Телзир

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Суспензия для приема внутрь от белого до серовато-белого цвета, с характерным запахом винограда и мяты.

	1 мл
фосампренавир кальция	61 мг,
что соответствует содержанию фосампренавира	50 мг

Вспомогательные вещества: пропиленгликоль 10.2 мг, гипромеллоза 4000 cps 4.1 мг, сукралоза 3.1 мг, метилпарагидроксибензоат (E218) 1.5 мг, пропилпарагидроксибензоат (E216) 0.2 мг, полисорбат 80 1 мг, кальция хлорида дигидрат 0.5 мг, ароматизатор виноградный искусственный № 998 10.2 мг, ароматизатор мятный натуральный № 104 2 мг, вода очищенная до 1 мл.

225 мл - флаконы из полиэтилена высокой плотности (1) в комплекте с адаптером и дозирующим шприцем (на 10 мл) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Фосампренавир является неактивным предшественником ампренавира. В организме гидролизируется с образованием неорганического фосфата и фармакологически активного ампренавира. Ампренавир относится к непептидным конкурентным ингибиторам протеазы ВИЧ, предотвращающим расщепление полипептидных прекурсоров, необходимых для. репликации вируса.

Фосампренавир практически не обладает или не обладает противовирусной активностью, как доказано *in vitro.* Активный метаболит - ампренавир, является высокоэффективным избирательным ингибитором репликации ВИЧ-1 и ВИЧ-2. *In vitro* отмечается синергизм действия ампренавира при его сочетании с аналогами нуклеозидов (включая диданозин, зидовудин, абакавир) и ингибитора протеазы саквинавира. В комбинации с индинавиром, ритонавиром и нелфинавиром ампренавир оказывает аддитивное действие. При одновременном назначении ритонавира с Телзиром приблизительно в 2 раза увеличивается площадь под кривой "концентрация - время" (AUC) ампренавира, а концентрации в плазме крови в равновесном состоянии - в 4-6 раз по сравнению с этими же величинами после приема Телзира в качестве монотерапии.

Назначение Телзира в комбинации с ритонавиром в рекомендованных терапевтических дозах повышает концентрацию ампренавира в плазме по сравнению со средними величинами IC_{50} у пациентов, включая лиц никогда не получавших ингибиторы протеазы (среднее протеин-связывающее значение IC_{50} = 0.146 мкг/мл) и пациентов, многократно получавших ингибиторы протеазы (среднее протеин-связывающее значение IC_{50}= 0.90 мкг/мл).

Основная мутация I50V, связанная с резистентностью к ампренавиру, не наблюдается в естественных условиях. Перекрестная резистентность к другим ингибиторам протеазы у штаммов, резистентных к ампренавиру, выражена незначительно, что позволяет продолжать терапию ингибиторами протеазы. Другие мутации, связанные с резистентностью к ампренавиру (I54V и I84V), редко отмечаются при лечении ампренавиром.

Профиль резистентности к ампренавиру отличается от профиля резистентности к другим ингибиторам протеазы. В соответствии с данными in vitro, развитие резистентности к ампренавиру связано с мутацией в локусе I50V. Три альтернативных механизма развития резистентности показаны in vitro и в клинической практике Развитие резистентности к ампренавиру может включать либо мутации I50V или I54L/M или V321+I47V или, реже, I84V. Каждая из четырех генетических моделей развития резистентности может сопровождаться дополнительными вторичными мутациями, в частности M46I/L, приводит к об разованию вирусных частиц со сниженной чувствительностью к ампренавиру, некоторой перекрестной резистентностью к ритонавиру, но чувствительность индинавиру, саквинавиру и нелфинавиру сохраняется. Из 55 штаммов с мутациями, вызывающими резистентность к ингибиторам протеазы *in vivo, 55%* чувствительны к ампренавиру.

Развитие перекрестной резистентности между ампренавиром иингибиторами обратной транскриптазы представляется маловероятным, поскольку эти препараты действуют на разные ферменты ВИЧ. Телзир не следует рекомендовать в качестве монотерапии по причине быстрого появления резистентных вирусов.

Клиническая эффективность и безопасность

Сравнение клинической эффективности фосампренавира и нелфинавира (в комбинации с абакавиром и ламивудином, n=249), медиана концентрации в плазме РНК ВИЧ-1 уменьшалась на 3.13 для фосампренавира и 3.37 нелфинавира log_{10}копий/ мл на 48 неделе.

Показана сравнимая эффективность фосампренавира и нелфинавира. Процентное соотношение досрочного прекращения лечения из-за недостаточности антивирусного действия следующее: 27% в группе нелфинавира и 14% в группе фосампренавира.

Была продемонстрирована сходная клиническая эффективность комбинации фосампренавира и низких доз ритонавира (однократный прием) на фоне базовой терапии абакавиром и ламивудином у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, в сравнении с нелфинавиром (2 раза/сут) на фоне базовой терапии абакавиром. У 69% пациентов, получавших фосампренавир/ритонавир, концентрация РНК ВИЧ-1 в плазме крови составила менее 400 копий/мл на 48 неделе лечения в сравнении с 68% пациентов в группе нелфинавира. У большинства пациентов вирусная нагрузка снизилась до значений менее 50 копий/мл - 55% в группе фосампренавир/ритонавир и 53% в группе нелфинавира. Процентное соотношение досрочного прекращения лечения из-за недостаточности антивирусного действия следующее: 15% в группе нелфинавира и 4% в группе фосампренавира/ритонавира. В группе фосампренавира/ритонавира не было отмечено развития первичных или вторичных мутаций, включая связанных с резистентностью к ритонавиру или ампренавиру, в отличие от группы нелфинавира, частота первичных в вторичных мутаций в которой составила 56%.

