Телзир (таблетки)

Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые оболочкой розового цвета, двояковыпуклые, капсуловидной формы, с гравировкой "GX LL7" на одной стороне.

	1 таб.
фосампренавир кальция	853.2 мг,
что соответствует содержанию фосампренавира	700 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 182.9 мг, кроскармеллоза натрия 57 мг, повидон К30 34.2 мг, магния стеарат 11.4 мг, кремния диоксид коллоидный 1.4 мг.

Состав оболочки: опадрай розовый (Opadry Pink 03K14881) (гипромеллоза (Е464) 23.2 мг, титана диоксид (Е171) 8.2 мг, триацетин 2.7 мг, железа оксид красный (Е172) 0.05 мг) 34.2 мг.

60 шт. - флаконы из полиэтилена высокой плотности (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Фосампренавир является неактивным предшественником ампренавира. В организме гидролизуется с образованием неорганического фосфата и фармакологически активного ампренавира. Ампренавир относится к непептидным конкурентиым ингибиторам протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), предотвращающим расщепление полипеп тидных прекурсоров, необходимых для репликаций вируса.

Фосампренавир практически не обладает или не обладает противовирусной активностью, как показано *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, зидавудин, 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 (C_{ss}) — 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 амиренавиру может включать либо мутации I50V или I54L/M или V32I+I47V или, реже, I84V . Каждая из четырех генетических моделей развития резистентности может сопрово ждаться дополнительными вторичными мутациями, в частности M46I/L , приводит к образованию 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 резистентностъ к ингибиторам протеазы *in vivo,* 55% чувствительны к ампренавиру.

Развитие перекрестной резистентности между ампренавиром и ингибиторами 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 (дважды в сутки) 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 о резистентностью к ритонавиру или ампренавиру, в отличие от группы нелфинавира, частота первичных и 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 (1400 мг/200 мг) или двукратно (700 мг/100 мг) в сутки, либо (400 мг/100 мг 2 раза/сут) фиксированной комбинации лопинавира/ритонавира. 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 у здоровых 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.

Всасывание

При повторном многократном пероральном приеме Телзира в дозе 1400 мг 2 раза/сут ампренавир быстро всасывается. C_{max} при достижении равновесной концентрации составляет 4.82 (4.06-5.72) мкг/мл, время достижения максимальной концентрации (T_{max}) - 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} ампренавиравплазме на 14% выше после приема Телзира в форме суспензии для внутреннего применения, чем после приеме Телзира в таблетках.

Прием таблеток Телзир вместе с пищей, богатой жирами, не изменяет фармакокинетику ампренавира в плазме по

сравнению с приемом препарата, натощак.

Абсолютная биодоступность Телзира у человека не установлена.

Распределение

Кажущийся объем распределения (V_d) ампренавира после приема Телзира составляет приблизительно 430 литров(6 л/кг, исходя из массы тела 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

Фосампренавир в организме превращается в ампренавир, который метаболизируется преимущественно в печени с участием фермента CYP 3A4, 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 тактовых у взрослых.

Фармакокинетика Телзира у 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.

Специальных исследований при нарушении функции почек 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 легкими нарушениями функции печени (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) обнаружилось небольшое увеличение AUC (22%) и сходные значения концентрации в плазме по сравнению с параметрами пациентов с нормальной функцией печени. При назначении Телзира в дозе 450 мг 2 раза/сут и ритонавира 100 мг 1 раз/сут концентрация общего ампренавира в плазме примерно на 35% ниже, а концентрация в плазме несвязанного ампренавира приблизительно на 67% выше, чем выявлено у пациентов с нормальной функцией печени, получающих Телзир и ритонавиром 700 мг/100 мг 2 раза/сут. 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 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.

— тяжелая печеночная недостаточность (для таблеток, в виду невозможности коррекции дозы).

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 гиперчувствительностью 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 как аритмия.

Ингибиторы гидроксиметилглутарил-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 гипотензия, 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.

Способ применения и дозы:

Телзир назначается только врачом, имеющим опыт в лечении ВИЧ-инфекции.

Таблетки принимают внутрь с пищей или натощак.

