 1/2 показника у людини (у дозах 825 та 2250 мг/кг/добу). У самиць щурів спостерігали збільшення випадків аденокарцином ендометрія матки при концентрації препарату, що в 1,1 раза вища ніж у людини (при дозі 2250 мг/кг/добу). Частота виявлення патології ендометрія була дещо більшою в групі паралельного контролю, але знаходилася в межах фонових значень для самиць щурів. Актуальність даних щодо аденокарцином ендометрія матки у щурів для людини не визначена; втім, немає даних клінічних досліджень або постреестраційного застосування, які б свідчили про відсутність клінічної значущості результатів цих досліджень.

Фосампренавір не продемонстрував мутагенних або генотоксичних властивостей в серії стандартних тестів *in vitro* та *in vivo*. Ці тести включали дослідження зворотної мутації у бактерій (тест Еймса), лімфоми мишей, мікроядер щурів та хромосомних aberracій в лімфоцитах людини.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування ВІЛ-1-інфекції (разом з низькими дозами ритонавіру у складі комбінованої терапії).

Протипоказання.

Гіперчутливість до фосампренавіру, ампренавіру, ритонавіру або до будь-якого іншого компонента, що входить до складу препаратів на основі фосампренавіру та ритонавіру.

Телзір у комбінації з ритонавіром не можна застосовувати одночасно з препаратами з вузьким терапевтичним індексом, що є субстратами цитохрому P450 3A4 (CYP3A4). Сумісне застосування цих препаратів може спричинити конкурентну інгібіцію метаболізму цих препаратів і створити потенційну можливість виникнення серйозних та життєво небезпечних побічних реакцій, таких як серцеві аритмії (при застосуванні, наприклад, астемізолу, терфенадину, цисаприду, пімозиду), артеріальні гіпотензії (при застосуванні, наприклад, альфа-блокатора альфузозину), тривала седативна дія або пригнічення дихання (тіазолам, мідазолам, кветіапін), периферичний вазоспазм або ішемія (ерготамін, дигідроерготамін, ергоновін, метилергоновін). Іншими субстратами цитохрому P450 3A4 (CYP3A4) є бепридил, хінідин та терфенадин (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Телзір/ритонавір не можна призначати разом із силденафілом для лікування легеневої артеріальної гіпертензії (щодо застосування силденафілу хворим з еректильною дисфункцією див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Потенціал силденафіласоційованих серйозних побічних реакцій збільшується.

Ритонавір також гальмує CYP2D6 *in vitro* та *in vivo*, але меншою мірою, ніж CYP3A4. Телзір у комбінації з ритонавіром не слід призначати разом із препаратами, що значною мірою залежать від CYP2D6-метаболізму і збільшений рівень концентрації яких у плазмі крові асоціюється із серйозними та/або життєво небезпечними наслідками, зокрема з флексайнідом і пропафенононом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Інформацію про інші потенційні взаємодії ритонавіру див. в інструкції для його медичного застосування.

Телзір у комбінації з ритонавіром не можна застосовувати разом з рифампіцином у зв'язку з очікуваним значним зниженням концентрації ампренавіру у плазмі крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Протипоказано одночасно застосовувати Телзір з симвастатином або ловастатином, оскільки підвищені плазмові концентрації симвастатину та ловастатину можуть збільшувати ризик міопатії, у тому числі рабдоміолізу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Під час лікування Телзіром не можна призначати рослинні лікарські засоби, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*), у зв'язку з ризиком зниженням клінічного ефекту та концентрації ампренавіру у плазмі крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При застосуванні комбінації фосампренавіру та ритонавіру профіль метаболічної взаємодії ритонавіру може бути домінуючим, оскільки ритонавір є більш потужним інгібітором CYP3A4. Перед початком терапії Телзіром і ритонавіром слід звернутися до повної інструкції для медичного застосування ритонавіру. Ритонавір також інгібує CYP2D6, але в меншому обсязі, ніж CYP3A4. Ритонавір індукує CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 та глокуронілтрансферазу. Фосампренавір є менш сильним інгібітором CYP3A4, ніж ритонавір.

Крім того, ампренавір, активний метаболіт фосампренавіру, та ритонавір головним чином метаболізуються CYP3A4 в печінці. Тому всі препарати, що метаболізуються тим же шляхом або впливають на активність CYP3A4, можуть змінювати фармакокінетику ампренавіру та ритонавіру. Аналогічним чином фосампренавір в комбінації з ритонавіром може впливати на фармакокінетику інших діючих речовин, метаболізм яких здійснюється тим же шляхом.

Дослідження медикаментозної взаємодії проводилися тільки за участю дорослих пацієнтів.

Додатково слід зазначити, що ампренавір – активний метаболіт фосампренавіру – та ритонавір первинно метаболізуються CYP3A4 в печінці. Тому будь-які лікарські засоби, які або проходять тим же метаболічним шляхом, або змінюють активність CYP3A4, можуть змінювати фармакокінетику інших активних речовин, що проходять тим же метаболічним шляхом.

Взаємодія із залученням CYP3A4. Препарати, що метаболізуються тим же самим шляхом або змінюють активність CYP3A4, можуть змінювати фармакокінетику ампренавіру. Аналогічним чином Телзір у комбінації з ритонавіром може впливати на фармакокінетику інших препаратів, метаболізм яких здійснюється таким же шляхом.

Лікарські засоби, наведені нижче, включають препарати, які є субстратами, інгібіторами або індукторами CYP3A4, що можуть взаємодіяти з Телзіром у комбінації з ритонавіром при їх сумісному застосуванні. Цей перелік не є вичерпним. Інколи клінічна значущість цих потенційних взаємодій невідома і не вивчалася. Тому хворим, які лікуються комбінацією Телзіру/ритонавіру з цими препаратами, слід знаходитися під медичним наглядом для виявлення ознак токсичності, пов'язаних із цими препаратами.

Взаємодія із залученням CYP2D6. Ритонавір є інгібітором CYP2D6. Тому Телзір у комбінації з ритонавіром може збільшувати плазмову концентрацію препаратів, що метаболізуються за допомогою CYP2D6 (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Якщо інакше не зазначено, дослідження проводили при застосуванні рекомендованої дози фосампренавіру/ритонавіру (700/100 мг 2 рази на добу); взаємодію оцінювали у незмінних умовах, у яких пацієнти отримували препарати від 10 до 21 доби (див. таблицю 1).

Таблиця 1.

Взаємодії препаратів

Групи лікарських засобів	Взаємодія, середнє геометричне значення зміни (%) (можливий механізм)	Рекомендації щодо одночасного застосування
АНТИРЕТРОВІРУСНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ		
Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази	Не спостерігалося клінічно	Корекція дози не потрібна.

600 мг 1 раз на добу Однократна доза Телзіру/ритонавіру - 1400 мг/200 мг) При збільшенні дози ритонавіру до 300 мг одночітко	значущої взаємодії. Ампренавір: AUC: \downarrow 13% $C_{\min} \downarrow 36\%$ Підтримання рівня ампренавіру у плазмі крові	
Невірапін 200 мг 2 рази на добу	Не спостерігалося клінічно значущої взаємодії.	Корекція дози не потрібна.
Етравірин (Дослідження проводилося за участю 8 пацієнтів)	Ампренавір: AUC \uparrow 69 % $C_{\min} \uparrow 77\%$ $C_{\max} \uparrow 62\%$ Етравірин: AUC \leftrightarrow^a $C_{\min} \leftrightarrow^a$ $C_{\max} \leftrightarrow^a$ ^a Порівняння ґрунтуються на даних історичного контролю.	Може бути потрібне зменшення дози Телзіру (із застосуванням суспензії для перорального застосування).
Нуклеозидні /нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази		
Абакавір Ламівудин Зидовудин Дослідження проводили з ампренавіром. Дослідження взаємодій з комбінацією фосампренавіру/ритонавіру не проводилися.	Не очікується клінічно значущої взаємодії	Корекція дози не потрібна
Диданозин, таблетки для роздріблення Дослідження взаємодій не проводилися.	Не очікується клінічно значущої взаємодії	Корекція дози або ізольоване призначення не потрібні (див. «Антациди»).
Диданозин, шлунково- резистентні капсули Дослідження взаємодій не проводилися.	Не очікується клінічно значущої взаємодії	Корекція дози не потрібна
Тенофовір 300 мг 1 раз на добу	Не очікується клінічно значущої взаємодії	Корекція дози не потрібна
Інгібітори протеази Відповідно до чинних рекомендацій подвійне застосування інгібіторів протеази загалом не рекомендується.		
Лопінавір/ ритонавір 400 мг/100 мг 2 рази на добу	Лопінавір: $C_{\max} \uparrow 30\%$ AUC $\uparrow 37\%$ $C_{\min} \uparrow 52\%$ Ампренавір: $C_{\max} \downarrow 58\%$ AUC $\downarrow 63\%$ $C_{\min} \downarrow 65\%$ Лопінавір:	Відповідні дози комбінації стосовно безпеки та ефективності ще не встановлені. Одночасне застосування не рекомендується.