Частота мутаций, связанных с развитием резистентности к базовой терапии абакавир/ламивудин крайне низкая 4/32 (13%) в группе фосампренавира/ритонавира и значительно более высокой, 31/54 (57%) в группе нелфинавира ($p<0.001$). Отсутствие развивающейся резистентности или перекрестной резистентности к другим ингибиторам протеазы на фоне режима фосампренавир/ритонавир показывает, что неудача терапии не оказывает влияния на ответ на сочетанную терапию ингибиторами протеазы.

Была показана сравнимая эффективность у пациентов, ранее получавших терапию ингибиторами протеаз (при неудаче терапии), на фоне базовой терапии двумя активными ингибиторами обратной транскриптазы с добавлением комбинации фосампренавира и низких доз ритонавира однократно (1400мг/200 мг) или двукратно (700 мг/100 мг) в сутки либо (400 мг/100 мг 2 раза/сут) фиксированной комбинации лопинавира/ритонавира режимов терапии. В обеих группах отмечена сходная степень супрессии вирусов, определявшейся как средняя площадь под кривой минус исходный уровень, (AAUCMB), для концентрации РНК ВИЧ-1 в плазме крови после 24 недель лечения, составившая в среднем, (log_{10}копия/мл) -1.48 однократный режим фосампренавир/ритонавир -1.50 двукратный режим фосампренавир/ритонавир и -1.66 лопинавир/ритонавир.

Фармакокинетика

Телзир после приема внутрь быстро и почти полностью гидролизуется до ампренавира и органического фосфата и всасывается через эпителий кишечника. Фармакокинетические свойства ампренавира после одновременного приема Телзира и ритонавира были оценены уздоровых взрослых субъектов и ВИЧ-инфицированных пациентов, при этом между этими двумя группами не было выявлено существенного различия.

Ритонавир ингибирует метаболизм ампренавира посредством ингибирования CYP3A4, что приводит к увеличению концентрации ампренавира в плазме крови.

Для детей и подростков суспензия для приема внутрь может приниматься во время еды.

Всасывание

При повторном многократном пероральном приеме Телзира в дозе 1400 мг 2 раза/сут ампренавир быстро всасывается. Максимальная концентрация (C_{max}) при достижении равновесного состояния составляет 4.82 (4.06-5.72) мкг/мл, время достижения максимальной концентрации - 1.3 (0.8-4.0) ч после приема. Среднее геометрическое значение минимальной концентрации составляет 0.35 (0.27-0.46) мкг/мл для равновесного состояния, площадь под кривой "концентрация-время" (AUC) 16.6 (13.8-19.6) ч х мкг/мл в интервале между приемами препарата. Значение AUC одинаково при приеме натощак любой из лекарственных форм Телзира, при этом величина C_{max} ампренавира в плазме на 14% выше после приема Телзира в форме суспензии для внутреннего применения, чем после приеме Телзира в таблетках.

Прием таблеток Телзира вместе с пищей, богатой жирами, не изменяет фармакокинетику ампренавира в плазме по сравнению с приемом препарата натощак.

Прием суспензии Телзира вместе с пищей, богатой жирами, уменьшает AUC на 28% и значение C_{max} на 46% по сравнению с приемом препарата натощак. Взрослым следует принимать суспензию Телзира натощак. Пациенты детского и подросткового возраста должны принимать суспензию Телзира во время еды, что предусмотрено режимом дозирования для данной популяции.

Абсолютная биодоступностъ Телзира у человека не установлена.

Распределение

Кажущийся V_d ампренавира после приема Телзира составляет приблизительно 430 литров (6 л/кг, исходя из массы тепа 70 кг). Большой V_d объясняется свободным проникновением ампренавира в ткани из системного кровотока. Ампренавир связывается с белками приблизительно на 90%. Он связывается с α_1 кислым гликопротеином (AAG) и альбумином, но обладает более высокой афинностью к AAG.

Метаболизм

Телзир в организме превращается в ампренавир, который метаболизируется преимущественно в печени с участием фермента CYP3A4, менее 1% ампренавира выводится почками в неизменном виде.

Выведение

После приема Телзира $T_{1/2}$ ампренавира составляет 7.7 ч. Выводится в виде метаболитов (около 75%) через кишечник и около 14% - почками.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Данные исследований фармакокинетики ампренавира у детей (старше 2 лет) и подростков не отличаются от таковых у взрослых.

Фармакокинетика Телзирау пациентов старше 65 лет не исследовалась. При назначении пожилым пациентам необходимо учитывать возможность нарушения функций печени, почек или сердца, сопутствующие заболевания, а также прием других лекарственных препаратов.

При нарушениях функции почек специальных исследований не проводилось. Поскольку малое количество ампренавира (менее 1% от терапевтической дозы) выводится в неизмененном виде почками, то влияние нарушений функции почек на выведение ампренавира должно быть минимальным.

Основным путем выведения ампренавира является кишечник. В настоящее время имеются лишь ограниченные данные относительно использования препарата у пациентов с нарушениями функции печени.

Проводилось сравнительное фармакокинетическое исследование ВИЧ–1–инфицированных взрослых с нарушениями функции печени легкой или средней степени, получающих Телзир с ритонавиром, и пациентов с нормальной функцией печени. У пациентов с нарушениями функции печени средней степени тяжести при назначении Телзира 700 мг и ритонавира 100 мг 1 раз/сут определялось снижение значения средней концентрации ампренавира в плазме на 24%, значения концентрации общего ампренавира – на 65%, а концентрации несвязанного ампренавира – приблизительно на 42% по сравнению со значениями у пациентов с нормальной функцией печени, получающих стандартную схему терапии: Телзир 700 мг и ритонавир 100 мг 2 раза/сут. Таким образом, при режиме дозирования Телзира, применяемом у пациентов с нарушениями функции печени средней степени, не достигаются сравнимые концентрации ампренавира в плазме крови, которые определяются при режиме дозирования Телзир/ритонавир 700 мг/100 мг 2 раза/сут у пациентов с нормальной функцией печени. Клиренс ампренавира также существенно снижен у пациентов с нарушениями функции печени в сравнении с пациентами с нормальной функцией печени. Может потребоваться адекватная коррекция режима дозирования Телзира у пациентов с нарушениями функции печени.