Взрослым (от 18 лет и старше) для увеличения концентрации ампренавира возможно использование низких доз ритонавира . Рекомендуемые дозы следующие:

Пациентам, ранее не получавшим антиретровирусную терапию: 1400 мг фосампренавира (2 таблетки Телзира) 2 раза/сут или 1400 мг фосампренавира (2 таблетки Телзира) однократно в комбинации со 100 мг или 200 мг ритонавира однократно; или 700 мг фосампренавира (1 таблетка Телзира) 2 раза/сут в комбинации со 100 мг ритонавира 2 раза/сут.

Пациентам, ранее получавшим терапию ингибиторами протеазы: 700 мг фосампренавира (1 таблетка 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.

Побочное действие:

Наиболее часто встречавшимися нежелательными реакциями (более чем у 5% взрослых пациентов), выявленных 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 умеренным по степени выраженности, наблюдались в начале терапии и не требовали отмены препарата. Для большинства зарегистрированных нежелательных явлений однозначная 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, парестезии слизистой оболочки полости рта.

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

Со стороны желудочно-кишечного тракта: 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 или 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 ВИЧ, 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, гиперхолестеринемия, резистентность к инсулину и гипергликемия.

У пациентов, получавших ингибиторы протеазы ВИЧ, отмечались развитие сахарного диабета, гипергликемия или обострение сопутствующего 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 фосампренавиром, 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 дей ствия 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. Фармокинетические исследования свойств фосампренавира проведены только у взрослых.

Препараты, которые метаболизируются тем же путем или изменяют активность изофермента 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 эфавиренз 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%, 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 / лритонавира (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/сут натощак) 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 состоянии равновесия 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 приём фосампренавира / ритонавира (700 /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 мг2 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/ траконазол: 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.

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. Римфапицин 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 час, не влияя на величину C_{max} эзомепразола и аналогичный показатели ампренавира. Коррекции режима дозирования в данном случае не требуется.

Препараты с узким терапевтическим диапазоном: при одновременном применении фосапренавира 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 и полностью не изучена. В связи с этим следует уделять особое внимание мониторингу токсичных эффектов указанных препаратов при одновременном их приеме с фосапренавиром.

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 Телзиром без сочетанного приема с низкими дозами ритонавира может приводить к снижению концентрации ампренавира в плазме.

Бензодиазепины (альпразолам, клоразепат, мидазолам, тризолам): 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.

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

Ингибиторы фосфосфодиэстеразы-5: концентрация *силденафила* в плазме может значительно возрастать при одновременном применении Телзира, 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):*у здоровых добровольцев при одновременном применении 200 мкг флутиказона интраназально и 100 мг ритонавира 2 раза/сут было показано существенное увеличение концентрации флутиказона пропионата в сыворотке крови и снижение уровня эндогенного кортизола приблизительно на 86%. Ожидается увеличение риска 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 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 изоферментаCYP3A4. 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 до тех пор, пока уровни не станут стабильными.

Бепридил: необходимо избегать одновременного назначения комбинации Телзир/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: фосампренавир/ритонавир (700/100 мг 2 раза/сут) снижает концентрацию метадона в плазме, но метадон не изменяет фармакокинетику ампренавира. При совместном назначении метадона с Телзиром(без ритонавира) не требуется коррекция дозы.

Пароксетин: концентрации пароксетина в плазме 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*). В связи с этим препараты зверобоя продырявленного не следует применять одновременно с терапией Телзиром. 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 инфекцию, вызванную 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 ввиду 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 ВИЧ. Некоторые из этих пациентов получали лечение фактором свертывания крови VIII. В более чем половине случаев лечение ингибиторами протеазы ВИЧ было продолжено или возобновлено (в том случае, если лечение было прервано). 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 ВИЧ 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 концентрацию в период лечения фосампренавиром. Лечение дислипидемии должно проводиться на основании клинических проявлений.

Гемолитическая анемия

У пациентов, получавших ампренавир, отмечались 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.

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

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

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

При нарушениях функции печени

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

У пациентов, перенесших гепатит B или C, 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.

Применение в пожилом возрасте

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

Условия хранения:

Препарат следует хранить при температуре не выше 30°C, в недоступном для детей месте. Не использовать после истечения, срока годности, указанного на упаковке.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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