	$C_{\max} \leftrightarrow^*$ $AUC \leftrightarrow^*$ $C_{\min} \leftrightarrow^*$ * у порівнянні з лопінавіром / ритонавіром 400 мг/100 мг 2 рази на добу	
Лопінавір/ ритонавір 533 мг/133 мг 2 рази на добу (+Телзір 1400 мг 2 рази на добу)	Ампренавір: $C_{\max} \downarrow 13\%^*$ $AUC \downarrow 26\%^*$ $C_{\min} \downarrow 42 \%^*$ * у порівнянні з фосампренавіром / ритонавіром 700 мг/100 мг 2 рази на добу (Змішана індукція/інгібіція CYP3A4, Pgp індукція)	
Нелфінавір/ампренавір 750 мг 3 рази на добу (ампренавір 750 мг або 800 мг 3 рази на добу 2 тижні)	Ампренавір: $C_{\max} \downarrow 14\%$ Ампренавір: $C_{\min} \uparrow 189\%$	Рекомендації щодо дозування відсутні.
Індінавір Саквінавір Дослідження взаємодії не проводилися.		Рекомендації щодо дозування відсутні.
Атазанавір 300 мг 1 раз на добу	Атазанавір: $C_{\max} \downarrow 24\%^*$ Атазанавір: $AUC \downarrow 22\%^*$ Атазанавір: $C_{\min} \leftrightarrow^*$ *порівняно з атазанавіром/ритонавіром 300 мг/ 100 мг 1 раз на добу Атазанавір: $C_{\max} \leftrightarrow$ Атазанавір: $AUC \leftrightarrow$ Атазанавір: $C_{\min} \leftrightarrow$	Корекція дози не потрібна.
<i>Інгібітори інтегрази</i>		

Ралтегравір 400 мг 2 рази на день	Натще Ампренавір: $C_{max} \downarrow 14\% (-36\%; +15\%)$ $AUC \downarrow 16\% (-36\%; +8\%)$ $C_{min} \downarrow 19\% (-42\%; +13\%)$ Ралтегравір: $C_{max} \downarrow 51\% (-75\%; -3\%)$ $AUC \downarrow 55\% (-76\%; -16\%)$ $C_{min} \downarrow 36\% (-57\%; -3\%)$ Режим харчування Ампренавір: $C_{max} \downarrow 25\% (-41\%; -4\%)$ $AUC \downarrow 25\% (-42\%; -3\%)$ $C_{min} \downarrow 33\% (-50\%; -10\%)$ Ралтегравір: $C_{max} \downarrow 56\% (-70\%; -34\%)$ $AUC \downarrow 54\% (-66\%; -37\%)$ $C_{min} \downarrow 54\% (-74\%; -18\%)$	Одночасне застосування не рекомендується. Суттєві зниження експозиції та C_{min} спостерігалися як у ампренавіру так і у ралтегравіру (особливо у режимі харчування), що може призвести до вірологічної неефективності у пацієнтів.
Долутегравір 50 мг 1 раз на добу	Долутегравір: $C_{max} \downarrow 24\%$ $AUC \downarrow 35\%$ $C_t \downarrow 49\%$ Ампренавір: $C_{max} \leftrightarrow$ $AUC \leftrightarrow$ $C_{min} \leftrightarrow$	Згідно з отриманими клінічними даними щодо взаємозв'язку концентрації та терапевтичної відповіді, коригування доз фосампренавіру та долутегравіру не рекомендується. Цю комбінацію препаратів слід з обережністю застосовувати пацієнтам з резистентністю до інгібіторів інтегрази та під час лікування проводити ретельний моніторинг їх стану.
Антиагоністи CCR5-рецептора		
Маравірок 300 мг 2 рази на добу	Маравірок: $AUC_{12} \uparrow 2,49$ $C_{max} \uparrow 1,52$ $C_{12} \uparrow 4,74$ Ампренавір: $AUC_{12} \downarrow 0,65$ $C_{max} \downarrow 0,66$ $C_{12} \downarrow 0,64$ Ритонавір: $AUC_{12} \downarrow 0,66$ $C_{max} \downarrow 0,61$ $C_{12} \leftrightarrow 0,86$	Одночасне застосування не рекомендується. Спостерігалося суттєве зниження C_{min} ампренавіру, що може призвести до вірологічної неефективності у пацієнтів.
Лікарські засоби проти віrusу гепатиту С		
Телапревір (фармакокінетичні дані з інструкції для медичного застосування телапревіру)	Ампренавір \downarrow $AUC 0,53 (0,49-0,58)$ $C_{max} 0,65 (0,59-0,70)$ $C_{min} 0,44 (0,40-0,50)$ Телапревір \downarrow $AUC 0,68 (0,63-0,72)$ $C_{max} 0,67 (0,63-0,71)$ $C_{min} 0,70 (0,64-0,77)$ Механізм не вивчений.	Не рекомендується.
Боцепревір	Не вивчали. За результатами з досліджень застосування	Не рекомендується.

	боцепревіру з іншими інгібіторами протеази ВІЛ можна припустити, що сумісне призначення фосампренавіру/ритонавіру з боцепревіром, найімовірніше, призведе до напівтерапевтичних рівнів фосампренавіру та боцепревіру.	
АНТИАРИТМІЧНІ ЗАСОБИ		
Аміодарон Вепридил Квінідин Флекайнід Пропафенон	Аміодарон: очікується ↑ Вепридил: очікується ↑ Квінідин: очікується ↑ (інгібіція CYP3A4 фосампренавіром / ритонавіром) Флекайнід: очікується ↑ Пропафенон: очікується ↑ (інгібіція CYP2D6 ритонавіром)	Протипоказано (див. розділ «Протипоказання»). Потенційні серйозні та/або реакції, що загрожують життю, таких як серцева аритмія.
ПОХІДНІ ЕРГОТАМИНУ		
Дигідроерготамін Ерготамін Ергоновін Метилергоновір	Дигідроерготамін: очікується ↑ Ергоновін: очікується ↑ Ерготамін: очікується ↑ Метилергоновір: очікується ↑ (інгібіція CYP3A4 фосампренавіром / ритонавіром)	Протипоказано (див. розділ «Протипоказання»). Ризик серйозних та/або загрозливих для життя станів, таких як гостра токсичність ерготаміну, для якої характерні периферичний вазоспазм та ішемія кінцівок та інших тканин.
ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА МОТОРИКУ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ		
Цизаприд	Цизаприд: очікується ↑ (інгібіція CYP3A4 фосампренавіром/ритонавіром)	Протипоказано (див. розділ «Протипоказання»). Ризик серйозних реакцій та/або реакції, що загрожують життю, таких як серцеві аритмії.
АНТИГІСТАМИНИ (АНТАГОНІСТИ H₁ РЕЦЕПТОРА ГІСТАМИНУ)		
Астемізол Терфенадин	Астемізол: очікується ↑ Терфенадин: очікується ↑ (інгібіція CYP3A4 фосампренавіром/ритонавіром)	Протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). Ризик серйозних та/або загрозливих для життя станів, таких як серцеві аритмії.
НЕЙРОЛЕПТИКИ		
Пімозид	Пімозид: очікується ↑ (інгібіція CYP3A4 фосампренавіром/ритонавіром)	Протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). Ризик серйозних та/або загрозливих для життя станів, таких як серцеві аритмії.
АНТИПСИХОТИЧНІ ПРЕПАРАТИ		
Кветіапін	Очікується зростання концентрації кветіапіну, оскільки Телзір інгібує CYP3A.	Одночасне застосування Телзіру та кветіапіну протипоказане тому, що може привести до підвищення

		пов'язаної з кветіапіном токсичності. Підвищена концентрація кветіапіну в плазмі крові може спричинити кому.
--	--	--

ПРОТИИНФЕКЦІЙНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Антибактеріальні препарати

Кларитроміцин

Дослідження проведено з ампренавіром.
Дослідження взаємодії з комбінацією фосампренавіру/ритонавіру не проводилися.