Показания к применению:

— инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), в составе комбинированной терапии с другими антиретровирусными средствами.

Относится к болезням:

- Инфекции

Противопоказания:

— известная повышенная чувствительность к фосампренавиру, ампренавиру, или любому другому компоненту

препарата;

— одновременное применение с препаратами, имеющими узкий терапевтический диапазон, субстратами цитохрома CYP3A4;

— одновременное, применение Телзира в комбинации с ритонавиром и препаратов, которые в большой степени зависят от метаболизма посредством CYP2D6, таких как флекаинид и пропафенон;

— одновременное применение Телзира с рифампицином.

С *осторожностью:* эффективность и безопасность у пациентов старше 65 лет не изучалась. Применение Телзира при беременности возможно, только если ожидаемая польза применения превышает возможный риск для матери и плода.

Молекула фосампренавира содержит сульфонамидную группу. Возможность перекрестной резистентности между лекарственными препаратами класса сульфонамидов и Телзиром не изучена. Телзир необходимо применять с осторожностью у пациентов с известной аллергией к сульфонамидным препаратам.

К настоящему времени имеются весьма ограниченные данные по фармакокинетике и безопасности комбинации Телзира с ритонавиром у пациентов с выраженной дисфункцией печени или почек. Поскольку ампренавир и ритонавир метаболизируются в основном в печени, необходимо соблюдать осторожность при назначении комбинации Телзира с ритонавиром пациентам с незначительной или умеренной печеночной недостаточностью и не назначать в случае тяжелой печеночной недостаточности.

Одновременное применение комбинации Телзира с ритонавиром и флутиказона пропионата или других ГКС, метаболизирующихся изоферментом CYP3A4, не рекомендуется, если только ожидаемая польза назначения превышает возможный риск развития системных эффектов ГКС, включая синдром Кушинга и угнетение функции надпочечников.

Совместное применение Телзира и галофантрина не рекомендовано ввиду повышения концентрации галофантрина и сопряженного риска возникновения серьезных нежелательных явлений, таких как аритмия.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы ловастатин и симвастатин не рекомендуется применять совместно с фосампренавиром и ритонавиром из-за вероятности развития миопатии, включая рабдомиолиз. Также с осторожностью следует применять фосампренавир одновременно с аторвастатином, который в меньшей степени метаболизируется изоферментом CYP3A4.

Увеличение концентрации в плазме крови бепридила на фоне совместного приема с комбинацией фосампренавир/ритонавир может повысить риск жизнеугрожающей аритмии.

Совместное назначение фосампренавира и ингибиторов 5-фосфодиэстеразы (например, силденафил) не рекомендовано. Как следствие данного взаимодействия могут возникнуть артериальная гипотензния, синкопальные состояния, нарушения зрения и приапизм.

Телзир должен быть отменен в случае развития следующих симптомов: кожная сыпь тяжелой степени; высыпания на слизистых; кожная сыпь средней тяжести, сопровождающаяся другими системными проявлениями гиперчувствительности.

Суспензия Телзира для приема внутрь содержит пропилпарагидроксибензоат и метилпарагидроксибензоат, что может служить причиной для возникновения аллергической реакции. Необходимо учитывать, что данная реакция может быть отсроченной.

Способ применения и дозы:

Телзир назначается только врачом, имеющим опыт в лечении ВИЧ-инфекции. Необходимо встряхнуть флакон перед употреблением.

Взрослым (от 18 лет и старше) суспензию для приема внутрь следует принимать натощак.

Для увеличения концентрации ампренавира возможно использование низких доз ритонавира. Рекомендуемые дозы следующие:

Пациентам, ранее не получавшим антиретровирусную терапию, 1400 мг Телзира 2 раза/сут; или 1400 мг Телзира однократно в комбинации со 100 мг или 200 мг ритонавира однократно; или 700 мг Телзира 2 раза/сут в комбинации со 100 мг ритонавира 2 раза/сут.

Пациентам, ранее получавшим терапию ингибиторами протеазы, 700 мг Телзира 2 раза/сут в комбинации со 100 мг ритонавира 2 раза/сут.

Однократный режим дозирования при применении Телзира или в комбинации с низкими дозами ритонавира не рекомендуется у взрослых, ранее получавших терапию ингибиторами протеазы.

Оба режима дозирования применимы в составе комбинированной терапии с другими антиретровирусными препаратами.

Детям (от 2 до 17 лет) рекомендована жидкая лекарственная форма для более тщательного подбора дозы фосампренавира. Суспензию для приема внутрь детям следует принимать во время еды.

Рекомендуемые дозы Телзира суспензии для приема внутрь в комбинации с ритонавиром или без приведены в таблице.

Группа пациентов	Возраст	Режим дозирования – 2 раза/сут	
		Телзир*	Телзир с ритонавиром**
Пациенты, не получавшие терапию антиретровирусными препаратами	от 2 до 5 лет	30 мг/кг	Телзир 20 мг/кг + ритонавир 3 мг/кг
	старше 6 лет	30 мг/кг	Телзир 18 мг/кг + ритонавир 3 мг
Пациенты, не получавшие терапию ингибиторами протеаз	от 2 до 5 лет	-	Телзир 20 мг/кг + ритонавир 3 мг
	старше 6 лет	-	Телзир 18 мг/кг + ритонавир 3 мг
Пациенты, уже получавшие терапию ингибиторами протеаз	старше 6 лет	-	Телзир 18 мг/кг + ритонавир 3 мг

* Максимальная доза не должна превышать рекомендованную дозу для взрослы соответственно.