Кларитроміцин: очікується помірне ↑
(інгібіція CYP3A4)

Застосовувати з обережністю. При сумісному застосуванні з Телзіром і ритонавіром хворим із нирковою недостатністю слід зменшити дозу кларитроміцину.

Еритроміцин

Дослідження взаємодії не проводилися.

Еритроміцин: очікується ↑
(інгібіція CYP3A4
фосампренавіром/ритонавіром)

Застосовувати з обережністю.

Антимікобактеріальні препарати

Рифабутин

150 мг через добу

Рифабутин:
 $C_{max} \downarrow 14\%*$
 $AUC(0-48) \leftrightarrow^*$

25-O-дезацетилрифабутин:
 $C_{max} \uparrow$ в 6 разів*
25-O-дезацетилрифабутин:
 $AUC(0-48) \uparrow$ в 11 разів*
*в порівнянні з рифабутином
300 мг 1 раз на добу

При порівнянні з історичними даними концентрація ампренавіру залишилася незміненою.

(Змішана індукція/інгібування CYP3A4)

Підвищення 25-O-десацетилрифабутину (активного метаболіту) може потенційно призвести до підвищення побічних реакцій, які пов'язані з рифабутином, особливо до увеїту.

Рекомендовано на 75 % знижити стандартну дозу рифабутину (наприклад, до 150 мг через добу). Подальше зниження дози може бути необхідним (див. розділ «Особливості застосування»).

Рифампіцин

600 мг 1 раз на добу

(ампренавір без ритонавіру)

Дослідження взаємодії з комбінацією фосампренавіру/ритонавіру не проводилися.

Ампренавір:
 $C_{min} \downarrow 92\%$
 $AUC \downarrow 82\%$

Очікується значне ↓ ампренавіру
(інгібіція CYP3A4 рифампіцином)

Протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).

Зниження AUC ампренавіру може призвести до вірологічної неефективності та розвитку резистентності. Під час спроб нормалізувати знижену експозицію підвищеннем дози інших інгібіторів протеази з ритонавіром була відмічена висока частота реакцій з боку печінки.

Протигрибкові препарати

Кетоконазол

200 мг 1 раз на добу протягом 4 діб

Кетоконазол:
 $C_{max} \uparrow 25\%$
 $AUC \uparrow 2,69$
Ампренавір:
 $C_{max} \leftrightarrow$

Не рекомендується призначення високих доз кетоконазолу чи ітраконазолу (> 200 мг/добу).

Ітраконазол Дослідження взаємодії лікарських засобів не проводилися.	AUC ↔ $C_{\min} \leftrightarrow$ Ітраконазол: ↑ очікується (інгібіція CYP3A4 фосампренавіром/ритонавіром)	
АНТАЦИДИ, АНТАГОНІСТИ Н₂ РЕЦЕПТОРІВ ГІСТАМІНУ ТА ІНГІБІТОРИ ПРОТОНОНОЇ ПОМПИ		
Однократна доза 30 мл сусpenзії антациду (еквівалент 3,6 г алюмінію гідроксиду та 1,8 г магнію гідроксиду) (Однократна доза Телзіру - 1400 мг)	Ампренавір: $C_{\max} \downarrow 35\%$ AUC ↓ 18% $C_{\min} (C_{12h}) \leftrightarrow$	Для антацидів, інгібіторів протонної помпи та антагоністів Н ₂ рецепторів гістаміну корекція дози не потрібна.
Ранітидин Однократна доза - 300 мг (Однократна доза Телзіру - 1400 мг)	Ампренавір: $C_{\max} \downarrow 51\%$ AUC ↓ 30% $C_{\min} (C_{12h}) \leftrightarrow$	
Есомепразол 20 мг 1 раз на добу	Ампренавір: $C_{\max} \leftrightarrow$ AUC ↔ $C_{\min} (C_{12h}) \leftrightarrow$ (Підвищення рН шлункового соку)	
ПРОТИСУДОМНІ		
Фенітоїн 300 мг 1 раз на добу	Фенітоїн: $C_{\max} \downarrow 20\%$ AUC ↓ 22% $C_{\min} \downarrow 29\%$ (слабка індукція CYP3A4 фосампренавіром та ритонавіром) Ампренавір: $C_{\max} \leftrightarrow$ AUC ↑ 20% $C_{\min} \uparrow 19\%$	Рекомендовано контролювати концентрацію фенітоїну та підвищувати його дозу за необхідності.
Фенобарбітал Карбамазепін Дослідження взаємодії не проводилися.	Ампренавір: очікується ↓ (слабка індукція CYP3A4)	Застосувати з обережністю (див. розділ «Особливості застосування»).
Лідокаїн (системне введення) Дослідження взаємодії не проводилися.	Лідокаїн: очікується ↑ (інгібіція CYP3A4 фосампренавіром та ритонавіром)	Одночасне застосування не рекомендоване. Можливі серйозні побічні реакції (див. розділ «Особливості застосування»).
Галофантрин Дослідження взаємодії не проводилися.	Галофантрин: очікується ↑ (інгібіція CYP3A4 фосампренавіром та ритонавіром)	Одночасне застосування не рекомендоване. Можливі серйозні побічні реакції, такі як серцеві аритмії (див. розділ «Особливості застосування»).
ІНГІБІТОРИ ФДЕ5		
Силденафіл Варденафіл	Інгібітори ФДЕ5: очікується ↑	Сумісне застосування не рекомендоване. Можливе

Тадалафіл Дослідження взаємодії не проводилися.	(інгібіція CYP3A4 фосампренавіром та ритонавіром)	підвищення пов'язаних з інгібіторами ФДЕ5 побічних реакцій; включаючи гіпотензію, порушення зору та пріапізм (див. інструкції для медичного застосування інгібіторів ФДЕ5). Пацієнтів слід попередити щодо вказаних вище можливих побічних реакцій при сумісному застосуванні інгібіторів ФДЕ5 з Телзіром/ритонавіром (див. розділ «Особливості застосування»). Слід зауважити, що сумісне застосування Телзіру з низькою дозою ритонавіру та силденафілу, який застосовують для лікування легеневої артеріальної гіпертензії, протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).
--	---	--

ІНГАЛЯЦІЙНІ/НАЗАЛЬНІ СТЕРОЇДИ

Флутиказону пропіонат 50 мкг інTRANАЗАЛЬНО 4 рази на добу протягом 7 діб (Ритонавір 100 мг, капсули, 2 рази на добу протягом 7 діб)	Флутиказону пропіонат: ↑ Природні рівні кортизолу: ↓ 86 %. Ефекти високих рівнів системної експозиції флутиказону на рівні ритонавіру у плазмі крові невідомі. Більші ефекти можна очікувати при вдиханні флутиказону пропіонату. (інгібіція CYP3A4 фосампренавіром та ритонавіром) Системний кортикостероїдний ефект, включаючи синдром Кушинга і пригнічення функції надниркових залоз, спостерігався у пацієнтів, які лікувалися ритонавіром і інгаляційним або інTRANАЗАЛЬНИМ флутиказоном пропіонатом.	Сумісне застосування не рекомендоване, окрім випадків, коли потенційна користь лікування не буде перевищувати ризик системних ефектів кортикостероїдів (див. розділ «Особливості застосування»). Слід звернути увагу на необхідність зниження дози глюкокортикостероїду та ретельного нагляду за місцевими та системними ефектами, або переходу на глюкокортикостероїд, який не належить до субстратів для CYP3A4 (наприклад беклометазон). У разі відміни глюкокортикостероїдів прогресивне зниження дози слід здійснювати протягом тривалого часу (див. розділ «Особливості застосування»).
--	--	---

АНТАГОНІСТИ АЛЬФА 1-АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ

Альфузозин	Ризик підвищених концентрацій альфузозину, що може привести до гіпотензії.	Сумісне застосування Телзіру/ритонавіру з альфузозином протипоказане
------------	--	--

	Механізмом взаємодії є інгібіція СYP3A4 фосампренавіром/ритонавіром.	(див. розділ «Протипоказання»)
РОСЛИННІ ПРЕПАРАТИ		
Трава звіробою (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ампренавір: очікується ↓ (інгібіція СYP3A4 травою звіробою)	Рослинні препарати, що містять траву звіробою, не слід застосовувати з Телзіром (див. розділ «Протипоказання»). Якщо пацієнт вже знаходиться на лікуванні травою звіробою, слід проводити нагляд за рівнями ампренавіру, ритонавіру та РНК ВІЛ та припинити застосування звіробою. Рівні ампренавіру та ритонавіру можуть підвищуватись при відміні звіробою. Стимулюючий ефект може зберігатися протягом щонайменше 2 тижнів після припинення лікування звіробоєм.
ІНГІБІТОРИ ГМГ-КОА-РЕДУКТАЗИ		
Ловастатин Симвастатин Дослідження взаємодії не проводилися.	Ловастатин: очікується ↑ Симвастатин: очікується ↑ (інгібіція СYP3A4 фосампренавіром та ритонавіром)	Протипоказане (див. розділ «Протипоказання») Підвищені концентрації інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази можуть спричинити міопатію, включаючи рабдоміоліз. Рекомендується застосовувати правастатин або флувастиatin, оскільки їх метаболізм не залежить від СYP 3A4, тому взаємодія з інгібіторами протеази не очікується.
Аторвастатин 10 мг 1 раз на добу протягом 4 діб	Аторвастатин: $C_{max} \uparrow 184\%$ $AUC \uparrow 153\%$ $C_{min} \uparrow 73\%$ Ампренавір: $C_{max} \leftrightarrow$ $AUC \leftrightarrow$ $C_{min} \leftrightarrow$ (інгібіція СYP3A4 фосампренавіром та ритонавіром)	Слід застосовувати дозу аторвастатину, що не перевищує 20 мг/добу, та ретельно наглядати за проявами токсичності аторвастатину. Метаболізм правастатину і флувастиatinу не залежить від СYP3A4, і взаємодія з інгібіторами протеази не очікується. Якщо пацієнтам показано лікування інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, рекомендовано застосування правастатину і флувастиatinу (див. розділ «Особливості застосування»).

ІМУНОСУПРЕСАНТИ		
Циклоспорин Рапаміцин Такролімус Дослідження взаємодії не проводилися.	Циклоспорин: очікується ↑ Рапаміцин: очікується ↑ Такролімус: очікується ↑ (інгібіція CYP3A4 фосампренавіром та ритонавіром)	Рекомендований частіший контроль за терапевтичними концентраціями імуносупресантів до їх стабілізації (див. розділ «Особливості застосування»).
БЕНЗОДІАЗЕПІНИ		
Мідазолам Дослідження взаємодії не проводилися.	Мідазолам: очікується ↑ (3-4 кратне для мідазоламу при парентеральному введенні) На основі даних з іншими інгібіторами, очікується, що концентрації протеаз у плазмі крові будуть значно вище при пероральному застосуванні мідазоламу. (інгібіція CYP3A4 фосампренавіром та ритонавіром)	Телзір/ритонавір не слід застосовувати з пероральним мідазоламом (див. розділ «Протипоказання»), тоді як потрібна обережність у разі сумісного застосування Телзіру/ритонавіру та парентерального мідазоламу. Якщо Телзір/ритонавір застосовують з парентеральним мідазоламом, це слід робити у відділенні інтенсивної терапії або відповідних відділеннях, які забезпечують ретельний клінічний нагляд та відповідне медичне лікування у разі пригнічення дихання та/або тривалої седації.
ТРИЦИКЛІЧНІ АНТИДЕПРЕСАНТИ		
Дезіпрамін Нортріптилін Дослідження взаємодії не проводилися.	Трициклічні антидепресанти: ↑ очікується (слабка інгібіція CYP2D6 ритонавіром)	Рекомендований уважний нагляд за терапевтичними та побічними діями трициклічних антидепресантів (див. розділ «Особливості застосування»).
ОПОЇДНІ ПРЕПАРАТИ		
Метадон ≤ 200 мг 1 раз на добу	(R-) метадон: $C_{max} \downarrow 21\%$. (R-) метадон: $AUC \downarrow 18\%$ (фосампренавір/ритонавір індукують цитохром P450)	Не очікується клінічно суттєвого зниження концентрації (R-) метадону (активного енантіомера). Як запобіжний захід слід контролювати пацієнтів щодо можливої появи синдрому відміни.
ПЕРОРАЛЬНІ АНТИКОАГУЛЯНТИ		
Варфарин Інші пероральні антикоагулянти Дослідження взаємодії не проводилися.	Можливе ↓ або ↑ антитромботичної дії. (індукція та/або інгібування CYP2C9 ритонавіром)	Рекомендується проводити посиленій моніторинг міжнародного нормалізованого співвідношення (див. розділ «Особливості застосування»).
ПЕРОРАЛЬНІ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Етинілестрадіол (Бревінор) 0,035 мг/норетистерон 0,5 мг 1 раз на добу	Етинілестрадіол: $C_{max} \downarrow 28\%$ $AUC \downarrow 37\%$	Жінкам репродуктивного віку що здатні завагітніти, рекомендується застосовувати

	<p>Норетистерон: $C_{\max} \downarrow 38\%$ $AUC \downarrow 34\%$ $C_{\min} \downarrow 26\%$</p> <p>(Фосампренавір/ритонавір індукують CYP3A4)</p> <p>Ампренавір: $C_{\max} \leftrightarrow^*$ Ампренавір: $AUC \leftrightarrow^*$ Ампренавір: $C_{\min} \leftrightarrow^*$ * в порівнянні з історичними даними</p> <p>Ритонавір: $C_{\max} \uparrow 63\%^*$ Ритонавір: $AUC \uparrow 45\%^*$ * в порівнянні з історичними даними</p> <p>У деяких суб'єктів спостерігалося клінічно значуше підвищення рівня печінкових трансаміназ.</p>	альтернативні негормональні методи контрацепції (див. розділ «Особливості застосування»).
--	--	---

СЕЛЕКТИВНІ ІНГІБІТОРИ ЗВОРОТНОГО ЗАХОПЛЕННЯ СЕРОТОНІНУ (СІЗЗС)

Пароксетин 20 мг 1 раз на добу	<p>Пароксетин: $C_{\max} \downarrow 51\%$ Пароксетин: $AUC \downarrow 55\%$</p> <p>Ампренавір: $C_{\max} \leftrightarrow^*$ Ампренавір: $AUC \leftrightarrow^*$ Ампренавір: $C_{\min} \leftrightarrow^*$ * в порівнянні з історичними даними</p> <p>Механізм не вивчений.</p>	Рекомендується титрувати дозу пароксетину згідно з даними клінічної оцінки відповіді організму (переносимість і ефективність) на лікування антидепресантами. У пацієнтів, які отримували стабільну дозу пароксетину та розпочали лікування Телзіром і ритонавіром, слід контролювати відповідь організму на введення антидепресантів.
-----------------------------------	--	---

Деякі взаємодії, що не зазначені у таблиці.

Делавірдин. Немає рекомендацій щодо вибору дози при сумісному застосуванні Телзіру/ритонавіру і делавірдину.

Бензодіазепіни. Може збільшуватися концентрація алпразоламу, хлоразепату, діазепаму і флуразепаму у плазмі крові, що призведе до посилення їх дії.