** Максимальная доза не должна превышать рекомендованную дозу для взрослых соответственно.

Данных исследований эффективности и безопасности применения Телзира у **детей младше 2 лет** недостаточно.

Применение Телзира без низких доз ритонавира не рекомендуется у детей и подростков, ранее получавших антиретровирусную терапию.

Пациентам с нарушением функции почек нет необходимости в коррекции режима дозирования.

Пациенты с нарушениями функции печени легкой степени: (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью): рекомендованная суточная доза Телзира составляет 1400 мг, разделенная на два приема, без сочетанного назначения ритонавира. Также возможна комбинация Телзира в суточной дозе 1400 мг, разделенной на два приема, с ритонавиром в дозе 100 мг 1 раз/сут.

Пациенты с нарушениями функции печени умеренной степени(7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью): рекомендуемая суточная доза Телзира составляет 1400 мг, разделенная на два приема, без сочетанного назначения ритонавира. Либо комбинация Телзира в суточной дозе 700 мг, разделенной на два приема, с ритонавиром в суточной дозе 100 мг 1 раз/сут, однако, ввиду невозможности точно соблюдать режим дозирования Телзира в данной комбинации, необходимо применять Телзир в форме суспензии для приема внутрь.

Пациенты с тяжелыми нарушениями функции печени (10 – 12 по шкале Чайлд-Пью): рекомендуемая суточная доза составляет 700 мг в сутки, разделенная на два приема, без ритонавира.

Рекомендации по режиму дозирования препарата у детей в возрасте от 2 до 12 лет и подростков в возрасте от 12 до 17 лет, имеющих нарушения функции печени, не могут быть представлены.

Инструкция по правильному применению суспензии для приема внутрь.

Для точного дозирования суспензии следует использовать адаптер и дозирующий шприц (прилагаются в упаковке):

1. Тщательно встряхните флакон пред использованием.

2. Удалите крышку с флакона.

3. Установите адаптер на горлышко флакона, крепко удерживая флакон.

4. Плотно вставьте шприц вадаптер.

5. Переверните флакон.

6. При помощи поршня шприца отмерьте нужный объем суспензии.

7. Поставьте флакон на дно и удалите шприц из адаптера.

8. Примите препарат, помещая носик шприца в ротовую полость около внутренней по верхности щеки. Медленно нажмите на поршень, оставляя время для проглатывания суспензии. Чтобы не подавиться, не следует впрыскивать суспензию интенсивно в горло.

9. Повторите дозу, если необходимо.

10. Закройте флакон крышкой.

11. После использования шприц не следует оставлять во флаконе, его необходимо тщательно промыть водой.

Побочное действие:

Наиболее часто встречавшимися нежелательными реакциями (более чем у 5% взрослых пациентов), выявленные в ходе контролируемых клинических исследований (n =166) были нарушения со стороны ЖКТ (тошнота и диарея) и сыпь.

Большинство наблюдавшихся явлений, связанных с фосампренавиром, были слабыми или умеренными по степени выраженности, наблюдались в начале терапии и не требовали отмены препарата. Для большинства зарегистрированных нежелательных явлений одноз начная связь с приемом препарата, сочетанной терапией или с развитием самого заболевания не установлена .

Частота встречаемости определялась следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 и < 1/10), нечасто (≥1/1000 и < 1/100) и редко (≥1/10000 и < 1/1000). Большинство нежелательных реакций, перечисленных ниже, зарегистрированы в ходе двух длительных клинических исследований у взрослых. В перечень включены наиболее часто встречавшиеся побочные реакции, связанные с приемом исследуемого препарата, как минимум средней степени выраженности (степень 2 или выше) и появившиеся, по крайней мере, у 2% пациентов.

Со стороны обмена веществ и питания: очень часто – гиперхолестеринемия; часто – гипертриглицеридемия.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, парестезия слизистой оболочки полости рта.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – инфаркт миокарда.

Со стороны ЖКТ: часто – диарея, тошнота, рвота, боли в животе.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: часто – сыпь; редко – синдром Стивенса-Джонсона, ангионевротический отек.

Во время лечения могут появляться эритематозные и макуло-папулезные кожные высыпания с зудом или без него. Сыпь обычно проходит самопроизвольно без необходимости отмены терапии. Прием Телзира следует прекратить в случае развития генерализованной сыпи, а также при умеренных высыпаниях, ассоциированных с системными симптомами или поражением слизистых оболочек.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – нефролитиаз.

Общие и местные реакции: часто – утомляемость.

Сходный профиль безопасности препарата отмечался в контролируемом исследовании (n=534) комбинации фосампренавира и низких доз ритонавира.

У детей и подростков по результатам двух исследований комбинации фосампренавира и ритонавира с нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы выявлен сходный со взрослыми пациентами профиль безопасности.

У некоторых пациентов, получавших терапию ингибиторами протеазы, было отмечено перераспределение жира в организме (липодистрофия), при этом выявлялось уменьшение жира в подкожно-жировой клетчатке на периферии и в области лица, и увеличение отложений висцерального жира, гипертрофия грудных желез, а также скопление жира в дорсо-цервикальной области ("горб буйвола").

Также наблюдались такие нарушения обмена веществ, как гипертриглицеридемия, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, резистентность к инсулину и гипергликемия.

У пациентов, получавших ингибиторы протеазы ВИЧ, отмечались развитие сахарного диабета, гипергликемия или обострение существующего сахарного диабета.

Повышение активности КФК, миалгия, миозит и, редко, рабдомиолиз отмечались у пациентов принимавших ингибиторы протеазы ВИЧ, в частности, в комбинации с нуклеозидными аналогами.

Отмечены случаи усиления спонтанных кровотечений у пациентов с гемофилией, получавших ингибиторы протеазы ВИЧ.