Блокатори кальцієвих каналів. Може збільшуватися концентрація амлодипіну, ділтіазему, фелодипіну, ізрадіпіну, нікардіпіну, ніфедіпіну, німодіпіну, нізолдіпіну і верапамілу у плазмі крові, що призведе до посилення їх дії і токсичності.

Дексаметазон. Може індукувати CYP3A4 і зменшувати концентрацію ампренавіру у плазмі крові.

Можуть виникати серйозні, у т.ч. життєво небезпечні, побічні реакції при одночасному застосуванні ампренавіру разом такими препаратами, як аміодарон, хінідин, лідокаїн (при системному застосуванні), трициклічні антидепресанти та варфарин. З метою зменшення ризику таких взаємодій рекомендується проведення моніторингу концентрації цих

препаратів (у разі застосування варфарину – контроль міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС).

Особливості застосування.

Пацієнтів слід попередити, що Телзір у комбінації з ритонавіром, як і будь-який інший антиретровірусний препарат, не виліковує ВІЛ і у них можуть розвинутися опортуністичні інфекції та інші ускладнення ВІЛ-інфекції. Пацієнтам слід пояснити, що сучасна антиретровірусна терапія, включаючи Телзір/ритонавір-комбінацію, не забезпечує попередження передачі ВІЛ іншим особам статевим шляхом або при контакті з кров'ю. Тому необхідно продовжувати застосування адекватних заходів безпеки.

Телзір містить сульфонамідний компонент. Потенційна перехресна чутливість між сульфонамідами і Телзіром невідома. За даними базових клінічних досліджень, збільшення ризику висипань у хворих з алергією на сульфонаміди, які отримували Телзір, порівняно з групою хворих, які лікувалися Телзіром, але не мали алергії на сульфонаміди в анамнезі, не було. Однак Телзір/ритонавір слід застосовувати з обережністю хворим з відомою алергією на сульфонаміди.

Одночасне застосування Телзіру 700 мг 2 рази на добу та ритонавіру в дозуванні понад 100 мг 2 рази на добу клінічно не вивчалося. Застосування Телзіру з ритонавіром у більших, ніж затвердженні, дозах призводить до збільшення рівня трансаміназ у деяких хворих і не рекомендується для застосування.

Порушення функції печінки/нирок.

Головним шляхом метаболізму та виведення ампренавіру і ритонавіру є печінковий, тому Телзір/ритонавір слід з обережністю призначати хворим з легкою, помірною та тяжкою печінковою недостатністю та при цьому застосовувати знижені дози препаратів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Хворі на гепатит В або С або зі значним збільшенням рівня трансаміназ перед лікуванням мають підвищений ризик зростання рівня трансаміназ. Необхідні лабораторні аналізи слід проводити як перед початком терапії, так і періодично під час проведення лікування. Хворі на хронічний гепатит В чи С, які отримують комбіновану антиретровірусну терапію, мають підвищений ризик тяжких і потенційно летальних побічних реакцій з боку печінки. При необхідності призначення супутньої антивірусної терапії для лікування гепатиту В чи С слід звернутися також до інструкцій для медичного застосування цих лікарських засобів.

У пацієнтів, які мали дисфункції печінки до початку лікування, включаючи хронічні гепатити в активній формі, під час проведення комбінованої антиретровірусної терапії відзначається підвищена частота порушень функцій печінки, і за станом їхнього здоров'я необхідно спостерігати відповідно до стандартів клінічної практики. За умови появи ознак погіршення функції печінки у таких пацієнтів слід розглянути можливість призупинення або повного припинення лікування.

Оскільки нирковий кліренс ампренавіру і ритонавіру є дуже незначним, у хворих із нирковою недостатністю не очікується збільшення рівня концентрації препарату у плазмі крові. Ампренавір і ритонавір мають високий рівень зв'язування з білками крові, тому малоймовірно, що гемодіаліз або перitoneальний діаліз може ефективно видалити їх з організму.

Лікарські засоби – взаємодії.

Ампренавір і ритонавір є інгібіторами ферменту CYP3A4 цитохрому P450. Отже, Телзір у комбінації з ритонавіром може збільшувати рівень у плазмі крові препаратів з вузьким терапевтичним індексом, які є субстратами цитохрому CYP3A4, тому не рекомендується їх сумісне застосування. Існує ще ряд препаратів, які є індукторами, інгібіторами або субстратами CYP3A4, що можуть спричиняти серйозні та/або життєво небезпечні лікарські взаємодії, тому з обережністю Телзір у комбінації з ритонавіром слід призначати разом з цими препаратами (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Не рекомендується сумісне застосування Телзіру і ритонавіру з галофантрином, оскільки збільшується концентрація галофантрину, що потенційно збільшує ризик виникнення такого серйозного ефекту, як серцеві аритмії. Також не рекомендується сумісне застосування Телзіру і ритонавіру з лідокаїном (системно), оскільки збільшується концентрація лідокаїну та можливе виникнення серйозних реакцій (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Препарати прямої дії проти віrusу гепатиту С (ППД ВГС).

При сумісному застосуванні ППД ВГС, що метаболізуються CYP3A4 чи є індукторами/інгібіторами CYP3A4, з фосампренавіром/ритонавіром очікуються зміни концентрації лікарських засобів внаслідок пригнічення або індукції активності CYP3A4 ферменту. Вказані взаємодії можуть привести до:

- клінічно суттєвих побічних реакцій внаслідок більших експозицій фосампренавіру/ритонавіру або лікарських засобів, які застосовують сумісно;
- втрати терапевтичного ефекту фосампренавіру/ритонавіру чи лікарських засобів, які застосовують сумісно, а також можливого розвитку резистентності.

Виходячи з вищепередованого, сумісне застосування фосампренавіру/ритонавіру з ППД ВГС, які метаболізуються CYP3A4 чи є індукторами/інгібіторами CYP3A4 (наприклад телапревір, боцепревір, симепревір, парітапревір), не рекомендується через можливу взаємодію. У разі сумісного застосування ППД ВГС для лікування гепатиту С слід звернутися до інструкції для медичного застосування відповідних лікарських засобів.

Метаболізм інгібіторів гідрокси-3-метилглютарила-коензиму А (ГМГ-КоА)-редуктази ловастатину і симвастатину великою мірою залежить від CYP3A4, тому сумісне застосування Телзіру і ритонавіру з ловастатином або симвастатином не рекомендується з огляду на збільшений ризик виникнення міопатії, включаючи рабдоміоліз. Також з обережністю Телзір і ритонавір призначають разом з аторвастиatinом, який метаболізується CYP3A4. У цьому разі слід зменшувати дозу аторвастиatinу. Якщо показано лікування інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, рекомендується застосовувати правастатин або флувастиatin.

Сумісне застосування Телзіру з ритонавіром і флутиказону пропіонатом або з іншими глукокортикоїдами, що метаболізуються за допомогою CYP3A4, не рекомендується, якщо тільки потенційна користь від лікування не буде перевищувати ризик системного кортикостероїдного ефекту, включаючи синдром Кушинга і пригнічення функції надниркових залоз (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Оскільки ампренавір і ритонавір є інгібіторами ізоферменту CYP3A4, що бере активну участь у метаболізмі препаратору, та у зв'язку зі збільшеним рівнем бепридилу у плазмі крові збільшується ризик розвитку життєво небезпечних аритмій. Тому Телзір з обережністю застосовують разом із бепридилом.

Серйозна та/або життєво небезпечна взаємодія може виникнути між ампренавіром і аміодароном, трициклічними антидепресантами, хінідином і варфарином. Рекомендується контроль концентрації (варфарин – міжнародне нормалізоване співвідношення) цих препаратів, для мінімізації ризику потенційних проблем з безпеки при сумісному застосуванні цих препаратів.

Інгібітори фосфодіестерази-5 (ФДЕ5), що застосовуються для лікування еректильної дисфункції.

Передбачається, що одночасне застосування Телзіру з низькими дозами ритонавіру та інгібіторів ФДЕ5 значно підвищує їх концентрацію та може спричинити такі небажані побічні реакції, асоційовані з інгібіторами ФДЕ5, як артеріальна гіпотензія, непритомність, розлади зору та пріапізм (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Одночасне застосування Телзіру разом з низькими дозами ритонавіру із силденафілом, що призначений для лікування легеневої артеріальної гіпертензії, протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Сумісне застосування ампренавіру з рифабутином збільшує на 200 % концентрацію рифабутину у плазмі крові. Якщо застосовується одночасно ще ритонавір, концентрація рифабутину збільшується ще більше, тому зменшення дози рифабутину не менше ніж на 75 % рекомендується при його сумісному застосуванні з Телзіром і ритонавіром. Пацієнт потребує клінічного спостереження, оскільки може виникнути необхідність подальшого зменшення дози (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Не рекомендується сумісне застосування комбінації Телзіру/ритонавіру і препаратів, що містять *Hypericum perforatum* (звіробій). Фармакокінетичне дослідження з індивідуалом показало, що *Hypericum perforatum* (звіробій) може зменшувати концентрацію ампренавіру та/або ритонавіру у разі сумісного застосування (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

З огляду на можливе збільшення ризику зростання рівня печінкових трансаміназ та зміну гормонального рівня при сумісному застосуванні Телзіру, ритонавіру та пероральних контрацептивів рекомендується застосовувати альтернативний негормональний метод контрацепції жінкам репродуктивного віку (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Наявних даних щодо сумісного застосування Телзіру та ритонавіру з естрогенами та/або прогестогенами, що застосовуються як гормональна замісна терапія, немає. Ефективність та безпека застосування такої терапії з Телзіром та ритонавіром не встановлені.

Протисудомні лікарські засоби (карбамазепін, фенобарбітал) слід застосовувати з обережністю. У пацієнтів, які одночасно приймають ці препарати, можливе зменшення ефективності Телзіру у зв'язку зі зниженням концентрації ампренавіру в плазмі (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

При одночасному застосуванні Телзіру та імуносупресантів (циклоспорину, такролімусу, рапаміцину) рекомендується відстежувати терапевтичну концентрацію останніх (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

При одночасному застосуванні Телзіру та трициклічних антидепресантів (наприклад дезіпраміну та нортріптиліну) рекомендується відстежувати терапевтичну концентрацію останніх (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Ритонавір, що є інгібітором CYP3A4, також гальмує CYP2D6 і є індуктором CYP1A2, CYP2C9 і глукuronілтрансферази. Телзір у комбінації з ритонавіром не слід призначати разом із препаратами, метаболізм яких великою мірою залежить від CYP2D6 і відносно яких збільшений рівень концентрації у плазмі крові асоціюється з серйозними та/або життєво небезпечними результатами (флекайнід і пропафенон) (див. розділ «Протипоказання»). Перед початком визначення дозового режиму Телзіру та ритонавіру слід ознайомитися з детальною інформацією щодо застосування ритонавіру.

Висипання/шкірні реакції.

Більшість пацієнтів із легкими або помірними висипаннями можуть продовжувати лікування Телзіром. Відповідні антигістамінні засоби (наприклад цетиризину дигідрохлорид) можуть зменшити свербіж і прискорити зникнення висипань. Тяжкі, у т.ч. життєво небезпечні, шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона, спостерігалися рідко, у менш ніж 1 % пацієнтів, включених до клінічних досліджень. У разі появи тяжких висипань або якщо висипання легкої або помірної інтенсивності супроводжується системними проявами або симптомами з боку слизових оболонок, терапію Телзіром слід відмінити (див. розділ «Побічні реакції»).

Хворі на гемофілію.

Повідомлялося про збільшення випадків кровотеч, включаючи спонтанні шкірні гематоми та гемартрози, у хворих на гемофілію А і В, які лікувалися інгібіторами протеази. Деякі хворі додатково отримували лікування фактором VIII. Більш ніж у половини відзначених випадків лікування інгібіторами протеази було продовжено або поновлено після



припинення лікування. Припускається наявність причинного взаємозв'язку, хоча механізм дії його не вивчений. Тому хворих на гемофілію слід проінформувати про можливість посилення у них кровотечі.

Гіперглікемія.

У пацієнтів, які лікуються антиретровірусними препаратами, включаючи інгібітори протеази, можливе виникнення цукрового діабету, гіперглікемії або загострення вже існуючого цукрового діабету. Деякі хворі для лікування цих ускладнень потребували призначення або коригування дози інсулулу або пероральних гіпоглікемічних препаратів. У деяких пацієнтів гіперглікемія мала тяжкий перебіг з виникненням діабетичного кетоацидозу. Причинний взаємозв'язок між застосуванням інгібіторів протеази і виникненням цих ускладнень не встановлений. Визначати рівень цукру в крові необхідно до початку прийому Телзіру та періодично повторювати аналіз протягом лікування.

Перерозподіл жирових відкладень (ліподистрофія).

Комбінована антиретровірусна терапія, включаючи застосування ПП, пов'язана з перерозподілом/акумуляцією жирових відкладень (ліподистрофією) у хворих на ВІЛ. Наслідки цього явища в майбутньому невідомі. Відомості про механізм його виникнення неповні. Була висунута гіпотеза про взаємозв'язок ліпоматозу, інгібіторів протеази, ліпоатрофії та нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази. Підвищений ризик ліподистрофії пов'язують з індивідуальними факторами, такими як літній вік, та іншими факторами, що стосуються лікарського засобу, наприклад з подовженим періодом проведення антиретровірусної терапії та з асоційованими з цим розладами метаболізму. Медичний огляд хворого повинен включати оцінку фізичних ознак перерозподілу жирової тканини.

Збільшення рівня ліпідів.

Лікування Телзіром разом з ритонавіром спричиняє збільшення концентрації тригліцидів та холестерину. Перед початком застосування Телзіру та періодично під час терапії слід визначати рівні тригліцидів та холестерину (див. розділ «Побічні реакції»). У разі порушення рівня ліпідів проводиться відповідна клінічно обґрунтована його корекція.

Синдром імунного відновлення.

У ВІЛ-інфікованих хворих із тяжким імунодефіцитом на початку комбінованої антиретровірусної терапії (КАРТ) може виникнути реакція запалення на асимптоматичну або резидуальну опортуністичну інфекцію та спричинити тяжкий клінічний стан або загострення симптомів. Зазвичай такі реакції виникають під час перших тижнів або місяців проведення КАРТ. Відповідними прикладами цього є ретиніт, спричинений цитомегаловірусом, генералізовані або фокальні інфекції, спричинені мікобактеріями та *Pneumocystis jiroveci* (*P. Carinii*) *pneumonia*. Будь-які запальні явища необхідно без затримки дослідити та розпочати їх лікування у разі необхідності. У становленні імунного відновлення також повідомлялось про виникнення аутоімунних порушень (таких як хвороба Грейвса, поліоміозит та синдром Гійена-Барре), хоча їх початок є більш варіабельним та може виникати через багато місяців після початку лікування та інколи мати нетипову картину.

Остеонекроз.

Випадки остеонекрозу зафіковані переважно у пацієнтів з прогресуючою ВІЛ-інфекцією та/або довготривалим проведением КАРТ, хоча етіологія цього явища вважається багатофакторною (включаючи застосування кортикостероїдів, вживання алкоголю, тяжку імуносупресію, високий індекс маси тіла). У разі появи болю в суглобах, скрутості суглобів чи ускладнення рухів пацієнтам слід рекомендувати звернутися за медичною допомогою.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Клінічний досвід застосування фосампренавіру, вагітним жінкам, відсутній. У дослідженнях на тваринах, де системні плазмові концентрації (AUC) ампренавіру були нижчими, ніж терапевтичні концентрації у пацієнтів, які отримують Телзір, спостерігали деякі явища фетотоксичності. Потенційна фетотоксичність Телзіру повністю не вивчена, оскільки в дослідженнях репродуктивної токсичності застосовували низьку експозицію препарату.

Телзір у період вагітності застосовують лише тоді, коли потенційна користь для жінки від застосування препарату переважає можливий ризик для плода.

Період годування груддю.

Враховуючи можливість передачі ВІЛ з грудним молоком, ВІЛ-інфікованим матерям годувати груддю протипоказано.

Очікується, що ампренавір може виділятися з грудним молоком, що підтверджено даними досліджень на тваринах, хоча не підтверджено в дослідженнях за участю людини.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досліджень щодо вивчення впливу препарату на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами не проводилося.