Клинически значимые изменения лабораторных показателей, возможно связанные с терапией фасампренавиром, могут включать повышение активности АЛТ и АСТ, липазы, концентрации триглицеридов и холестерина

Передозировка:

Антидот к Телзиру не известен. Также нет данных относительно возможности выведения ампренавира из плазмы крови при помощи перитонеального диализа и гемодиализа. В случае передозировки показан мониторинг для выявления симптомов токсического действия и при необходимости - стандартная симптоматическая терапия.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Применение Телзира при беременности возможно, только если ожидаемая польза применения превышает возможный риск для матери и плода.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Учитывая, что фосампренавир подвергается в кишечнике пристеночному метаболизму, быстро превращаясь в ампренавир, и то, что концентрации ампренавира в плазме крови сходны после приема ампренавира и фосампренавира, основные фармакокинетические взаимодействия ампренавира могут быть экстраполированы на фосампренавир**.** Фармакокинетические исследования свойств фосампренавира проведены только у взрослых.

Метаболические взаимодействия (изофермент CYP3A4)

Препараты, которые метаболизируются тем же путем или изменяют активность CYP3A4, могут изменять фармакокинетику ампренавира. Аналогичным образом фосампренавир может влиять на фармакокинетику других препаратов, метаболизм которых протекает по тому же пути.

Запрещенные комбинации

Фосампренавир не следует назначать одновременно с субстратами изофермента CYP3A4, имеющими узкий терапевтический диапазон концентраций. Сочетанное применение таких препаратов и фосампренавира может привести к конкурентному ингибированию метаболизма этих препаратов и создавать условия для проявления угрожающих жизни состояний, таких как сердечная аритмия (например, с препаратами *терфенадин, астемизол, цизаприд* и *пимозид*), к длительному седативному эффекту или подавлению дыхательной функции (например, с *триазоламом*, *мидазоламом, диазепамом, флуразепамом*); к спазму периферических сосудов или ишемии (например, с *эрготамином, дигидроэрготамином, эргоновином* и *метилэргоновином*).

Рифампицин снижает величину AUC ампренавира в плазме приблизительно на 82%. Аналогично другим ингибиторам протеазы, можно предполагать, что параллельное назначение фосампренавира с рифампицином также приведет к значительному снижению концентрации ампренавира в плазме. Поэтому фосампренавир не следует назначать одновременно с рифампицином.

Взаимодействие с антиретровирусными средствами

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы:

Эфавиренз у взрослых снижает значения C_{max}, C_{min} и AUC ампренавира примерно до 40%. Нет рекомендаций по сочетанному применению фосампренавира и эфавиренза.

Сочетанное назначение эфавиренза (600 мг 1 раз/сут) с фосампренавиром и ритонавиром (фосампренавир 1400 мг 1 раз/сут и ритонавир 200 мг 1 раз/сут) снижает значение AUC ампренавира на 13% и C_{min}**-** на 36%. Повышение дозы ритонавира до 300 мг 1 раз/сут поддерживает концентрацию ампренавира в плазме. При назначении эфавиренза (600 мг 1 раз/сут) совместно с фосампренавиром и ритонавиром 2 раза/сут (фосампренавир 700 мг 2 раза/сут и ритонавир 100 мг 2 раза/сут) концентрация ампренавира в плазме существенно не изменялась.

Невирапин: при одновременном назначении фосампренавира 1400 мг 2 раза/сут и невирапина 200 мг 2 раза/сут AUC, C_{max} и C_{min}ампренавира снижались на 33%, 25% и 35% соответственно. При этом AUC, C_{max} и C_{min} невирапина увеличивались на 29%, 25% и 34% соответственно. Не представляется возможным сформулировать рекомендации по режиму дозирования комбинации фосампренавира и невирапина.

При комбинированном назначении фосампренавира (700 мг 2 раза/сут) ритонавира (100 мг 2 раза/сут) и невирапина (200 мг 2 раза/сут) влияние невирапина на фармакокинетические параметры фосампренавира частично компенсируется ритонавиром, что приводит к менее существенному снижению AUC и C_{min} ампренавира на 11% и 19% соответственно, C_{max} не меняется. При этом AUC, C_{max} и C_{min} невирапина увеличиваются на 14%, 13% и 22% соответственно. Таким образом, при рекомендуемой комбинации не требуется коррекции режима дозирования. Рекомендаций при однократном приеме ритонавира и фосампренавира не существует.

Делавирдин: AUC, C_{max}и C_{min} делавирдина уменьшались, соответственно на 61%, 47% и 88% при одновременном назначении с ампренавиром. Соответственно AUC, C_{max} и C_{min} ампренавира увеличивались до 130%, 40% и 125%. Ввиду существенного снижения концентраций делавирдина одновременное назначение фосампренавира и делавирдина не рекомендуется. Не представляется возможным сформулировать рекомендации относительно доз делавирдина при сочетанном применении с фосампренавиром.

Нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы

При сочетанном применении фосампренавира и зидовудина, диданозина, ставудина, ламивудина, абакавира и тенофовира нет необходимости в коррекции режима дозирования.

Ингибиторы протеазы

Нет специальных рекомендаций относительно режима дозирования при использовании фосампренавира в комбинации с другими ингибиторами протеазы, за исключением ритонавира.

Лопинавир/ритонавир: показатели C_{max}, AUC и C_{min} для лопинавира оставались неизменными при приеме в течение 2 недель фосампренавира (1400 мг 2 раза/сут) совместно с лопинавиром / ритонавиром 400 мг/100 мг 2 раза/сут по сравнению с другой дозировкой лопинавира/ритонавира (533 мг/133 мг 2 раза/сут) При этом C_{max}, AUC и C_{min} ампренавира снижались на 13%, 26% и 42% соответственно, по сравнению с приемом фосампренавира/ритонавира (700 мг/100 мг 2 раза/сут в течение 2 недель). Оптимальная доза данной комбинации с точки зрения безопасности и эффективности не установлена.

Индинавир: при сочетанном применении ампренавира (750 мг или 800 мг 3 раза/сут) и индинавира (800 мг 3 раза/сутнатощак) в течение 2-х недель значения C_{max}, AUC и C_{min} в равновесном состоянии для ампренавира увеличивались на 18%, 33% и 25% соответственно. C_{max}, AUC и C_{min} индинавира в равновесном состоянии снижались соответственно на 22%, 38% и 27%.

Саквинавир: при сочетанном применении ампренавира (750 мг или 800 мг 3 раза/сут) и саквинавира (800 мг 3 раза/сут после еды) в течение 2-х недель значения C_{max}, AUC и C_{min} ампренавира в равновесном состоянии снижались на 37%, 32% и 14% соответственно. C_{max} повышалась на 21%, а значения AUC и C_{min} саквинавира снижались соответственно на 19% и 48%.

Нелфинавир: при сочетанном применении ампренавира (750 мг или 800 мг 3 раза/сут) и нелфинавира (750 мг 3 раза/сут после еды) в течение 2-х недель значения C_{max} и C_{min} ампренавира в равновесном состоянии снижались на 14% и увеличивались на 189% соответственно. C_{max}, AUC и C_{min} нелфинавира в равновесном состоянии возрастали соответственно на 12%, 15% и 14%.

Атазанавир: совместный прием фосампренавира/ритонавира (700 мг/100 мг 2 раза/сут) и атазанавира (300 мг 1 раз/сут) в течение 10 дней не влиял на равновесную концентрацию ампренавира.

Ингибиторы интегразы

Ралтегравир: при совместном приеме фосампренавира (1400 мг 2 раза/сут) и ралтегравира (400 мг 2 раза/сут) у здоровых добровольцев уменьшались концентрации ампренавира (C_{min} снизилась на 33%) и ралтегравира (C_{min} снизилась на 68%) в плазме крови. Совместный прием фосампренавира (без ритонавира) и ралтегравира не рекомендуется, так как это может привести к снижению содержания ампренавира в плазме крови до субтерапевтических концентраций. Уменьшение концентраций ампренавира C_{min}на 19–33% и ралтегравира C_{min}на 36–54% наблюдалось при совместном приеме фосампренавира/ритонавира 700 мг/100 мг 2 раза/сут) и ралтегравира (400 мг 2 раза/сут). Снижение концентраций ампренавира C_{min} на 17–50% и ралтегравира C_{min} на 25–41% наблюдалось после совместного приема фосампренавира/ритонавира (1400 мг/100 мг 1 раз/сут) и ралтегравира (400 мг 2 раза/сут). Клиническое значение этого снижения неизвестно.

Антибиотики/противогрибковые средства

Эритромицин: теоретически концентрации обоих препаратов в плазме могут повышаться при сочетанном назначении.

Кетоконазол/итраконазол: ампренавир повышает концентрацию кетоконазола в плазме и, предположительно, также повышает концентрацию итраконазола. Не следует применять высокие дозы кетоконазола и итраконазола (более 200 мг/сут) одновременно с приемом фосампренавира без предварительной оценки соотношения польза/риск, необходим тщательный контроль за состоянием пациента.

Рифампицин: рифампицин является сильным индуктором изофермента CYP3A4. Сочетанное назначение с ампренавиром приводит к снижению показателей C_{min} и AUC ампренавира - на 92% и 82% соответственно. Рифампицин не следует принимать вместе с фосампренавиром.

Рифабутин: сочетанное применение ампренавира и рифабутина приводит к повышению концентрации рифабутина в плазме на 200% (AUC) и увеличению количества ассоциированных с рифабутином нежелательных реакций. При одновременном приеме ритонавира и рифабутина может сильно возрасти концентрация рифабутина. Рекомендуется снижать дозу рифабутина не менее чем на 50% при одновременном назначении с фосампренавиром, и не менее чем на 75% при приеме фосампренавира в комбинации с ритонавиром. Необходимо тщательное врачебное наблюдение, возможно, потребуется дальнейшее снижение дозы.

Другие лекарственные препараты

Антациды: установлено снижение значений AUC и C_{max} ампренавира на 18% и 35% соответственно при одновременном повышении C_{min} (C12) на 14% при приеме однократной дозы 1400 мг фосампренавира вместе с однократным приемом 30 мл суспензии антацида (эквивалентной 2.75 г гидроксида алюминия и 1.8 г гидроксида магния). Коррекции дозы любого из перечисленных препаратов при сочетанном применении не требуется.

Антагонисты гистаминовых H_2-рецепторов: концентрация ампренавира в крови может снижаться при совместном применении антагонистов гистаминовых H_2-рецепторов (например, при одновременном приеме ранитидина или циметидина). Совместный прием ранитидина (однократная доза 300 мг) с фосампренавиром (однократная доза 1400 мг) снижает AUC ампренавира в плазме на 30% и C_{max} - на 51%. Однако показатель ампренавира C_{min} (C12) остается без изменений. Коррекции дозы при совместном назначении для любого из указанных здесь препаратов не требуется.

Ингибиторы протонного насоса: сочетанное применение фосампренавира 1400 мг 2 раза/сут и эзомепразола 20 мг/сут в течение 14 дней увеличивало AUC на 55% и время достижения C_{max}на 1 ч для эзомепразола, не влияя на величину C_{max}. Коррекции режима дозирования в данном случае не требуется.

Препараты с узким терапевтическим диапазоном: при одновременном применении фосампренавира с такими препаратами, как *амиодарон, хинидин, лидокаин* (системный путь введения), *трициклические антидепрессанты* и *варфарин*, требуется контроль концентраций этих препаратов в плазме крови в связи с возможностью развития угрожающих жизни состояний. Для варфарина необходимо следить за международным нормализованным отношением (МНО).

Приведенный ниже перечень препаратов представляет собой примеры субстратов, ингибиторов или индукторов изофермента CYP3A4, которые могут взаимодействовать с фосампренавиром при одновременном применении. Перечень не является исчерпывающим. Клиническая значимость этих потенциальных взаимодействий не известна или полностью не изучена. В связи с этим следует уделять особое внимание мониторингу токсичных эффектов указанных препаратов при одновременном их приеме с фосампренавиром.

Альфузозин: концентрация в сыворотке крови может быть увеличена, что может привести к увеличению риска развития артериальной гипотензии.

Противосудорожные препараты: одновременное назначение противосудорожных препаратов, индукторов ферментов (*фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин*) с фосампренавиром без сочетанного приема с низкими дозами ритонавира может приводить к снижению концентрации ампренавира в плазме.

Бензодиазепины (альпразолам, клоразепат, диазепам и флуразепам): возможно повышение их концентраций в сыворотке, что может приводить к усилению их активности.

Блокаторы кальциевых каналов (*амлодипин, дилтиазем, фелодипин, израдипин, никардипин, нифедипин, нимодипин, низолдипин и верапамил*): возможно повышение их концентраций в сыворотке, что может приводить к усилению их активности и токсичности. Рекомендуется мониторировать концентрации этих препаратов в крови.

Дексаметазон: может индуцировать изофермент CYP3A4 и понижать концентрацию ампренавира в плазме.

Ингибиторы фосфодиэстеразы-5: концентрация *силденафила* в плазме может значительно возрастать при одновременном применении фосампренавира, что может увеличивать частоту нежелательных реакций силденафила и других ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (артериальная гипотония, нарушения зрения, приапизм). Одновременное применение фосампренавира и силденафила, варденафила не рекомендуется.

Флутиказона пропионат (взаимодействие с ритонавиром): было показано существенное увеличение концентраций флутиказона пропионата в сыворотке крови при одновременном применении 200 мкг флутиказона интраназально и 100 мг ритонавира 2 раза/сут. Ожидается, что такое повышение существенно увеличивает риск развития системных нежелательных реакций флутиказона. Сообщения о развитии системных нежелательных эффектов включают синдром Кушинга, угнетение функции надпочечников. Подобное взаимодействие прогнозируется для всех ГКС, метаболизирующихся изоферментом CYP3A4.

Ингибиторы гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктаза): метаболизм ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (*ловастатин* и *симвастатин*) в значительной степени зависит от изофермента CYP3A4, в связи с чем сочетанное применение фосампренавира и ритонавира с ловастатином или симвастатином не рекомендуется по причине повышения риска развития миопатий, включая рабдомиолиз. С осторожностью следует назначать фосампренавир с *аторвастатином*, который также метаболизируется, хотя и в меньшей степени, чем ловастатин и симвастатин, посредством изофермента CYP3A4. Рекомендуемая доза аторвастатина составляет не более 20 мг/сут. Метаболизм *правастатина* и *флувастатина* не зависит от изофермента CYP3A4, поэтому вероятно, что в данном случае взаимодействие с ингибиторами протеазы отсутствует. Правастатин и флувастатин рекомендуются в тех случаях, когда показана терапия с применением препаратов из группы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

Иммунодепрессанты: можно ожидать повышения концентрации в плазме *циклоспорина, рапамицина* и *такролимуса* при одновременном назначении с фосампренавиром. По этой причине рекомендован частый контроль терапевтических концентраций этих препаратов до тех пор, пока уровни станут стабильными.

Бепридил: необходимо избегать одновременного назначения комбинации фосампренавир/ритонавир и бепридила в связи с тем, что ампренавир и ритонавир являются ингибиторами цитохрома CYP3A4, участвующего в метаболизме

бепридила, что может привести к повышению концентраций бепридила в крови и повысить риск развития аритмии, опасной для жизни.

Метадон: ампренавир снижает концентрацию метадона в плазме. При параллельном назначении метадона с фосампренавиром необходимо постоянное наблюдение за пациентами в связи с возможностью развития абстинентного синдрома после отмены опиатов и одновременно мониторировать концентрацию метадона в плазме.

Пароксетин: концентрации пароксетина в сыворотке крови могут существенно снижаться при одновременном назначении с фосампренавиром и ритонавиром, поэтому требуется адекватная коррекция режима дозирования пароксетина в зависимости от клинического эффекта и переносимости.

Стероидные препараты: эстрогены, прогестогены и некоторые ГКС могут взаимодействовать с ампренавиром. Однако данные по такому взаимодействию отсутствуют. В связи с возможностью метаболического взаимодействия с ампренавиром может меняться эффективность гормональных контрацептивов. Поэтому для женщин репродуктивного возраста рекомендуются альтернативные методы предупреждения беременности.

Препараты, содержащие зверобой продырявленный: концентрации ампренавира в крови могут снижаться вследствие сопутствующего применения препаратов, содержащих зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), что связано с индукцией метаболизирующих ферментов препаратами зверобоя продырявленного. В связи с этим препараты зверобоя продырявленного не следует применять одновременно с терапией фосампренавиром. Индуцирующий эффект зверобоя продырявленного может сохраняться на протяжении 2 недель после его отмены.

Особые указания и меры предосторожности:

Пациент должен строго придерживаться всех рекомендаций, касающихся режима дозирования препарата.

Пациента следует проинформировать, что комбинированная терапия Телзиром и ритонавиром, а также какая-либо другая антиретровирусная терапия, не излечивают ВИЧ. На фоне терапии могут развиться оппортунистические инфекции или другие осложнения ВИЧ-инфекции.

Не доказано, что известные к настоящему времени антиретровирусные препараты, включая комбинированную терапию Телзиром и ритонавиром, способны предупреждать риск передачи ВИЧ другим лицам через половой контакт или через кровь. Поэтому следует соблюдать соответствующие меры предосторожности.

У пациентов, перенесших гепатит В или С, или у пациентов с исходно повышенной активностью трансаминаз, риск повышения активности трансаминаз увеличивается. У таких пациентов до начала терапии, а затем через регулярные интервалы времени необходимо проводить соответствующие лабораторные исследования.

Поскольку почечный клиренс ампренавира не играет существенной роли в выведении препарата, то маловероятно, что у пациентов с почечной недостаточностью будет наблюдаться повышение его концентрации в плазме. Маловероятно, что гемодиализ или перитонеальный диализ способны в значимой мере вывести ампренавир в виду высокой степени связывания с белками плазмы крови.

Реакции гиперчувствительности

Прием препарата при развитии кожной сыпи слабой или умеренной степеней тяжести и при отсутствии тяжелых системных проявлений гиперчувствительности может быть продолжен с одновременным применением антигистаминных препаратов. Тяжелые кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона (тяжелая клиническая разновидность буллезной многоформной экссудативной эритемы), нечасто приводящие к возникновению жизнеугрожающих состояний, были отмечены менее чем у 1% пациентов в клинических исследованиях. Телзир должен быть отменен в случае развития следующих симптомов: кожная сыпь тяжелой степени; высыпания на слизистых оболочках; кожная сыпь средней тяжести, сопровождающаяся другими системными проявлениями гиперчувствительности.

Пациенты с гемофилией

Были зарегистрированы участившиеся случаи кровотечений, включая спонтанные внутрикожные гематомы и гемартрозы, у пациентов с гемофилией А и В, получающих лечение ингибиторами протеазы. Некоторые из этих пациентов получали лечение фактором свертывания крови VIII. В более чем половине случаев лечение ингибиторами протеазы было продолжено или возобновлено (в том случае, если лечение было прервано). Таким образом, пациентов с гемофилией необходимо информировать о возможном учащении кровотечений.

Гипергликемия

Случаи дебюта сахарного диабета, гипергликемии или обострения имеющегося сахарного диабета были отмечены у пациентов, получающих антиретровирусную терапию, включая ингибиторы протеазы ВИЧ. Коррекция режимов дозирования инсулина или пероральных гипогликемических препаратов использовались для купирования данных явлений. В некоторых случаях был зарегистрирован диабетический кетоацидоз. Причинно-следственная связь между терапией ингибиторами протеазы и этими явлениями не была установлена.

Перераспределение подкожно-жировой клетчатки:

Комбинированная антиретровирусная терапия, включающая ингибиторы протеазы ВИЧ, приводила в некоторых случаях к перераспределению/накоплению подкожно-жировой клетчатки. Причинно-следственная связь между этими явлениями не была установлена.

Повышение содержания липидов

Лечение фосампренавиром приводило к повышению концентрации триглицеридов и холестерина. Следует определять исходную концентрацию триглицеридов и холестерина до начала терапии, а затем регулярно контролировать их концентрации в период лечения фосампренавиром. Лечение дислипидемии должно проводиться на основании клинических проявлений.

Гемолитическая анемия

У пациентов, получавших ампренавир, отмечались случаи острой гемолитической анемии.

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом в первое время после начала антиретровирусной терапии могут развиваться воспалительные реакции, а также возможно обострение оппортунистических инфекций, протекающих как бессимптомно, так и с серьезными клиническими проявлениями или ухудшением состояния пациента цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или местные микобактериальные инфекции и пневмоцистная пневмония *(*P. carinii)). Обычно такие реакции наблюдаются в течение первых нескольких недель или месяцев после начала терапии. При любых признаках воспаления следует срочно начинать соответствующую терапию.

Суспензия для приема внутрь содержит пропил- и метилпарагидроксибензоат. Эти вещества могут вызывать аллергические реакции у некоторых пациентов. Аллергические реакции могут быть отсроченными.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследований не проводилось, однако, следует учитывать профиль безопасности препарата и нежелательные реакции, которые могут развиваться на фоне применения Телзира.

При нарушениях функции почек

Пациентам с нарушением функции почек нет необходимости в коррекции режима дозирования.

К настоящему времени имеются весьма ограниченные данные по фармакокинетике и безопасности комбинации Телзира с ритонавиром у пациентов с выраженной дисфункцией почек.

При нарушениях функции печени

Пациенты с нарушениями функции печени легкой степени (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью): рекомендованная суточная доза Телзира составляет 1400 мг, разделенная на два приема, без сочетанного назначения ритонавира. Также возможна комбинация Телзира в суточной дозе 1400 мг, разделенной на два приема, с ритонавиром в дозе 100 мг 1 раз/сут.

Пациенты с нарушениями функции печени умеренной степени (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью): рекомендуемая суточная доза Телзира составляет 1400 мг, разделенная на два приема, без сочетанного назначения ритонавира. Либо комбинация Телзира в суточной дозе 700 мг, разделенной на два приема, с ритонавиром в суточной дозе 100 мг 1 раз/сут, однако, ввиду невозможности точно соблюдать режим дозирования Телзира в данной комбинации, необходимо применять Телзир в форме суспензии для приема внутрь.

Пациенты с тяжелыми нарушениями функции печени (10 – 12 по шкале Чайлд-Пью): рекомендуемая суточная доза составляет 700 мг в сутки, разделенная на два приема, без ритонавира.

Применение в пожилом возрасте

С *осторожностью:* эффективность и безопасность у пациентов старше 65 лет не изучалась

Применение в детском возрасте

Препарат применяется у подростков и детей старше 2 лет по показаниям.

Данных исследований эффективности и безопасности применения Телзира у**детей младше 2 лет** недостаточно

Условия хранения:

Препарат следует хранить при температуре не выше 30°С; не замораживать. Вскрытый флакон хранить не более 28 дней. Хранить в недоступном для детей месте. Не использовать после истечения срока годности, указанного на

упаковке.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Telzir