Спосіб застосування та дози.

Телзір слід призначати тільки разом з низькими дозами ритонавіру, який покращує фармакокінетику ампренавіру, або в комбінації з іншими антиретровірусними лікарськими засобами. Перед початком лікування Телзіром необхідно обов'язково прочитати інструкцію з медичного застосування лікарського засобу на основі ритонавіру. Лікування повинен розпочинати лікар, який має досвід лікування ВІЛ-інфікованих хворих.

Фосампренавір є неактивною лікарською формою ампренавіру, і його не можна призначати одночасно з іншими препаратами, що містять ампренавір.

Усіх пацієнтів потрібно попередити про необхідність неухильного дотримання всіх рекомендацій лікаря стосовно режиму терапії.

Застосування Телзіру 1 раз на добу разом з ритонавіром не рекомендується для лікування хворих, які вже лікувалися інгібіторами протеаз.

Не слід перевищувати рекомендовані дози Телзіру з ритонавіром, що наведені нижче (див. розділ «Особливості застосування»). Рекомендовані дози Телзіру з ритонавіром наведено нижче.

Усі зазначені режими лікування передбачають комбіноване застосування з іншими антиретровірусними препаратами.

Препарат також випускається у формі таблеток.

Препарат застосовують перорально. Перед застосуванням ретельно збовтати протягом 20 секунд.

Дорослі (хворі, які отримують лікування вперше та хворі, які вже лікувалися інгібіторами протеаз)

Для лікування дорослих пацієнтів суспензією слід приймати без їжі та натице. Див. таблицю 2 щодо рекомендацій дозування у дорослих.

Діти, віком від 6 років

Препарат у формі супензії оральної рекомендується для більш точного дозування при застосуванні препарату дітям, коли доза розраховується на основі маси тіла дитини.

Для лікування дітей суспензією слід приймати разом з їжею для запобігання зміни смаку і допомоги та дотриманню режиму застосування. При блюванні, що трапилось у проміжок часу не більше 30 хвилин після застосування супензії, приймання супензії слід

повторити. Див. таблицю 2 щодо рекомендацій дозування у дорослих. Немає рекомендацій щодо доз при застосуванні дітям, з масою тіла менше 25 кг.

Таблиця 2.

Рекомендовані дози* для дорослих та дітей.

Вік	Маса тіла	Доза Телзіру (2 рази на добу)	Доза ритонавіру (2 рази на добу)
Дорослі (≥18 років)		Таблетки або суспензія оральна 700 мг (1 таблетка або 14 мл суспензії) Суспензію оральну слід приймати без їжі	Капсули або розчин 100 мг
Діти (6-17 років)	>39 кг	Таблетки або суспензія оральна 700 мг (1 таблетка або 14 мл суспензії) Суспензію оральну слід приймати разом з їжею	Капсули або розчин 100 мг
	33-38 кг	Суспензія оральна 18 кг/кг (0,36 мг/кг); максимум 700 мг або 14 мл Суспензію оральну слід приймати разом з їжею	Капсули або розчин 100 мг
	25-32 кг	Суспензія оральна 18 кг/кг (0,36 мл/кг) Суспензію оральну слід приймати разом з їжею	Розчин 3 мг/кг
	<25 кг	Немає рекомендацій щодо дозування	
Діти (<6 років)		Не рекомендується	

*Максимальні дози не перевищують рекомендовані дози для лікування дорослих пацієнтів. Дози таблеток, рекомендовані для дорослих у режимі Телзір з ритонавіром 2 рази на добу, можна застосовувати для лікування дітей, якщо їх маса тіла становить не менше 39 кг і вони можуть ковтати цілі таблетки. Ритонавір, капсули, у дозі 100 мг можна застосовувати для лікування дітей разом з пероральним розчином Телзіру, якщо маса тіла дитини становить принаймні 33 кг, і вона здатна проковтнути цілу капсулу.

Пацієнти літнього віку (віком більше 65 років)

Фармакокінетика Телзіру у цієї групи пацієнтів не вивчалась (див. підрозділ «Фармакокінетика»), тому рекомендацій щодо дозування препарату цій віковій групі немає.

Порушення функцій нирок

Немає потреби у коригуванні дози пацієнтам з порушенням функцій нирок.

Порушення функцій печінки

Для лікування дорослих пацієнтів з легким ступенем порушення функції печінки (індекс Чайлда-П'ю 5-6) рекомендована доза складає 700 мг фосампренавіру 2 рази на добу в комбінації зі 100 мг ритонавіру один раз на добу.

Для лікування дорослих пацієнтів з середнім ступенем порушення функції печінки (індекс Чайлда-П'ю 7-9) рекомендована доза складає 450 мг фосампренавіру 2 рази на добу в комбінації зі 100 мг ритонавіру один раз на добу. Ці скориговані дози отримані шляхом екстраполяції та не вивчалися в клінічних дослідженнях (див. підрозділ «Фармакокінетика»). Такі дози фосампренавіру неможливо отримати, застосовуючи

таблетовану лікарську форму, тому пацієнтам необхідно призначати фосампренавір у формі пероральної сусpenзії.

Дорослим пацієнтам з тяжким ступенем порушення функції печінки (індекс Чайлда-П'ю 10-15) фосампренавір слід застосовувати з обережністю та призначати знижену дозу фосампренавіру – 300 мг 2 рази на добу – в комбінації з ритонавіром 100 мг **один** раз на добу. Таку дозу фосампренавіру неможливо отримати, застосовуючи таблетовану лікарську форму, тому пацієнтам необхідно призначати фосампренавір у формі сусpenзії оральної.

Загалом, навіть за умови коригування доз препаратів для дорослих пацієнтів з порушенням функції печінки, у деяких хворих можливе зниження або підвищення очікуваної плазмової концентрації ампренавіру та/або ритонавіру, що пов'язано з високою міжіндивідуальною варіабельністю (див. розділ «Фармакокінетика»). Тому перед початком та періодично під час лікування слід проводити відповідне лабораторне визначення функціональних печінкових тестів (див. розділ «Особливості застосування»). Рекомендації щодо дозування препарату для лікування дітей та підлітків з печінковою недостатністю відсутні, оскільки дослідження в цій віковій групі пацієнтів не проводилися.

Діти.

Препарати на основі фосампренавіру не застосовують для лікування дітей віком до 6 років. Безпека та ефективність застосування фосампренавіру у комбінації з ритонавіром у цій віковій категорії не встановлені.

Передозування.

Антидот Телзіру невідомий. Невідомо, чи може бути ампренавір видалений з організму за допомогою перitoneального діалізу або гемодіалізу (див. розділ «Особливості застосування»). У разі передозування пацієнтам слід знаходитися під ретельним медичним наглядом для виявлення ознак токсичності (див. розділ «Побічні реакції») та проведення стандартної підтримуючої терапії за необхідності.

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки.

Профіль побічних реакцій був однаковим у всіх відповідних клінічних дослідженнях за участю дорослих пацієнтів: тих, що раніше не отримували антиретровірусну терапію (APV30002, ESS100732), та тих, що вже приймали інгібтори протеази (в дозуванні 2 рази на добу, APV30003). Висновки базуються на даних 864 пацієнтів, які отримували комбінацію фосампренавіру/ритонавіру в рамках цих трьох досліджень.

Під час лікування комбінацією фосампренавіру/ритонавіру найчастішими ($u > 5\%$ дорослих пацієнтів) побічними реакціями були розлади з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, діарея, біль у животі та блювання) та головний біль. Більшість побічних реакцій, пов'язаних з лікуванням Телзіром/ритонавіром, були легкої або помірної тяжкості, виникали на початку лікування й рідко обмежували лікування. Для багатьох із цих реакцій залишається нез'ясованим, чи спричинені вони застосуванням комбінації Телзіру/ритонавіру чи супутніх препаратів для лікування ВІЛ чи вони є наслідком самої хвороби. Також були зафіксовані більш серйозні побічні реакції, такі як тяжкі шкірні висипання та підвищення рівня печінкових трансаміназ (див. підрозділ «Опис окремих побічних реакцій»).

Сумарний перелік побічних реакцій (у вигляді таблиці).

Побічні реакції перелічені за системно-органними класами MedDRA та абсолютною частотою виникнення. Частота визначається за такою шкалою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$) або частота невідома.

Категорії частоти для перелічених нижче реакцій ґрунтуються на даних клінічних досліджень та досвіду післяреєстраційного застосування препаратів.

Більшість перелічених побічних ефектів були зафіксовані під час проведення трьох великих клінічних досліджень за участю дорослих пацієнтів, де небажані реакції щонайменше помірного ступеня тяжкості (II ступеня і вище) виникали мінімум у 1 % пацієнтів і лікарі-дослідники повідомляли про них як про явища, пов'язані із застосуванням досліджуваних лікарських засобів.

Таблиця 2.

Система організму	Побічні ефекти	Частота
З боку нервової системи	Головний біль, запаморочення, парестезія у порожнині рота	Часто
З боку травного тракту	Діарея Рідкі випорожнення, нудота, блювання, біль у животі, метеоризм	Дуже часто Часто
З боку серцево-судинної системи	Інфаркт міокарда	Нечасто
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Синдром Стівенса-Джонсона Ангіоедема Висипання (див. нижче «Висипання/шкірні реакції»)	Рідко Нечасто Часто
Загальні розлади	Підвищена втомлюваність	Часто
З боку сечовидільної системи	Конкременти у нирках	Нечасто
Результати лабораторних досліджень	Підвищення рівня холестерину в крові Підвищення рівня тригліцеридів в крові Підвищення рівня аланінамінотрансферази Підвищення рівня аспартатамінотрансферази Підвищення рівня ліпази	Дуже часто Часто Часто Часто Часто

В клінічному дослідженні за участю пацієнтів, що раніше не отримували антиретровірусну терапію (APV30002) та отримували лікування фосампренавіром/ритонавіром з абакавіром та ламівудином одночасно, часто повідомляли про гіперчутливість на лікарські засоби. Всі повідомлені випадки були оцінені як можливо пов'язані з абакавіром. У разі гіперчутливості на лікарські засоби застосування абакавіру припинили та замінили на лікування альтернативним антиретровірусним препаратом. Через ці реакції декілька пацієнтів було виведено з дослідження.

Опис окремих побічних ефектів.

Висипання/шкірні реакції.

Під час лікування можуть виникати еритематозні або макулопапульозні шкірні висипання з наявністю або відсутністю свербежу. Зазвичай такі висипання минають без лікування та не потребують припинення терапії комбінацією фосампренавіром/ритонавіром.

Рідко спостерігаються тяжкі чи загрозливі для життя висипання, включаючи синдром Стівенса-Джонсона. У разі появи тяжких висипань або якщо висипання легкої або помірної інтенсивності супроводжуються системними проявами чи симптомами з боку слизових оболонок, терапію комбінацією фосампренавіру з ритонавіром слід повністю припинити (див. розділ «Особливості застосування»).

Відхилення у показниках лабораторних досліджень.

Клінічно значущі відхилення у показниках лабораторних досліджень (3 або 4 ступеня), які потенційно пов'язували з лікуванням комбінацією фосампренавіру/ритонавіру та, які спостерігалися у 1 % або більше дорослих пацієнтів, включали збільшення рівнів АЛТ (часті), АСТ (часті), сироваткової ліпази (часті) та тригліциридів (часті).

Ліподистрофія.

Комбіноване лікування антиретровірусними препаратами у ВІЛ-інфікованих пацієнтів спричинювало перерозподіл жирівих відкладень (ліподистрофію), включаючи зменшення периферичних і підшкірних жирівих відкладень на обличчі, збільшення інтраабдомінальних та вісцеральних відкладень, гіпертрофію молочних залоз і накопичення жиру у ретроцервікальній ділянці (горб буйвола) (див. розділ «Особливості застосування»).

Порушення метаболізму.

Комбіноване лікування антиретровірусними препаратами викликало такі метаболічні розлади, як гіпертригліцидемія, гіперхолестеринемія, резистентність до інсуліну, гіперглікемія та гіперлактатемія (див. розділ «Особливості застосування»).

Гіперглікемія.

У пацієнтів, які отримують антиретровірусні інгібітори протеаз спостерігався розвиток цукрового діабету, гіперглікемії або загострення вже існуючого діабету (див. розділ «Особливості застосування»).

Рабдоміоліз.

Під час застосування інгібіторів протеаз у пацієнтів зафіковано збільшення креатинінфосфокінази, міалгію, міозит і дуже рідко – рабдоміоліз, але більш специфічними ці випадки були для комбінованої терапії з нуклеозидними аналогами.

Синдром імунного відновлення.

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів із тяжким імунодефіцитом на початку комбінованої антиретровірусної терапії (КАРТ) може виникнути реакція запалення на асимптоматичну або резидуальну опортуністичну інфекцію. Також під час розвитку імунного відновлення повідомлялось про виникнення аутоімунних порушень (таких як хвороба Грейвса). Втім, їх початок є більш варіабельним, хвороба може виникати через багато місяців після початку лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

Остеонекроз.

Випадки остеонекрозу переважно спостерігалися у пацієнтів із загальновідомими факторами ризику, прогресуючим ВІЛ-захворюванням чи довготривалим проведением КАРТ. Частота цього явища невідома (див. розділ «Особливості застосування»).

Загалом клінічно значущими лабораторними порушеннями (III або IV ступеня), що потенційно можуть виникати при лікуванні фосампренавіром у комбінації з ритонавіром і про виникнення яких повідомлялося у 2 % або більше пацієнтів, є збільшення рівня АЛТ, АСТ, сироваткової ліпази і тригліциридів.

Діти/інші групи пацієнтів.

Діти та підлітки.

Профіль побічних реакцій у дітей та підлітків базується на інтегрованих даних з безпеки застосування препарату, що були отримані під час двох досліджень (APV29005, дані 24 тижнів, та APV20003, дані 168 тижнів [фінальні дані]), де 158 ВІЛ-1-інфікованих суб'єктів віком від 2 до 18 років отримували фосампренавір з ритонавіром на фоні терапії нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази. 79 % суб'єктів отримували лікування протягом більше 48 тижнів.

Загальний профіль безпеки у цих 158 дітей та підлітків був подібним до аналогічного профілю у дорослих пацієнтів. Серед дітей частіше спостерігали явище блювання. Частіше побічні реакції, пов'язані із застосуванням препарату, виникали під час дослідження APV20003 (57 %), де суб'єкти отримували фосампренавір/ритонавір 1 раз на

добу, порівняно з дослідженням APV29005 (33 %), де пацієнти отримували фосампренавір/ритонавір 2 рази на добу.

Під час аналізу даних 48-тижневих досліджень APV29005 та APV20002 не встановлено нових проблем з безпеки застосування препаратів. Під час цих досліджень 54 суб'єкти віком від 4 тижнів до <2 років двічі на добу отримували фосампренавір/ритонавір на фоні терапії нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази, а 5 суб'єктів отримали лише одну дозу фосампренавіру в поєднанні з ритонавіром або без нього.

Хворі на гемофілію.

У хворих на гемофілію, які отримували антиретровірусні інгібітори протеази, повідомлялося про підвищення частоти випадків спонтанних кровотеч (див. розділ «Особливості застосування»).

Термін придатності. 2 роки.

Після першого відкриття флакона – 28 днів.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °C.

Зберігати у недоступному для дітей місці. Не заморожувати.

Упаковка. По 225 мл суспензії у флаконі з поліетилену високої щільності з кришечкою, що попереджає відкривання дітьми. По 1 флакону з дозуючим шприцем та адаптером для шприца у картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептром.

Виробник. ГлаксоСмітКляйн Інк., Канада/
GlaxoSmithKline Inc., Canada.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

ГлаксоСмітКляйн Інк., 7333 Micciccosa Road, Mississauga, Онтаріо, L5N 6L4, Канада/
GlaxoSmithKline Inc., 7333 Mississauga Road, Mississauga, Ontario, L5N 6L4, Canada.

Дата останнього перегляду.

Фауджес

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє