

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Telzir 700 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 700 mg fosamprenavira u obliku fosamprenavirkalcija (što odgovara približno 600 mg amprenavira).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Ružičaste, filmom obložene, bikonveksne tablete u obliku kapsule s oznakom "GXLL7" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Telzir je indiciran u kombinaciji s niskom dozom ritonavira u liječenju infekcije virusom humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1) kod odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 godina i starije u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima.

Telzir u kombinaciji s niskom dozom ritonavira nije se pokazao jednako učinkovitim kao lopinavir/ritonavir kod odraslih osoba koje su umjereno liječene antiretrovirusnim lijekovima. Komparativna ispitivanja nisu se provodila na djeci i adolescentima.

Primjena kombinacije lijeka Telzir i niske doze ritonavira nije dovoljno ispitana kod bolesnika koji su prethodno primali snažno antiretrovirusno liječenje.

Kod bolesnika koji su primali inhibitore proteaze (IP) odabir lijeka Telzir treba temeljiti na individualnim testovima virusne rezistencije i podacima o ranijem liječenju (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Telzir se mora primjenjivati samo s niskom dozom ritonavira koja služi kao farmakokinetički pojačivač amprenavira i u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Stoga se prije započinjanja terapije lijekom Telzir mora proučiti sažetak opisa svojstava lijeka ritonavir.
--

Terapiju treba započeti liječnik koji ima iskustva u liječenju HIV infekcija.

Fosamprenavir je predlijek amprenavira i ne smije se primjenjivati istodobno s drugim lijekovima koji sadrže amprenavir.

Svim bolesnicima treba naglasiti važnost pridržavanja cijelog preporučenog režima doziranja.

Preporučuju se mjere opreza u slučajevima kada su premašene preporučene doze lijeka Telzir s ritonaviirom navedene u nastavku (vidjeti dio 4.4).

Tablete Telzir primjenjuju se peroralno.
Telzir tableta može se uzimati sa ili bez hrane.

Telzir je također dostupan i kao oralna suspenzija za primjenu kod bolesnika koji ne mogu progutati tablete i za djecu čija je tjelesna težina manja od 39 kg (potrebno vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Telzir oralnu suspenziju).

Odrasli

Preporučena doza je 700 mg fosamprenavira 2 puta dnevno sa 100 mg ritonavira 2 puta dnevno.

Pedijatrijski bolesnici od 6. godine života

Kod djece čija je tjelesna težina barem 39 kg i koja mogu progutati tablete može se primijeniti doza Telzir tableta za odrasle, 700 mg 2 puta dnevno s ritonavikom 100 mg također 2 puta dnevno. Za djecu čija je tjelesna težina manja od 39 kg, u svrhu što ispravnijeg doziranja temeljem tjelesne težine, preporučuje se primjena Telzir oralne suspenzije (potrebno vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Telzir oralnu suspenziju).

Djeca mlađa od 6 godina

Telzir s ritonavikom ne preporučuje se kod djece mlađe od 6 godina zbog nedostatnih podataka o farmakokinetici, sigurnosti i antivirusnom odgovoru (vidjeti dio 5.2).

Stariji (iznad 65. godine života)

Farmakokinetika fosamprenavira nije ispitivana u ovoj populaciji bolesnika (vidjeti dio 5.2). Stoga ne postoje preporuke za ovu populaciju bolesnika.

Oštećenje bubrega

Nije potrebna prilagodba doze kod bolesnika s oštećenjem bubrega (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetre

Za odrasle s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh indeks: 5-6) preporučena doza je 700 mg fosamprenavira dva puta dnevno sa 100 mg ritonavira **jedanput** dnevno.

Kod odraslih s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh indeks: 7-9) preporučena doza je 450 mg fosamprenavira 2 puta dnevno sa 100 mg ritonavira **jedanput** dnevno. Ova prilagođena doza nije ocijenjena u kliničkom ispitivanju nego je dobivena ekstrapolacijom (vidjeti dio 5.2). Budući da se ta doza fosamprenavira ne može postići primjenom tableta, bolesnici kojima je ona potrebna trebaju se liječiti oralnom suspenzijom fosamprenavira.

Za odrasle s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh indeks: 10-15): fosamprenavir treba primijeniti oprezno, u smanjenoj dozi od 300 mg fosamprenavira 2 puta dnevno sa 100 mg ritonavira **jedanput** dnevno. Budući da se ta doza fosamprenavira ne može postići primjenom tableta, bolesnici kojima je ona potrebna trebaju se liječiti oralnom suspenzijom fosamprenavira.

Općenito, čak i uz navedene prilagodbe doza kod odraslih s oštećenjem jetre, zbog povećane varijabilnosti između bolesnika (vidjeti dio 5.2) kod nekih bolesnika očekivane koncentracije amprenavira i/ili ritonavira u plazmi mogu biti više ili niže od onih kod bolesnika s normalnom funkcijom jetre te je stoga potrebno pomno praćenje virološkog odgovora i sigurnosnog profila.

Ne postoje preporučene doze za djecu i adolescente s oštećenjem jetre jer se nisu provodila ispitivanja na bolesnicima u tim dobnim skupinama.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na fosamprenavir, amprenavir, ritonavir ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Telzir se ne smije primjenjivati istodobno s lijekovima koji imaju usku terapijsku širinu, a koji su supstrati citokroma P450 3A4 (CYP3A4) npr. alfuzosin, amiodaron, astemizol, bepridil, cisaprid, dihidroergotamin, ergotamin, pimoqid, kvetiapin, kinidin, terfenadin, oralni midazolam (za mjere opreza pri parenteralnoj primjeni midazolama, vidjeti dio 4.5), oralni triazolam, sildenafil koji se koristi za liječenje plućne arterijske hipertenzije (za primjenu sildenafilu kod bolesnika s erektilnom disfunkcijom vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Istodobna primjena antipsihotika lurasidona i fosamprenavira/ritonavira (FPV/RTV) je kontraindicirana (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena paritaprevira i fosamprenavira/ritonavira (FPV/RTV) kontraindicirana je zbog očekivanog povećanja izloženosti paritapreviru i nedostatka kliničkih podataka na temelju kojih bi se ocijenila veličina tog povećanja (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena lijeka Telzir sa simvastatinom ili lovastatinom kontraindicirana je zbog njihove povećane koncentracije u plazmi što može povećati rizik od miopatije, uključujući rabdomiolizu (vidjeti dio 4.5).

Telzir s ritonavikom ne smije se istodobno primjenjivati s lijekovima koji imaju usku terapijsku širinu, a koji su visoko ovisni o metabolizmu putem CYP2D6, poput flekainida i propafenona (vidjeti dio 4.5).

Kontraindicirana je istodobna primjena rifampicina i lijeka Telzir s niskom dozom ritonavira (vidjeti dio 4.5).

Tijekom primjene lijeka Telzir ne smiju se koristiti biljni pripravci koji sadržavaju Gospinu travu (*Hypericum perforatum*) zbog rizika od smanjenja koncentracije u plazmi i smanjenog kliničkog učinka amprenavira (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnici trebaju biti obaviješteni da liječenje lijekom Telzir, ili bilo koja druga antiretrovirusna terapija, ne liječi HIV te se kod njih i dalje mogu razviti oportunističke infekcije i druge komplikacije HIV infekcije.

Fosamprenavir sadrži sulfonamidnu grupu. Nije poznat potencijal ukrižene osjetljivosti između lijekova sulfonamidne skupine i fosamprenavira. U ključnim ispitivanjima lijeka Telzir nije dokazan povećani rizik za razvijanje osipa kod bolesnika koji primaju fosamprenavir s ritonavikom, neovisno o tome jesu li u anamnezi imali alergiju na sulfonamide naspram onih koji je nisu imali. Potreban je daljnji oprez pri primjeni lijeka Telzir kod bolesnika s poznatom alergijom na sulfonamide.

Istodobna primjena lijeka Telzir od 700 mg dva puta dnevno s dozama ritonavira većim od 100 mg, dva puta na dan, nije klinički ispitana. Primjena viših doza ritonavira mogla bi promijeniti sigurnosni profil kombinacije te se stoga ne preporučuje.

Bolesti jetre

Kod odraslih bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem jetre Telzir s ritonavikom treba se primjenjivati oprezno i u smanjenim dozama (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C, a koji su liječeni kombiniranom antiretrovirusnom terapijom, su pod povećanim rizikom za teške i potencijalno smrtonosne nuspojave. U slučaju istodobne antivirusne terapije za hepatitis B ili C, za te lijekove molimo proučite relevantne Sažetke opisa svojstava lijeka.

Bolesnici s postojećom disfunkcijom jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis, tijekom kombinirane antiretrovirusne terapije imaju učestalije abnormalnosti jetrene funkcije te ih se mora pratiti sukladno uobičajenoj praksi. Ako postoje dokazi da se kod tih bolesnika bolest jetre pogoršava, mora se razmotriti mogućnost privremenog ili trajnog prekida liječenja.

Lijekovi – interakcije

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Telzir s halofantrinom ili lidokainom (sistemskim) (vidjeti dio 4.5).

PDE5 inhibitori koji se primjenjuju za liječenje erektilne disfunkcije: ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Telzir s PDE5 inhibitorima (npr. sildenafil, tadalafil, vardenafil) (vidjeti dio 4.5). Očekuje se da bi istodobna primjena tih lijekova s lijekom Telzir i niskom dozom ritonavira značajno povećala njihovu koncentraciju što bi moglo dovesti do nuspojava povezanih s inhibitorima PDE5, poput hipotenzije, promjena vida i prijelazna (vidjeti dio 4.5). Kontraindicirana je istodobna primjena lijeka Telzir i niskih doza ritonavira sa sildenafilom koji se primjenjuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije (vidjeti dio 4.3).

Preporučuje se smanjenje doze rifabutina za barem 75% kada ga se primjenjuje s lijekom Telzir i s ritonavirovom. Možda će biti potrebno daljnje smanjenje doze (vidjeti dio 4.5).

Budući da pri istodobnoj primjeni fosamprenavira, ritonavira i oralnih kontraceptiva može postojati povećan rizik za povišenje razina jetrenih transaminaza i razina hormona, ženama reproduktivne dobi preporučuje se primjena drugih, nehormonalnih kontracepcijskih metoda (vidjeti dio 4.5). Nema dostupnih podataka o istodobnoj primjeni fosamprenavira i ritonavira s estrogenima i/ili progesterogenima koji se primjenjuju kao hormonalna nadomjesna terapija. Nije utvrđena djelotvornost i sigurnost tih terapija s fosamprenavirom i ritonavirovom.

Potreban je oprez pri primjeni antikonvulziva (karbamazepina, fenobarbitala). Zbog smanjene koncentracije amprenavira u plazmi, Telzir može biti manje učinkovit kod bolesnika koji istodobno primaju navedene lijekove (vidjeti dio 4.5).

Preporučuje se praćenje terapijske koncentracije imunosupresivnih lijekova (ciklosporina, takrolimusa, rapamicina) kada ih se primjenjuje istodobno s lijekom Telzir (vidjeti dio 4.5).

Preporučuje se praćenje terapijske koncentracije tricikličkih antidepresiva (npr. desipramina i nortriptilina) kada ih se primjenjuje istodobno s lijekom Telzir (vidjeti dio 4.5).

Preporučuje se pojačano praćenje vrijednosti INR-a (engl. *International Normalised Ratio*) u slučajevima kada se istodobno s lijekom Telzir primjenjuje varfarin ili drugi oralni antikoagulansi (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Telzir s ritonavirovom i flutikazonom ili drugim glukokortikoidima koji se metaboliziraju putem CYP3A4, osim u slučaju kada potencijalna korist od takvog liječenja nadmašuje rizik od sistemskih učinaka kortikosteroida, uključujući Cushingov sindrom i supresiju nadbubrežnih žlijezda (vidjeti dio 4.5). Istodobna primjena fosamprenavira/ritonavira s drugim antineoplastičima koji se metaboliziraju putem CYP3A (na primjer dasatinib, nilotinib, ibrutinib, vinblastin i everolimus) može povećati koncentraciju tih lijekova, što potencijalno povećava rizik od štetnih događaja koji se obično povezuju s tim lijekovima. Za više informacija potrebno je vidjeti sažetke opisa svojstava lijeka za navedene lijekove (vidjeti dio 4.5).

Antiviroci koji djeluju izravno na virus hepatitisa C (HCV): Kada se istodobno s fosamprenavirom/ritonavrirom primjenjuju antivirusni lijekovi koji djeluju izravno na virus hepatitisa C, a koji se metaboliziraju putem CYP3A4 ili inhibiraju/induciraju CYP3A4, očekuje se da će se promijeniti koncentracije lijekova u plazmi zbog inhibicije ili indukcije aktivnosti enzima CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Osip/kožne reakcije

Većina bolesnika s blagim do umjerenim osipom može nastaviti primjenjivati Telzir. Odgovarajući antihistaminici (npr. cetirizin dihidroklorid) mogu smanjiti pruritus i ubrzati nestanak osipa. Teške kožne reakcije opasne po život, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom prijavljene su u manje od 1% bolesnika uključenih u klinički razvojni program. U slučaju teškog osipa ili osipa umjerenog intenziteta sa sistemskim ili mukoznim simptomima treba razmotriti privremeno ili trajno obustavljanje liječenja lijekom Telzir (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici s hemofilijom

Prijavljeni su slučajevi povećanog krvarenja kod bolesnika oboljelih od hemofilije tipa A i B koji su liječeni inhibitorima proteaze (IP), uključujući spontane hematome na koži i hemartroze. Kod nekih je bolesnika bilo potrebno primijeniti faktor VIII. U više od polovine prijavljenih slučajeva nastavljeno je liječenje inhibitorima proteaze ili je nakon prekida ponovno uvedeno. Otkrivena je uzročno-posljedična veza iako mehanizam djelovanja nije razjašnjen. Osobe koje boluju od hemofilije stoga treba informirati o mogućnosti pojačanog krvarenja.

Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i povišene razine lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanog s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida i glukoze u krvi date su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

Sindrom imunološke reaktivacije

Kod HIV-om inficiranih bolesnika, koji u vrijeme uvođenja kombinirane antiretrovirusne terapije (CART) imaju tešku deficijenciju imunološkog sustava, može doći do pojave upalne reakcije na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene što može dovesti do ozbiljnih kliničkih stanja ili pogoršanja simptoma. Tipično, takve se reakcije obično zamjećuju unutar prvih nekoliko tjedana ili mjeseci od početka primjene CART-a. Relevantni primjeri su retinitis uzrokovan citomegalovirusom, generalizirana i/ili žarišna infekcija mikobakterijama i upala pluća uzrokovana s *Pneumocystis carinii*. Sve simptome upale mora se procijeniti i prema potrebi započeti liječiti. U uvjetima imunološke reaktivacije prijavljeni su i autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa); međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa bolesti je varijabilno pa se ona može javiti i mjesecima nakon uvođenja liječenja.

Osteonekroza

Iako se smatra da u etiologiji osteonekroze sudjeluje više faktora (koji uključuju primjenu kortikosteroida, konzumiranje alkohola, tešku imunosupresiju, viši indeks tjelesne mase), prijavljeni su slučajevi osteonekroze, osobito kod bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću i/ili dugotrajnom izloženošću CART-u. Bolesnike treba savjetovati da zatraže medicinsku pomoć ako osjete bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili poteškoće pri kretanju.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kod istodobne primjene fosamprenavira i ritonavira, metabolički profil ritonavira u interakcijama lijekova može biti dominantan budući da je ritonavir potentniji inhibitor CYP3A4. Stoga se, prije početka terapije lijekom Telzir s ritonavirirom, moraju konzultirati sve informacije o propisivanju ritonavira. Ritonavir također inhibira i CYP2D6, ali u manjoj mjeri od CYP3A4. Ritonavir inducira CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 i glukuronozil transferazu.

Uz to, amprenavir, aktivni metabolit fosamprenavira, i ritonavir primarno se metaboliziraju u jetri putem CYP3A4. Stoga, bilo koji lijek koji također ima taj metabolički put ili modificira aktivnost CYP3A4, može modificirati farmakokinetiku amprenavira i ritonavira. Slično tomu, primjena fosamprenavira s ritonavirirom može modificirati farmakokinetiku drugih djelatnih tvari koje dijele taj metabolički put.

Ispitivanja interakcija lijekova provodila su se samo kod odraslih osoba.

Osim kada je navedeno drugačije, ispitivanja koja se detaljno navode u nastavku provodila su se preporučenim dozama fosamprenavira/ritonavira (tj. 700/100 mg 2 puta dnevno), a interakcije su procijenjene u uvjetima stanja dinamičke ravnoteže kada su lijekovi primjenjivani tijekom razdoblja od 10 do 21 dan.

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija Geometrijska srednja vrijednost promjene (%) (mogući mehanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu
ANTIRETROVIRUSNI LIJEKOVI		
<i>Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze:</i>		
Efavirenz 600 mg jednom dnevno	Nije uočena klinički značajna interakcija.	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Nevirapin 200 mg 2 puta dnevno	Nije uočena klinički značajna interakcija.	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Etravirin (Ispitivanje provedeno na 8 bolesnika)	Amprenavir AUC ↑ 69% Amprenavir C _{min} ↑ 77% Amprenavir C _{max} ↑ 62% Etravirin AUC ↔ ^a Etravirin C _{min} ↔ ^a Etravirin C _{max} ↔ ^a ^a Usporedba temeljena na povijesnoj kontroli.	Možda je potrebno smanjenje doze lijeka Telzir (primjenjujući oralnu suspenziju).
<i>Nukleozidni/nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze:</i>		

Abakavir Lamivudin Zidovudin Ispitivanje je provedeno s amprenavirom. Nije bilo FPV/RTV ispitivanja interakcija lijeka.	Ne očekuje se klinički značajna interakcija.	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Didanozin tableta za žvakanje Nije bilo ispitivanja interakcija lijeka.	Ne očekuje se klinički značajna interakcija.	Nije potrebno odvajati doze ili ih prilagođavati (vidjeti dio Antacidi).
Didanozin želučanootporna kapsula Nije bilo ispitivanja interakcija lijeka.	Ne očekuje se klinički značajna interakcija.	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Tenofovirdizoproksil 245 mg jednom dnevno	Nije uočena klinički značajna interakcija.	Nije potrebno prilagođavanje doze.

Inhibitori proteaze:

U skladu s trenutnim terapijskim smjernicama općenito se ne preporučuje dvojna terapija inhibitorima proteaze.

Lopinavir / ritonavir 400 mg/100 mg 2 puta dnevno Lopinavir / ritonavir 533 mg/133 mg 2 puta dnevno (Telzir 1400 mg 2 puta dnevno)	Lopinavir: C_{max} ↑ 30% Lopinavir: AUC ↑ 37% Lopinavir: C_{min} ↑ 52% Amprenavir: C_{max} ↓ 58% Amprenavir: AUC ↓ 63% Amprenavir: C_{min} ↓ 65% Lopinavir: C_{max} ↔* Lopinavir: AUC ↔* Lopinavir: C_{min} ↔* * u usporedbi s lopinavirom / ritonaviirom 400 mg/100 mg 2 puta dnevno Amprenavir: C_{max} ↓ 13%* Amprenavir: AUC ↓ 26%* Amprenavir: C_{min} ↓ 42 %* * u usporedbi s fosamprenavirom / ritonaviirom 700 mg/100 mg 2 puta dnevno (Miješano indukcija/inhibicija CYP3A4, indukcija Pgp)	Ne preporučuje se istodobna primjena.
Indinavir		Nije moguće dati preporuke o

Sakvinavir Nije bilo ispitivanja interakcija lijeka.		dozi.
Atazanavir 300 mg jednom dnevno	Atazanavir: C_{max} ↓ 24%* Atazanavir: AUC ↓ 22%* Atazanavir: C_{min} ↔* * u usporedbi s atazanavir/ ritonavir 300 mg / 100 mg jednom dnevno Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze.
<i>Inhibitori integraze</i>		
Raltegravir 400 mg 2 puta dnevno	<u>Natašte</u> Amprenavir : C_{max} ↓ 14% (-36%; +15%) AUC ↓ 16% (-36%; +8%) C_{min} ↓ 19% (-42%; +13%) Raltegravir: C_{max} ↓ 51% (-75%; -3%) AUC ↓ 55% (-76%; -16%) C_{min} ↓ 36 % (-57%; -3%) <u>Nakon obroka</u> Amprenavir: C_{max} ↓ 25% (-41%; -4%) AUC ↓ 25% (-42%; -3%) C_{min} ↓ 33% (-50%; -10%) Raltegravir: C_{max} ↓ 56% (-70%; -34%) AUC ↓ 54% (-66%; -37%) C_{min} ↓ 54 % (-74%; -18%)	Ne preporučuje se istodobna primjena. Uočeno značajno smanjenje izloženosti i C_{min} za oba lijeka, amprenavir i raltegravir (posebice nakon obroka) kod bolesnika može dovesti do neuspješnog virološkog djelovanja.
Dolutegravir 50 mg jednom dnevno	Dolutegravir C_{max} ↓ 24% AUC ↓ 35% C_{τ} ↓ 49% Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔	Na temelju opaženih odnosa izloženosti-terapijskog odgovora iz kliničkih podataka prilagođavanje doze fosamprenavira ili dolutegravira se ne preporučuje. Potreban je oprez i preporučuje se pomno praćenje kada se ta kombinacija daje bolesnicima rezistentnim na inhibitor integraze.
<i>Antagonisti receptora CCR5</i>		
Maravirok	Maravirok: AUC ₁₂ ↑ 2,49 Maravirok: C_{max} ↑ 1,52	Ne preporučuje se istodobna primjena. Uočena značajna

300 mg dvaput na dan	<p>Maravirok: $C_{12} \uparrow 4,74$</p> <p>Amprenavir: $AUC_{12} \downarrow 0,65$</p> <p>Amprenavir: $C_{max} \downarrow 0,66$</p> <p>Amprenavir: $C_{12} \downarrow 0,64$</p> <p>Ritonavir $AUC_{12} \downarrow 0,66$</p> <p>Ritonavir $C_{max} \downarrow 0,61$</p> <p>Ritonavir $C_{12} \leftrightarrow 0,86$</p>	<p>smanjenja C_{min} amprenavira kod bolesnika mogu dovesti do njegovog neuspješnog virološkog djelovanja.</p>
----------------------	--	---

Antiviroci za terapiju hepatitisa C

Simeprevir Daklatavir	<p>Nisu ispitivani.</p> <p>Rezultati iz ispitivanja s drugim inhibitorima HIV proteaze i simeprevirom ili daklatavirum ukazuju na to da će istodobna primjena s fosamprenavirom/ritonavirum vjerojatno dovesti do povećanja plazmatske izloženosti simepreviru ili daklataviru zbog inhibicije enzima CYP3A4.</p>	<p>Ne preporučuje se.</p>
Paritaprevir (u formulaciji s ritonavirum i ombitasvirom i primijenjen istodobno s dasabuvirom)	<p>Nije ispitivan.</p> <p>Rezultati iz ispitivanja s drugim inhibitorima HIV proteaze i paritaprevirom/ritonavirum/ombitasvirom +/- dasabuvirom ukazuju na to da će istodobna primjena fosamprenavira/ritonavira s paritaprevirom/ritonavirum/ombitasvirom +/- dasabuvirom vjerojatno dovesti do povećanja plazmatske izloženosti paritapreviru zbog inhibicije enzima CYP3A4 i veće doze ritonavira.</p>	<p>Kontraindiciran (vidjeti dio 4.3).</p>

ANTIARITMICI

Amiodaron Bepidil Kinidin Flekainid Propafenon	<p>Amiodaron: očekuje se \uparrow</p> <p>Bepidil: očekuje se \uparrow</p> <p>Kinidin: očekuje se \uparrow</p> <p>(inhibicija CYP3A4 lijekovima FPV/RTV)</p> <p>Flekainid: očekuje se \uparrow</p> <p>Propafenon: očekuje se \uparrow</p> <p>(inhibicija CYP2D6 lijekom RTV)</p>	<p>Kontraindicirani (vidjeti dio 4.3). Postoji potencijal za ozbiljne i/ili po život opasne reakcije kao što su srčane aritmije.</p>
---	--	--

ERGOT DERIVATI

Dihidroergotamin	Dihidroergotamin: očekuje se \uparrow	Kontraindicirani (vidjeti dio
-------------------------	---	-------------------------------

Ergotamin Ergonovin Metilergonovin	Ergonovin: očekuje se ↑ Ergotamin: očekuje se ↑ Metilergonovin: očekuje se ↑ (inhibicija CYP3A4 lijekovima FPV/RTV)	4.3). Postoji potencijal za ozbiljne i/ili po život opasne reakcije kao što je akutna ergotoksičnosti koju karakterizira periferni vazospazam i ishemija ekstremiteta i drugih tkiva.
LIJEKOVI ZA GASTROINTESTINALNI MOTILITET		
Cisaprid	Cisaprid: očekuje se ↑ (inhibicija CYP3A4 lijekovima FPV/RTV)	Kontraindicirani (vidjeti dio 4.3). Postoji potencijal za ozbiljne i/ili po život opasne reakcije kao što su srčane aritmije.
ANTIHIISTAMINICI (ANTAGONISTI HISTAMINSKIH H1 RECEPTORA)		
Astemizol Terfenadin	Astemizol: očekuje se ↑ Terfenadin: očekuje se ↑ (inhibicija CYP3A4 lijekovima FPV/RTV)	Kontraindicirani (vidjeti dio 4.3). Postoji potencijal za ozbiljne i/ili po život opasne reakcije kao što su srčane aritmije.
NEUROLEPTICI		
Pimozid	Pimozid: očekuje se ↑ (inhibicija CYP3A4 lijekovima FPV/RTV)	Kontraindicirani (vidjeti dio 4.3). Postoji potencijal za ozbiljne i/ili po život opasne reakcije kao što su srčane aritmije.
ANTIPSIHOTICI		
Kvetiapin	Budući da Telzir inhibira CYP3A, očekuje se povećanje koncentracija kvetiapina.	Istodobna primjena lijeka Telzir i kvetiapina je kontraindicirana jer može povećati toksičnost povezanu s primjenom kvetiapina. Povećane koncentracije kvetiapina u plazmi mogu izazvati komu.
Lurasidon Nije bilo ispitivanja interakcija FPV/RTV s drugim lijekovima.	Lurasidon: očekuje se ↑ (inhibicija CYP3A4)	Istodobna primjena fosamprenavira/ritonavira s lurasidonom je kontraindicirana jer postoji potencijal za ozbiljne i/ili po život opasne reakcije povezane s lurasidonom (vidjeti dio 4.3).
INFEKCIJE		
<i>Antibakterijski lijekovi:</i>		
Klaritromicin Ispitivanje je provedeno s amprenavirom.	Klaritromicin: očekuje se umjereno ↑ (inhibicija CYP3A4)	Primijeniti uz mjere opreza.

Nije bilo FPV/RTV ispitivanja interakcija lijeka.		
Eritromicin Nije bilo ispitivanja interakcija lijeka.	Eritromicin: očekuje se ↑ (inhibicija CYP3A4 lijekovima FPV/RTV)	Primijeniti uz mjere opreza.
<i>Antimikobakterijski lijekovi:</i>		
Rifabutin 150 mg svaki drugi dan	Rifabutin: C_{max} ↓ 14%* Rifabutin: AUC(0-48) ↔* 25-O-desacetilrifabutin: C_{max} ↑ 6 puta* 25-O-desacetilrifabutin: AUC(0-48) ↑ 11 puta* *u usporedbi s rifabutinom 300 mg jednom dnevno U usporedbi s povijesnim podacima, izloženost amprenaviru nije se mijenjala. (Miješano indukcija/inhibicija CYP3A4)	Povećanje 25-O-desacetilrifabutina (aktivnog metabolita) potencijalno može dovesti do povećanja nuspojava vezanih za rifabutin, posebice uveitis. Preporučuje se 75 % smanjenje standardne doze rifabutina (tj. na 150 mg svaki drugi dan). Možda će biti potrebno daljnje smanjenje doze (vidjeti dio 4.4).
Rifampicin 600 mg jednom dnevno (Amprenavir bez ritonavira) Nije bilo FPV/RTV ispitivanja interakcija lijeka	Amprenavir: AUC ↓ 82% Očekuje se značajno ↓ APV (indukcija CYP3A4 rifampicinom)	Kontraindicirani (vidjeti dio 4.3). Smanjenje AUC amprenavira može dovesti do neuspješnog virološkog djelovanja i razvoja otpornosti. Tijekom pokušaja da se smanjena izloženost prevlada povećanjem doze drugih inhibitora proteaze s ritonavikom, primijećena je velika učestalost reakcija jetre.
<i>Antifungalni lijekovi:</i>		
Ketokonazol 200 mg jednom dnevno tijekom 4 dana	Ketokonazol: C_{max} ↑ 25% Ketokonazol: AUC ↑ 2,69 puta. Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔	Ne preporučuju se visoke doze (> 200 mg/dan) ketokonazola ili itrakonazola.
Itrakonazol Nije bilo ispitivanja interakcija lijeka.	Itrakonazol: očekuje se ↑ (inhibicija CYP3A4 lijekovima FPV/RTV)	

ANTACIDI, ANTAGONISTI HISTAMINSKOG H₂ RECEPTORA I INHIBITORI PROTONSKE PUMPE		
<p>Jedna doza od 30 ml suspenzije antacida (ekvivalent 3,6 g aluminij-hidroksida i 1,8 g magnezij-hidroksida)</p> <p>(Telzir 1400 mg u jednoj dozi)</p> <p>Ranitidin 300 mg u jednoj dozi (Telzir 1400 mg u jednoj dozi)</p> <p>Ezomeprazol 20 mg jednom dnevno</p>	<p>Amprenavir: C_{max} ↓ 35% Amprenavir: AUC ↓ 18% Amprenavir: C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↓ 51% Amprenavir: AUC ↓ 30% Amprenavir: C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>Amprenavir C_{max} ↔ Amprenavir AUC ↔ Amprenavir C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>(Povećanje pH u želudcu)</p>	<p>S antacidima, inhibitorima protonske pumpe ili antagonistima histaminskih H₂ receptora nije potrebno prilagođavanje doze.</p>
ANTIKONVULZIVI		
<p>Fenitoin 300 mg jednom dnevno</p>	<p>Fenitoin: C_{max} ↓ 20% Fenitoin: AUC ↓ 22% Fenitoin: C_{min} ↓ 29%</p> <p>(Blaga indukcija CYP3A4 lijekovima FPV/RTV)</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↑ 20% Amprenavir: C_{min} ↑ 19%</p>	<p>Preporučuje se praćenje koncentracije fenitoina u plazmi i sukladno tome povećanje doze fenitoina.</p>
<p>Fenobarbital Karbamazepin</p> <p>Nije bilo ispitivanja interakcija lijeka.</p>	<p>Amprenavir: očekuje se ↓ (Blaga indukcija CYP3A4)</p>	<p>Primijeniti uz mjere opreza (vidjeti dio 4.4).</p>
<p>Lidokain (sistemskim putem)</p> <p>Nije bilo ispitivanja interakcija lijeka.</p>	<p>Lidokain: očekuje se ↑ (inhibicija CYP3A4 lijekovima FPV/RTV)</p>	<p>Ne preporučuje se istodobna primjena. Može uzrokovati ozbiljne nuspojave (vidjeti dio 4.4).</p>
<p>Halofantrin</p> <p>Nije bilo ispitivanja interakcija lijeka.</p>	<p>Halofantrin: očekuje se ↑ (inhibicija CYP3A4 lijekovima FPV/RTV)</p>	<p>Ne preporučuje se istodobna primjena. Može uzrokovati ozbiljne nuspojave (vidjeti dio 4.4).</p>

INHIBITORI PDE5		
<p>Sildenafil Vardenafil Tadalafil</p> <p>Nije bilo ispitivanja interakcija lijeka.</p>	<p>PDE5 inhibitori: očekuje se ↑ (inhibicija CYP3A4 lijekovima FPV/RTV)</p>	<p>Ne preporučuje se istodobna primjena. Može dovesti do povećanja broja nuspojava vezanih za PDE5 inhibitore, uključujući hipotenziju, promjene vida i prijelaz (pogledati u uputu o lijeku PDE5 inhibitora) Kada se PDE5 inhibitori uzimaju s lijekom Telzir/ritonavinom bolesnike treba upozoriti na te moguće nuspojave (vidjeti dio 4.4). Važno je primijetiti da je kontraindicirana istodobna primjena lijeka Telzir s malim dozama ritonavira i sildenafilu koji se koristi za terapiju plućne arterijske hipertenzije (vidjeti dio 4.3).</p>
INHALACIJSKI/NAZALNI STEROIDI		
<p>Flutikazon propionat 50 µg u nos, 4 puta dnevno) tijekom 7 dana (Ritonavir 100 mg kapsule 2 puta dnevno tijekom 7 dana)</p>	<p>Flutikazon propionat: ↑ Unutarnje razine kortizola: ↓ 86 %. Nisu poznati učinci sistemske izloženosti visokim dozama flutikazona na koncentracije ritonavira u plazmi. Mogu se očekivati snažniji učinci pri inhalaciji flutikazon propionata. (inhibicija CYP3A4 lijekovima FPV/RTV)</p>	<p>Istodobna primjena se ne preporučuje ukoliko potencijalna korist liječenja nije veća od rizika sistemskih učinaka kortikosteroida (vidjeti dio 4.4). Treba razmotriti smanjenje doze glukokortikoida s pažljivim praćenjem lokalnih i sistemskih učinaka ili prebaciti bolesnika na terapiju glukokortikoidom koji nije supstrat za CYP3A4 (npr. beklometazon). U slučaju da se prestaje s korištenjem glukokortikoida, progresivno postupno smanjenje doze možda treba provesti kroz duže vremensko razdoblje (vidjeti dio 4.4).</p>
ANTAGONISTI ALFA-1 ADRENERGIČNIH RECEPTORA		
<p>Alfuzosin</p>	<p>Postoji potencijal za povećanje koncentracije alfuzosina što može dovesti do hipotenzije. Mehanizam interakcija je inhibicija CYP3A4 fosamprenavirom/ritonavinom.</p>	<p>Istodobna primjena lijeka Telzir/ritonavira s alfuzosinom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).</p>

BILJNI PRIPRAVCI

Gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>)	Amprenavir očekuje se ↓ (indukcija CYP3A4 Gospinom travom)	Biljni pripravci koji sadrže Gospinu travu ne smiju se kombinirati s lijekom Telzir (vidjeti dio 4.3). Ako bolesnik već uzima Gospinu travu, provjerite razine amprenavira, ritonavira i HIV RNK te prekinite uzimanje Gospine trave. Nakon prestanka uzimanja Gospine trave, razine amprenavira i ritonavira se mogu povećati. Inducirajući učinak može potrajati barem 2 tjedna nakon prestanka liječenja Gospinom travom.
--	---	--

INHIBITORI HMG-COA REDUKTAZE

Lovastatin Simvastatin Nije bilo ispitivanja interakcija lijeka.	Lovastatin: očekuje se ↑ Simvastatin: očekuje se ↑ (inhibicija CYP3A4 lijekovima FPV/RTV)	Kontraindicirani (vidjeti dio 4.3). Povećane koncentracije inhibitora HMG-CoA reduktaze mogu uzrokovati miopatiju, uključujući rabdomiolizu. Preporučuju se pravastatin ili fluvastatin s obzirom da njihov metabolizam ne ovisi o CYP 3A4 te se ne očekuju interakcije s inhibitorima proteaze.
Atorvastatin 10 mg jednom dnevno tijekom 4 dana	Atorvastatin: C_{max} ↑ 184% Atorvastatin: AUC ↑ 153% Atorvastatin: C_{min} ↑ 73% Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔ (inhibicija CYP3A4 lijekovima FPV/RTV)	Treba primijeniti doze atorvastatina koje nisu veće od 20 mg/dan uz pažljivo praćenje toksičnosti atorvastatina.

IMUNOSUPRESIVI

Ciklosporin Rapamicin Takrolimus Nije bilo ispitivanja interakcija lijeka.	Ciklosporin: očekuje se ↑ Rapamicin: očekuje se ↑ Takrolimus: očekuje se ↑ (inhibicija CYP3A4 lijekovima FPV/RTV)	Dok se koncentracije imunosupresiva ne stabiliziraju, preporučuje se često praćenje njihove terapijske koncentracije (vidjeti dio 4.4).
--	--	---

BENZODIAZEPINI

<p>Midazolam</p> <p>Nije bilo ispitivanja interakcija lijeka.</p>	<p>Midazolam: očekuje se ↑ (3-4 puta pri parenteralnoj primjeni midazolama)</p> <p>Temeljeno na podacima s drugim inhibitorima proteaze očekuje se da će koncentracije midazolama u plazmi biti značajno više ako se midazolam daje oralno.</p> <p>(inhibicija CYP3A4 lijekovima FPV/RTV)</p>	<p>Telzir/ritonavir ne smiju se primijeniti istodobno s midazolamom primijenjenim oralno (vidjeti dio 4.3), dok se u slučaju primjene parenteralnim putem, midazolam može, uz mjere opreza, primijeniti istodobno s lijekom Telzir/ritonavir.</p> <p>Ako se Telzir/ritonavir primjenjuju istodobno s parenteralnom primjenom midazolama, trebalo bi to provesti u jedinici intenzivne skrbi ili u sličnom okružju koji omogućuje pažljivi klinički nadzor i prikladnu medicinsku skrb u slučaju respiratorne depresije i/ili produljene sedacije. Trebalo bi razmotriti prilagodbu doze midazolama, pogotovo ako se primjenjuje više od jedne doze midazolama.</p>
--	---	--

TRIKLIČKI ANTIDEPRESIVI

<p>Dezipramin Nortriptilin</p> <p>Nije bilo ispitivanja interakcija lijeka.</p>	<p>Triciklički antidepresiv: očekuje se ↑</p> <p>(Blaga inhibicija CYP2D6 lijekom RTV)</p>	<p>Preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih reakcija i nuspojava tricikličkih antidepresiva (vidjeti dio 4.4).</p>
--	--	--

OPIOIDI

<p>Metadon ≤ 200 mg jednom dnevno</p>	<p>(R-) metadon: C_{max} ↓ 21%</p> <p>(R-) metadon: AUC ↓ 18%</p> <p>(indukcija CYP lijekovima FPV/RTV)</p>	<p>Ne očekuje se klinički značajno smanjenje (R-) metadona (aktivnog enantiomera). Kao mjeru opreza, kod bolesnika treba pratiti je li se pojavio sindrom prekida uzimanja droga.</p>
--	--	---

ORALNI ANTIKOAGULANSI

<p>Varfarin Drugi oralni antikoagulansi</p> <p>Nije bilo ispitivanja interakcija lijeka.</p>	<p>Moguće ↓ ili ↑ antitrombotičkog učinka.</p> <p>(Indukcija i/ili inhibicija CYP2C9 lijekom RTV)</p>	<p>Preporučuje se pojačano praćenje Međunarodnog normaliziranog omjera - INR (vidjeti dio 4.4).</p>
---	---	---

ORALNI KONTRACEPTIVI

<p>Etinil estradiol 0,035 mg/noretisteron 0,5 mg</p>	<p>Etinil estradiol: C_{max} ↓ 28%</p> <p>Etinil estradiol: AUC ↓ 37%</p>	<p>Za žene koje mogu zatrudnjati preporučuju se druge,</p>
---	--	--

<p>jednom dnevno</p>	<p>Noretisteron: C_{max} ↓38% Noretisteron: AUC ↓34% Noretisteron: C_{min} ↓ 26</p> <p>(indukcija CYP3A4 lijekovima FPV/RTV)</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C_{min} ↔* * u usporedbi s povijesnim podacima</p> <p>Ritonavir: C_{max} ↑63%* Ritonavir: AUC ↑45%* * u usporedbi s povijesnim podacima</p> <p>Kod nekih ispitanika došlo je do klinički značajnog povećanja jetrenih transaminaza.</p>	<p>nehormonske kontracepcijske metode (vidjeti dio 4.4).</p>
<p>SELEKTIVNI INHIBITORI PONOVNE POHRANE SEROTONINA (SSRI)</p>		
<p>Paroksetin</p> <p>20 mg jednom dnevno</p>	<p>Paroksetin: C_{max} ↓ 51% Paroksetin: AUC ↓55%</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C_{min} ↔* * u usporedbi s povijesnim podacima</p> <p>Mehanizam je nepoznat.</p>	<p>Preporučuje se titracija doze paroksetina ovisno o kliničkoj procjeni odgovora na antidepresive. Kod bolesnika koji su na stabilnoj dozi paroksetina i koji započinju liječenje lijekom Telzir i ritonavirom treba pratiti antidepresivni odgovor.</p>
<p>ANTINEOPLASTICI KOJI SE METABOLIZIRAJU PUTE M CYP3A</p>		
<p>Primjeri antineoplastika: dasatinib nilotinib ibrutinib vinblastin everolimus</p> <p>Nije bilo ispitivanja interakcija FPV/RTV s drugim lijekovima.</p>	<p>dasatinib: očekuje se ↑ nilotinib: očekuje se ↑ ibrutinib: očekuje se ↑ vinblastin: očekuje se ↑ everolimus: očekuje se ↑</p> <p>(inhibicija CYP3A4)</p>	<p>Kada se istodobno s fosamprenavirom/ritonavirom primjenjuju antineoplastici koji se metaboliziraju putem CYP3A, može se povećati koncentracija antineoplastika u plazmi, što može povećati rizik od štetnih događaja koje se obično povezuje s tim antineoplasticima. U slučaju istodobne primjene s antineoplasticima koji se metaboliziraju putem CYP3A,</p>

		potrebno je vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za te lijekove.
--	--	--

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Opće je pravilo da prilikom donošenja odluke o primjeni antiretrovirusnih lijekova za liječenje HIV infekcije u trudnica, a time i za smanjenje rizika od vertikalnog prijenosa HIV-a na novorođenče, treba uzeti u obzir podatke iz ispitivanja na životinjama (vidjeti dio 5.3) kao i kliničko iskustvo s primjenom kod trudnica.

Kliničko iskustvo s primjenom fosamprenavira kod trudnica je ograničeno (manje od 300 ishoda trudnoća). Pokazalo se da amprenavir prolazi kroz posteljicu u ljudi.

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se pri sistemske izloženosti plazme (AUC) amprenaviru, u vrijednostima nižim od terapijske izloženosti kod bolesnika liječenih lijekom Telzir, u određenoj mjeri javlja razvojna toksičnost (vidjeti dio 5.3). U pogledu niske izloženosti tijekom ispitivanja reproduktivne toksičnosti, potencijalna razvojna toksičnost lijeka Telzir nije u cijelosti utvrđena.

Telzir se tijekom trudnoće može primijeniti samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

U mlijeku štakora pronađene su tvari povezane s amprenavirom, ali nije poznato izlučuje li se on u majčino mlijeko u ljudi. Mladunčad štakora koja je pre- i postnatalno bila izložena amprenaviru i fosamprenaviru pokazala je razvojnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Kako bi se izbjeglo prenošenje HIV-a na dojenče, preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o učinku fosamprenavira na plodnost u ljudi. Fosamprenavir nije imao značajnog učinka na plodnost ni reproduktivnu sposobnost štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu se provodila ispitivanja o učincima kombinacije lijeka Telzir s ritonavirovom na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pri razmatranju bolesnikove sposobnosti upravljanja vozilima i rada sa strojevima treba uzeti u obzir profil nuspojava lijeka Telzir.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Profil nuspojava bio je sličan u svim ispitivanjima provedenim kod odraslih, i kod bolesnika koji ranije nisu primali antiretrovirovne (APV30002, ESS100732) i kod bolesnika koji su ranije primali inhibitore proteaze (doziranje 2 puta dnevno, APV30003). To se temelji na podacima o sigurnosti dobivenim od 864 bolesnika koji su u bili izloženi fosamprenaviru/ritonaviru u navedena 3 ispitivanja.

Najučestalije (>5% liječenih odraslih ispitanika) prijavljene nuspojave s kombinacijom fosamprenavira/ritonavira bile su gastrointestinalne reakcije (mučnina, proljev, bol u abdomenu i povraćanje) i glavobolja. Najveći broj nuspojava povezanih s terapijom kombinacije fosamprenavira/ritonavira bile su blage do umjerene po težini, rano su se javljale i rijetko su ograničavale daljnje liječenje. Prijavljene su i ozbiljnije nuspojave poput ozbiljnih kožnih osipa i

povećanja razine jetrenih transaminaza (iz dijela Opis odabranih nuspojava).

Tablični sažeti prikaz nuspojava

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i apsolutnoj učestalosti. Učestalosti nuspojava definirane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) ili vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), ili nepoznato.

Kategorije učestalosti za reakcije navedene u nastavku temelje se na kliničkim ispitivanjima i postmarketinškim podacima.

Većina niže navedenih nuspojava prijavljena je u sklopu 3 velika klinička ispitivanja koja su provedena na odraslima, pri čemu su nuspojave prema intenzitetu bile barem umjerene (2. ili višeg stupnja) te zamijećene kod barem 1% bolesnika i prijavljene od strane ispitivača kao vjerojatno uzrokovane lijekovima korištenim u ispitivanjima.

Organski sustav	Nuspojave	Učestalost
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Glavobolja, omaglica, oralne parestezije	Često
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Proljevi	Vrlo često
	Meka stolica, mučnina, povraćanje, bol u abdomenu	Često
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Stevens-Johnsonov sindrom	Rijetko
	Angioedem	Manje često
	Osip (vidjeti u nastavku "osip/kožne reakcije")	Često
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Umor	Često
<i>Pretrage</i>	Povećanje kolesterola u krvi	Vrlo često
	Povećanje triglicerida u krvi	Često
	Povećana razina alanin aminotransferaze	Često
	Povećana razina aspartat aminotransferaze	Često
	Povećana razina lipaze	Često

Opis odabranih nuspojava

Osip/kožne reakcije: tijekom terapije može doći do eritematoznih ili makulopapularnih izbijanja kožnih promjena, sa ili bez pruritusa. Općenito, osip spontano prolazi bez potrebe za prekidanjem terapije fosamprenavirom s ritonavirovom.

Teški ili opasni po život osipi, uključujući i Stevens-Johnsonov sindrom su rijetki. U slučaju teškog osipa ili u slučaju osipa blagog ili umjerenog intenziteta praćenog znacima zahvaćenosti sluznice ili sistemske zahvaćenosti terapiju fosamprenavirom s ritonavirovom treba definitivno obustaviti (vidjeti dio 4.4).

Abnormalnosti kliničkih biokemijskih parametara: abnormalnosti kliničkih biokemijskih parametara (3. i 4. stupnja) potencijalno povezanih s terapijom fosamprenavirom s ritonavirovom, a koje su prijavljene u 1% ili više odraslih bolesnika, uključivale su: povećane razine ALT-a (*često*), AST-a (*često*), lipaze u serumu (*često*) i triglicerida (*često*).

Metabolički parametri: tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povisiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

Rabdomioliza: pri korištenju inhibitora proteaze, više specifično s analogima nukleozida, prijavljene su povećane vrijednosti CPK, mialgija, miozitis i rijetko rabdomioliza.

Sindrom imunološke reaktivacije: kod HIV-om inficiranih bolesnika koji u početku kombinirane antiretrovirusne terapije (CART) imaju tešku deficijenciju imunološkog sustava može doći do pojave upalne reakcije na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. U uvjetima imunološke reaktivacije prijavljeni su i autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa); međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa bolesti je varijabilno pa se ti događaji mogu javiti i mjesecima nakon uvođenja liječenja (vidjeti dio 4.4).

Osteonekroza: prijavljeni su slučajevi osteonekroze, osobito kod bolesnika s opće poznatim faktorima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili dugotrajnom izloženosti CART-u. Učestalost te pojave nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska/ostale populacije

Djeca i adolescenti: profil nuspojava kod djece i adolescenata temelji se na integriranim podacima o sigurnosti iz 2 ispitivanja (podaci iz 24. tjedna ispitivanja APV29005 i podaci iz 168. tjedna ispitivanja APV20003 [završni podaci]) u kojima je 158 ispitanika s HIV-1 infekcijom u dobi od 2 do 18 godina primalo fosamprenavir s ritonavirovom uz osnovnu terapiju nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze (za informacije o primijenjenim doznim režimima za svaku dobnu skupinu vidjeti dio 5.1). Kod 79 % ispitanika izloženost je bila veća od 48 tjedana.

Ukupni sigurnosni profil kod tih 158 ispitanika dječje i adolescentske dobi bio je sličan onome za odraslu populaciju. Povraćanje je bilo češće u pedijatrijskih bolesnika. Nuspojave povezane s lijekom bile su učestalije u ispitivanju APV20003 (57%) tijekom kojeg su ispitanici primali fosamprenavir/ritonavir jednom dnevno nego li u ispitivanju APV29005 (33%) tijekom kojeg su ispitanici primali fosamprenavir/ritonavir 2 puta dnevno.

Nisu identificirana nova sigurnosna pitanja u analizama podataka nakon 48 tjedana iz ispitivanja APV29005 ili APV20002, u kojima su 54 ispitanika u dobi od 4 tjedna do < 2 godine primala fosamprenavir/ritonavir dvaput na dan uz osnovnu terapiju nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze, dok je 5 ispitanika primilo samo jednokratnu dozu fosamprenavira s ritonavirovom ili bez njega.

Bolesnici s hemofilijom: kod bolesnika s hemofilijom koji su primali antiretrovirusne inhibitore proteaze prijavljeni su slučajevi povećanja spontanih krvarenja (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Antidot za Telzir nije poznat. Nije poznato može li se amprenavir ukloniti peritonealnom dijalizom ili hemodijalizom. U slučaju predoziranja bolesnika treba nadzirati zbog pojave znakova toksičnosti (vidjeti dio 4.8) te prema potrebi primijeniti standardne mjere suportivnog liječenja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antivirusni lijekovi za sistemsku primjenu, inhibitori proteaze, ATK
oznaka: J05AE07

Mehanizam djelovanja

Antivirusna aktivnost fosamprenavira zamijećena je *in vitro* zbog prisutnosti amprenavira u tragovima. Amprenavir je kompetitivni inhibitor HIV-1 proteaze. Amprenavir se vezuje za aktivno mjesto HIV-1 proteaze i time sprječava obradu virusnih gag i gag-pol poliproteinskih prekursora što rezultira stvaranjem nezrelih neinfektivnih virusnih čestica.

Primjena fosamprenavira u dozi od 700 mg 2 puta dnevno s ritonavinom u dozi od 100 mg 2 puta dnevno rezultira koncentracijama amprenavira u plazmi (podaci iz ispitivanja APV30003 na bolesnicima koji su ranije primali antiretrovirusnu terapiju) koja dovodi do prilagođenog proteinskog medijana u omjeru C_{min}/IC_{50} i C_{min}/IC_{95} od 21,7 (raspon 1,19-240) odnosno 3,21 (raspon 0,26-30,0).

Antivirusna aktivnost *in vitro*

Antivirusna aktivnost amprenavira *in vitro* procjenjivana je protiv HIV-1 IIIB na akutno i na kronično inficiranim staničnim linijama limfoblasta (MT-4, CEM-CCRF, H9) kao i na limfocitima u perifernoj krvi. Inhibitorna koncentracija amprenavira od 50% (IC_{50}) kretala se u rasponu od 0,012 do 0,08 μ M kod akutno inficiranih stanica, a 0,41 μ M kod kronično inficiranih stanica (1 μ M = 0,50 μ g/ml). Nije definiran odnos između *in vitro* anti-HIV-1 aktivnosti amprenavira i inhibicije HIV-1 replikacije kod ljudi.

Rezistencija

In vivo

a) Bolesnici koji ranije nisu primali antiretrovirusnu ili IP terapiju

U razvojnim programima amprenavira/fosamprenavira ispitivali su se različiti režimi terapije, s ili bez istodobne primjene ritonavira. Analiza uzorka viroloških neuspjeha u tim režimima definirala je 4 glavna puta rezistencije: V32I+I47V, I50V, I54L/M i I84V. Dodatne zamijećene mutacije koje mogu doprinijeti rezistenciji bile su: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V i I93L.

U režimima u kojima su odrasli bolesnici, koji ranije nisu primali antiretrovirusnu terapiju, bili liječeni odobrenim dozama fosamprenavira/ritonavira, kao i u drugim IP režimima, opisane mutacije nisu bile često opažene. 16 od 434 bolesnika koji ranije nisu primali antiretrovirusnu terapiju, a koji su primili

fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 2 puta dnevno u ESS100732 do 48. tjedna imalo je virološki neuspjeh s 14 genotipiziranih izolata. 3 od 14 izolata imalo je mutacije rezistencije na proteaze. U svakom od 3 izolata zamijećena je jedna mutacija za otpornost: K20K/R, I54I/L odnosno I93I/L.

Od 81 pedijatrijskog bolesnika liječenog fosamprenavirom/ritonavirirom koji ranije nije primao IP terapiju, u njih 15 zabilježen je protokolom definiran virološki neuspjeh tijekom 48 tjedana u ispitivanju APV29005 te do 108 tjedana u ispitivanju APV20003. Značajne mutacije proteaze uzrokovane liječenjem ili povezane s amprenavirom (APV) primijećene su u virusu izoliranom u 2 bolesnika. Obrasci rezistencije bili su slični onima primijećenima u odraslih.

b) bolesnici koji su ranije primali IP terapiju

Amprenavir

U ispitivanjima na odraslim bolesnicima koji su ranije primali terapiju s IP, ispitivanju PRO30017 (amprenavir 600 mg/ritonavir 100 mg dva puta dnevno u podispitivanjima A i B u koje je bilo uključeno 80 odnosno 37 bolesnika), kod bolesnika s virološkim neuspjehom pojavile su se sljedeće mutacije: 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 i I93L/M.

Fosamprenavir

U ispitivanjima na odraslim bolesnicima koji su ranije primali terapiju s IP, ispitivanju APV30003 i njegovoj ekstenziji, APV30005 (fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 2 puta dnevno: n=107), kod bolesnika s virološkim neuspjehom kroz 96 tjedana pojavile su se sljedeće mutacije: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V i L90M.

U pedijatrijskim ispitivanjima APV20003 i APV29005, 77 bolesnika koji su ranije primali IP terapiju liječeno je režimima koji su sadržavali fosamprenavir/ritonavir; a 43 bolesnika zadovoljila su utvrđene kriterije za virološki neuspjeh tijekom 48 tjedana u ispitivanju APV29005 te do 108 tjedana u ispitivanju APV20003. Značajne mutacije proteaze uzrokovane liječenjem ili povezane s amprenavirom primijećene su u virusu izoliranom u 1 bolesnika iz ispitivanja APV29005 i 6 bolesnika iz ispitivanja APV20003. Profili mutacija bili su slični onima opisanima kod odraslih bolesnika liječenih fosamprenavirom/ritonavirirom, a koji su ranije primali IP terapiju.

Antivirusna aktivnost prema genotipskoj/fenotipskoj rezistenciji

Testiranje genotipske rezistencije

Za procjenu aktivnosti amprenavira/ritonavira ili fosamprenavira/ritonavira kod ispitanika s izolatima otpornim na PI može se koristiti sustav za genotipsku interpretaciju. Trenutno važeći (iz srpnja 2006.) ANRS AC-11 algoritam za fosamprenavir/ritonavir definira rezistenciju kao prisutnost mutacija V32I+I47A/V ili I50V, ili barem četiri mutacije od: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V i L90M, i povezan je s povećanom fenotipskom rezistencijom na fosamprenavir s ritonavirirom kao i sa smanjenjem vjerojatnošću virološkog odgovora (rezistencija). Zaključci o značaju određenih mutacija ili mutacijskih obrazaca podložni su promjenama u skladu s dodatnim podacima te se za analizu rezultata ispitivanja rezistencije preporučuje konzultirati trenutno važeći interpretacijski sistem.

Testiranje fenotipske rezistencije

Za procjenu aktivnosti amprenavira/ritonavira ili fosamprenavira/ritonavira kod bolesnika s izolatima otpornim na IP mogu se koristiti klinički validirani sistemi za fenotipsku interpretaciju. Dijagnostičke tvrtke za ispitivanje rezistencije razvile su fenotipske skale isključenja za FPV/RTV koje se mogu koristiti za interpretaciju rezultata testiranja rezistencije.

Kliničko iskustvo

Kliničko iskustvo s fosamprenavirom pojačanim ritonavirovom uglavnom se temelji na 2 otvorena ispitivanja: prvom, na bolesnicima koji nisu primali raniju terapiju antiretrovirusnim lijekovima (ispitivanje ESS100732) i drugom, na bolesnicima koji su primali raniju terapiju antiretrovirusnim lijekovima (ispitivanje APV30003). Oba ova ispitivanja uspoređivala su kombinacije fosamprenavira/ritonavira s lopinavirom/ritonavirovom.

Odrasli bolesnici koji nisu primali raniju antiretrovirusnu terapiju

U randomiziranom otvorenom ispitivanju (ESS100732 - KLEAN) na bolesnicima koji nisu primali raniju antiretrovirusnu terapiju, fosamprenavir (700 mg) istodobno primijenjen s niskom dozom ritonavira (100 mg) u režimu 2 puta na dan uz tabletu s fiksnom kombinacijom abakavira/lamivudina (600 mg / 300 mg) 1 put na dan i tijekom 48 tjedana, pokazana je usporediva djelotvornost prema lopinavir/ritonavir (400 mg / 100 mg) primijenjenom 2 puta dnevno u kombinaciji s abakavirom/lamivudinom (600 mg / 300 mg jednom dnevno).

Temeljem udjela bolesnika koji su postigli razine HIV-1 RNA u plazmi < 400 kopija/ml u 48. tjednu (primarni ishod), dokazana je neinferiornost fosamprenavira istodobno primijenjenog s ritonavirovom prema lopinaviru/ritonaviru. U analizi vremena do gubitka virološkog odgovora (engl. Time to loss of virological response (TLOVR)) za ITT(E) populaciju, udio bolesnika koji su dostigli <400 kopija/ml bio je 73 % (315 / 434) u skupini koja je primala fosamprenavir ritonavir, a 71 % (317 / 444) u skupini koja je primala lopinavir/ritonavir, s 95% intervalom pouzdanosti razlike [-4,84%; 7;05%].

Ishodi djelotvornosti prema podskupinama pokazani su u niže navedenoj tablici.

Tablica 1 Ishod djelotvornosti u 48. tjednu u ESS100732 (bolesnici koji nisu ranije primali antiretrovirusnu terapiju)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n= 434)	LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n=444)
ITT-E Populacija TLOVR analiza	Udio s HIV-1 RNK < 400 kopija/ml	
Svi ispitanici	72,5 %	71,4%
Početna HIV-1 RNK < 100.000 kopija/ml	69,5 % (n=197)	69,4% (n=209)
Početna HIV-1 RNK ≥ 100.000 kopija/ml	75,1% (n=237)	73,2% (n=235)
	Udio sa HIV-1 RNK < 50 kopija/ml	
Svi ispitanici	66%	65%
Početna HIV-1 RNK < 100.000 kopija/ml	67% (n=197)	64% (n=209)
Početna HIV-1 RNK ≥ 100.000 kopija/ml	65% (n=237)	66% (n=235)
	Medijan promjene od početnih vrijednosti CD4 stanica (stanica/μl)	
Opažena ITT-E analiza	176 (n=323)	191 (n=336)

Nakon završetka razdoblja liječenja od 48 tjedana, ispitanici u Europi i Kanadi mogli su sudjelovati u nastavku ispitivanja do 144. tjedna održavajući svoj režim liječenja kako su randomizirani na početku ispitivanja. U nastavak ispitivanja bilo je uključeno samo 22% originalne populacije KLEAN ispitivanja.

Ishodi djelotvornosti pokazani su u dolje navedenoj tablici.

Tablica 2 Ishod djelotvornosti u 96. i 144. tjednu u ESS100732 produžetku (bolesnici koji nisu ranije primali antiretrovirusnu terapiju)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n= 105)	LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n=91)
ITT (Ext) Populacija TLOVR analiza	Udio sa HIV-1 RNK < 400 kopija/ml	
96. tjedan	93%	87%
144. tjedan	83%	70%
	Udio sa HIV-1 RNK < 50 kopija/ml	
96. tjedan	85%	75%
144. tjedan	73%	60%
ITT (Ext) Analiza opaženog	Medijan promjene od početnih vrijednosti CD4 stanica (stanica/ μ l)	
96. tjedan	292 (n=100)	286 (n=84)
144. tjedan	300 (n=87)	335 (n=66)

Odrasli bolesnici koji su ranije primali antiretrovirusnu terapiju

U randomiziranom otvorenom ispitivanju (APV30003) na bolesnicima koji su primali raniju terapiju inhibitorima proteaze s virološkim neuspjehom (manje ili jednako 2 IP), kombinacija fosamprenavira s ritonavirovom (700/100 mg 2 puta dnevno ili 1400/200 mg jednom dnevno) nije pokazala neinferiornost prema lopinaviru/ritonaviru s obzirom na supresiju virusa mjerenu prosječnom površinom ispod krivulje minus početne vrijednosti (AAUCMB) za HIV-1 RNK u plazmi tijekom razdoblja od 48 tjedana (primarni ishod). Rezultati su bili u korist grane lopinavira/ritonavira, kao što se detaljnije navodi u nastavku.

Svi bolesnici u ovom ispitivanju neuspješno su liječeni s ranijim režimom inhibitora proteaze (definiranim kao HIV1 RNK u plazmi koja se nikad nije spustila ispod 1 000 kopija/ml nakon barem 12 uzastopnih tjedana terapije, ili kao početna supresija HIV1 RNK koja se nakon toga vratila na ≥ 1 000 kopija/ml). Međutim, samo je 65% bolesnika, pri uključivanju u ispitivanje, bilo na režimu temeljenom na PI.

Populacija je uglavnom uključivala bolesnike s umjerenim iskustvom s antiretrovirusnim lijekovima. Medijan trajanja prethodne izloženosti NRTI bio je 257 tjedana za bolesnike koji su primali fosamprenavir s ritonavirovom 2 puta dnevno (79 % imalo je ≥ 3 ranije NRTI) i 210 tjedana za bolesnike koji su primali lopinavir/ritonavir (64 % imalo je ≥ 3 ranije NRTI). Medijan trajanja prethodne izloženosti inhibitorima proteaze bio je 149 tjedana za bolesnike koji su primali fosamprenavir s ritonavirovom 2 puta dnevno (49 % primilo je ≥ 2 prethodna IP) i 130 tjedana za bolesnike koji su primali lopinavir/ritonavir (40 % primilo je ≥ 2 prethodna IP).

Srednja vrijednost AAUCMB (\log_{10} c/ml) u ITT (E) populaciji (opažena analiza) u 48. tjednu (primarni ishod) i drugi ishodi djelotvornosti prema podskupinama opisuju se u tablicama koje slijede:

Tablica 3 Ishodi djelotvornosti u 48. tjednu u APV30003 na ITT(E) populaciji (bolesnici koji su ranije primali antiretrovirusnu terapiju)

	FPV/RTV BID (N=107)	LPV/RTV BID (N=103)
AAUCMB analiza opaženog	Srednja vrijednost (n)	Srednja vrijednost (n)
Svi bolesnici	-1,53 (105)	-1,76 (103)
1000 – 10 000 kopija/ml	-1,53 (41)	-1,43 (43)
>10000 – 100 000 kopija/ml	-1,59 (45)	-1,81 (46)
>100 000 kopija/ml	-1,38 (19)	-2,61 (14)
FPV/RTV BID naspram LPV/RTV BID	AAUCMB Srednja vrijednost razlike (97,5% CI)	
Svi bolesnici	0,244 (-0,047; 0,536)	
1 000 – 10 000 kopija/ml	-0,104 (-0,550; 0,342)	
>10 000 – 100 000 kopija/ml	0,216 (-0,213; 0,664)	
>100 000 kopija/ml	1,232 (0,512; 1,952)	
AAUCMB analiza opaženog	Srednja vrijednost (n)	Srednja vrijednost (n)
Svi bolesnici	-1,53 (105)	-1,76 (103)
Broj CD4 <50	-1,28 (7)	-2,45 (8)
≥50	-1,55 (98)	-1,70 (95)
<200	-1,68 (32)	-2,07 (38)
≥ 200	-1,46 (73)	-1,58 (65)
GSS do OBT¹ 0	-1,42 (8)	-1,91 (4)
1	-1,30 (35)	-1,59 (23)
≥ 2	-1,68 (62)	-1,80 (76)
Svi bolesnici, RD=F analiza²	n (%)	n(%)
Ispitanici (%) s HIV-1 RNK u plazmi <50 kopija/ml	49 (46%)	52 (50%)
Ispitanici (%) s HIV-1 RNK u plazmi <400 kopija/ml	62 (58%)	63 (61%)
Ispitanici s promjenom HIV-1 RNK u plazmi >1 log₁₀ od početnih vrijednosti	62 (58%)	71 (69%)

Promjena od početnih vrijednosti CD4 stanica (stanica/ μ l)	Medijan (n)	Medijan (n)
Svi bolesnici	81 (79)	91 (85)

Legenda: ¹GSS do OBT: Ocjena genotipske osjetljivosti (Genotypic Sensitivity Score, GSS) do optimizirane osnovne terapije (Optimised Background, OBT). GSS je dobiven koristeći ANRS 2007 smjernice. ²RD=F: Analiza povratak ili prekid jednak neuspjehu ekvivalentna je TLOVR. FPV/RTV BID – Fosamprenavir s ritonaviro 2 puta dnevno, LPV/RTV BID – Lopinavir/ritonavir 2 puta dnevno

Tablica 4 AAUCMB u 48. tjednu prema ocjeni genotipske osjetljivosti OBT početnih vrijednosti rezistencije na FPV/RTV

	AAUCMB u 48. tjednu (n)		
	Svi ispitanici	Prijemčivi za FPV/RTV < 4 mutacije od ocjene	Otporni na FPV/RTV ≥ 4 mutacije od ocjene
0	-1,42 (8)	-1,83 (4)	-1,01 (4)
1	-1,30 (35)	-1,42 (29)	-0,69 (6)
≥ 2	-1,68 (62)	-1,76 (56)	-0,89 (6)
Svi bolesnici	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)

Kao što je prikazano u gornjoj tablici, samo 16 bolesnika imalo je početnu vrijednost virusa s rezistencijom na FPV/RTV prema ANRS ocjeni. Podatke dobivene iz tog malog broja koji su dalje analizirani pomoću GSS podskupina treba interpretirati s oprezom.

Nema dovoljno podataka da bi se preporučila primjena fosamprenavira s ritonaviro 2 puta dnevno kod bolesnika koji su ranije primali snažno antiretrovirusno liječenje.

Bolesnici dječje i adolescentske dobi iznad 6 godina

Tablete i oralna suspenzija fosamprenavira s ritonaviro 2 puta dnevno u kombinaciji s NRTI procjenjivani su kod dječjih i adolescentnih bolesnika i kod onih koji su primali i kod onih koji nisu ranije primali terapiju inhibitora proteaze. Koristi u ovoj dobnoj skupini uglavnom su izvedene iz ispitivanja APV29005, otvorenog ispitivanja tijekom razdoblja od 48 tjedana u kojem se procjenjuju farmakokinetički profili, sigurnost i antivirusna aktivnost fosamprenavira s ritonaviro 2 puta dnevno primijenjenih 2 puta na dan kod bolesnika koji su ranije primali terapiju HIV 1 inhibitorima proteaze kao i onih koji ranije nisu primali takvu terapiju, u dobi od 2 do 18 godina. Rezultati tijekom 48 tjedana liječenja navedeni su u nastavku.

U APV29005 uključeno je 30 bolesnika u dobi od 6 do 11 godina (od kojih je većina liječena fosamprenaviro 2 puta dnevno ili prema režimu primjene tableta za odrasle) i 40 bolesnika u dobi od 12 do 18 godina (od kojih je većina liječena režimom primjene tableta za odrasle).

Tablica 5 Početne značajke i ishodi djelotvornosti u 48. tjednu u ITT(E) populaciji iz ispitivanja APV29005

	Bolesnici u dobi od 6 do 11 godina N=30	Bolesnici u dobi od 12 do 18 godina N=40
Početne značajke		
Status liječenja antiretrovirusnom terapijom /IP, n (%)		
Bolesnici koji ranije nisu primali antiretrovirusnu terapiju	2 (7)	14 (35)
Bolesnici koji su ranije primali antiretrovirusnu terapiju, ali ne i IP	8 (27)	12 (30)
Bolesnici koji su ranije primali IP	20 (67)	14 (35)
Medijan trajanja izloženosti ranijoj antiretrovirusnoj terapiji, tjedni		
NRTI	386	409
IP	253	209
Medijan HIV-1 RNK log ₁₀ kopija/ml u plazmi	4,6 (n=29)	4,7
>100 000 kopija/ml, n (%)	9 (31)	13 (33)
Medijan CD4 stanica/μl	470	250
broj CD4 stanica < 350 stanica/μl, n (%)	10 (33)	27 (68)
Ishodi djelotvornosti		
Bolesnici s razinom HIV-1 RNK u plazmi < 400 kopija/ml, analiza podataka prikupljenih samo pri jednom posjetu (<i>engl. snapshot analysis</i>)	16 (53%)	25 (63%)
Medijan promjene broja CD4 stanica od početne vrijednosti (stanica/μl), analiza opaženog	210 (n=21)	140 (n=35)

Ti podaci dodatno su potkrijepljeni suportivnim ispitivanjem APV20003. Međutim, korišten je različit režim doziranja od onog u ispitivanju APV29005.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon peroralne primjene fosamprenavir se, prije dolaska u sistemski krvotok, brzo i gotovo u cijelosti hidrolizira na amprenavir i anorganske fosfate. Čini se da se konverzija fosamprenavira u amprenavir primarno događa u crijevnom epitelu.

Farmakokinetička svojstva amprenavira nakon istodobne primjene lijeka Telzir s ritonavinom procjenjivala su se na zdravim odraslim ispitanicima i bolesnicima inficiranim HIV-om te nije primijećena značajna razlika između te dvije skupine.

Telzir u obliku tableta i oralne suspenzije, kada se oba oblika daju natašte, daje vrijednosti AUC ekvivalentne amprenaviru u plazmi, a Telzir u obliku oralne suspenzije davao je 14% viši C_{max} amprenavira u plazmi od oralnih tableta.

Apsorpcija

Nakon primjene jedne doze fosamprenavira vršne koncentracije amprenavira u plazmi zamijećene su oko 2 sata nakon primjene. Vrijednosti AUC za fosamprenavir općenito su manje od 1% zabilježenih za amprenavir. Nije ustanovljena apsolutna bioraspodjelivost fosamprenavira kod ljudi.

Nakon peroralne primjene višestrukih ekvivalentnih doza fosamprenavira i amprenavira zamijećene su usporedive vrijednosti AUC za amprenavir, međutim, vrijednosti C_{max} bile su oko 30% niže, a vrijednosti C_{min} oko 28% više kod fosamprenavira.

Uspoređujući s vrijednostima dobivenim kada se fosamprenavir primjenjuje samostalno, istodobna primjena ritonavira s fosamprenavirom povećava AUC amprenavira u plazmi za oko 2 puta, a vrijednost $C_{\tau,ss}$ u plazmi za 4 do 6 puta.

Nakon peroralne primjene višestrukih doza fosamprenavira od 700 mg s ritonavirirom od 100 mg 2 puta dnevno amprenavir je brzo apsorbiran s geometrijskom srednjom vrijednosti (95% CI) vršne koncentracije amprenavira u plazmi pri stanju dinamičke ravnoteže (C_{max}) od 6,08 (5,38-6,86) $\mu\text{g/ml}$ do koje dolazi oko 1,5 (0,75-5,0) sati nakon doziranja (t_{max}). Srednja vrijednost koncentracije amprenavira u plazmi pri stanju dinamičke ravnoteže (C_{min}) bila je 2,12 (1,77-2,54) $\mu\text{g/ml}$ i $AUC_{0-\tau}$ bilo je 39,6 (34,5-45,3) $\text{h} \cdot \mu\text{g/ml}$.

Postprandijalna primjena fosamprenavira u obliku tableta (standardizirani obrok s visokim udjelom masnoća: 967 kcal, 67 g masti, 33 g proteina, 58 g ugljikohidrata) nije promijenila farmakokinetiku amprenavira u plazmi (C_{max} , t_{max} ili $AUC_{0-\infty}$) u usporedbi s onom kod primjene ovog oblika lijeka natašte. Tablete lijeka Telzir mogu se uzimati neovisno o unosu hrane.

Istodobna primjena amprenavira sa sokom od grejpa nije bila povezana s klinički značajnim promjenama farmakokinetike amprenavira u plazmi.

Distribucija

Očiti volumen distribucije amprenavira nakon primjene lijeka Telzir je oko 430 l (6 l/kg uz pretpostavku tjelesne težine od 70 kg) što upućuje na velik volumen distribucije sa slobodnim prodiranjem amprenavira u tkiva izvan sistemske cirkulacije. Pri istodobnoj primjeni lijeka Telzir i ritonavira ta se vrijednost smanjuje za oko 40%, najvjerojatnije zbog povećanja bioraspoloživosti amprenavira.

U ispitivanjima *in vitro* vezivanje proteina amprenavira je oko 90 %. Vezan je za glikoprotein alfa-1-kiselina (AAG) i albumin, ali ima veći afinitet za AAG. Pokazano je da se tijekom terapije antiretrovirusnim lijekovima koncentracije AAG-a smanjuju. Ta promjena smanjit će ukupnu koncentraciju djelatne tvari u plazmi, međutim, količina nevezanog amprenavira, koja predstavlja funkcionalnu grupu, vjerojatno će ostati nepromijenjena.

Prodor amprenavira u cerebrospinalni likvor kod ljudi je zanemariv. Čini se da amprenavir prodire u sjemenu tekućinu, iako su koncentracije u sjemenjnoj tekućini niže od onih u plazmi.

Biotransformacija

Nakon peroralne primjene fosamprenavir se apsorbira putem crijevnog epitela te brzo i gotovo u cijelosti hidrolizira na amprenavir i anorganske fosfate. Amprenavir se primarno metabolizira u jetri s izlučivanjem manje od 1% nepromijenjene tvari putem urina. Primarni metabolički put je preko enzima citokroma P450 3A4. Ritonavir inhibira metabolizam amprenavira putem inhibicije CYP3A4, što rezultira povećanim koncentracijama amprenavira u plazmi. Amprenavir je k tome također inhibitor enzima CYP3A4, iako u manjoj mjeri od ritonavira. Stoga je potreban oprez pri istodobnoj primjeni lijeka Telzir i ritonavira s lijekovima koji induciraju, inhibiraju ili su supstrati CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Eliminacija

Nakon primjene lijeka Telzir poluvrijeme amprenavira je 7,7 sati. Kada se Telzir istodobno primjenjuje s ritonavirirom poluvrijeme amprenavira povećava se na 15-23 sata.

Primarni put eliminacije amprenavira je kroz metabolizam jetre s izlučivanjem manje od 1 % nepromijenjene tvari u urin, bez detektabilnih količina amprenavira u fecesu. Metaboliti predstavljaju oko 14% primijenjene doze amprenavira u urinu i oko 75% u fecesu.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

U kliničkom ispitivanju farmakokinetike fosamprenavira kod pedijatrijskih bolesnika 8 ispitanika u dobi od 12 do 18 godina primilo je standardnu dozu tableta fosamprenavira za odrasle od 700 mg 2 puta dnevno (s ritonaviroom 100 mg 2 puta dnevno). U usporedbi s ranijim podacima o odrasloj populaciji koja je primala fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg 2 puta dnevno, ispitanici od 12 do 18 godina imali su 20% niže vrijednosti APV AUC(0-24) u plazmi, 23% nižu vrijednost C_{max} , i 20% nižu vrijednost C_{min} . Djeca u dobi od 6 do 11 godina (n=9) koja su primala fosamprenavir/ritonavir u dozi 18/3 mg/kg 2 puta dnevno imala su 26% veću AUC(0-24) te slične vrijednosti C_{max} i C_{min} onima kod starije populacije koja je primala fosamprenavir/ritonavir u dozama od 700/100 mg 2 puta dnevno.

APV20002 je faza II otvorenog ispitivanja u trajanju od 48 tjedana, osmišljena za procjenu farmakokinetike, sigurnosti, podnošljivosti i antivirusne aktivnosti fosamprenavira sa i bez ritonavira kod pedijatrijskih ispitanika u dobi od 4 tjedna < 2 godine starosti. U usporedbi s ranije ispitivanom odraslom populacijom koja je primala fosamprenavir s ritonaviroom u dozama 700 mg/100 mg 2 puta dnevno, podskupina od 5 pedijatrijskih ispitanika u dobi od 6 do 24 mjeseca koji su primali fosamprenavir/ritonavir u dozi od 45/7 mg/kg 2 puta dnevno pokazala je, unatoč oko 5 puta povećanju doza fosamprenavira i ritonavira prema mg/kg, da je u pedijatrijskih ispitanika AUC(0- τ) amprenavira u plazmi oko 48 % niži, C_{max} 26 % niži, i C_t 29 % niži. Ne mogu se donijeti preporuke o doziranju za jako mladu djecu (djeca u dobi < 2 godine starosti) te se Telzir s ritonaviroom ne preporučuje za tu populaciju bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Starija populacija

Farmakokinetika fosamprenavira u kombinaciji s ritonaviroom nije ispitana kod bolesnika starijih od 65 godina.

Oštećenje bubrega

Bolesnici s oštećenjem bubrega nisu se posebno ispitivali. Manje od 1% terapijske doze amprenavira izlučuje se nepromijenjeno u urin. Bubrežni klirens ritonavira također je zanemariv te bi utjecaj oštećenja bubrega na eliminaciju amprenavira i ritonavira trebao biti minimalan.

Oštećenje jetre

Fosamprenavir se kod ljudi pretvara u amprenavir. Glavni put eliminacije amprenavira i ritonavira je putem metabolizma jetre.

Farmakokinetika amprenavira u plazmi procjenjivala se tijekom 14 dana u ispitivanju ponovljenih doza na odraslim ispitanicima inficiranim HIV-1 koji su bolovali od blagog, umjerenog ili teškog oštećenja jetre, a koji su primali fosamprenavir s ritonaviroom u usporedni s uparenim kontrolnim ispitanicima s normalnom funkcijom jetre.

U ispitanika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh indeks 5-6) režim doziranja fosamprenavirom od 700 mg 2 puta dnevno uz smanjenu učestalost doziranja ritonaviroom od 100 mg jednom dnevno davao je nešto višu vrijednost C_{max} (17 %) amprenavira u plazmi, nešto višu vrijednost AUC(012) (22 %) amprenavira u plazmi, slične ukupne vrijednosti C12 amprenavira u plazmi i oko 117 % više vrijednosti nevezanog amprenavira C12 od onih kod ispitanika s normalnom funkcijom jetre koji su primali standardni režim doziranja fosamprenavira/ritonavira od 700 mg/100 mg 2 puta dnevno.

Kod ispitanika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh indeks 7-9) predviđa se da bi smanjena doza fosamprenavira od 450 mg 2 puta dnevno uz smanjenu učestalost doziranja ritonaviroom od 100 mg jednom dnevno dala slične vrijednosti C_{max} i AUC(0-12) amprenavira u plazmi, ali s oko 35 % nižom ukupnom vrijednosti C12 amprenavira u plazmi i oko 88% višim vrijednostima C12 za nevezani amprenavir od onih koje se postižu kod ispitanika s normalnom funkcijom jetre, a koji primaju standardni režim doziranja fosamprenavirom i ritonaviroom 700 mg/100 mg 2 puta dnevno. Predviđene razine izloženosti temelje se na ekstrapolaciji iz podataka prikupljenih u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetre nakon primjene fosamprenavira u dozi od 300 mg dvaput na dan u kombinaciji s ritonaviroom u dozi od 100 mg jedanput na dan.

Kod ispitanika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh indeks 10-13) smanjena doza fosamprenavira od 300 mg 2 puta dnevno uz smanjenu učestalost doziranja ritonaviroom od 100 mg jednom dnevno omogućavala je 19% niže vrijednosti C_{max} za amprenavir u plazmi, 23% niže vrijednosti AUC(0-12) i 38 % niže vrijednosti C12, ali sa sličnim C12 vrijednostima za nevezani amprenavir u plazmi od onih koje se postižu kod ispitanika s normalnom funkcijom jetre, a koji primaju standardni dozni režim fosamprenavirom i ritonaviroom 700 mg/100 mg 2 puta dnevno. Unatoč smanjenju učestalosti doziranja ritonaviroom, ispitanici s teškim oštećenjem jetre imali su 64% višu vrijednost C_{max} za ritonavir, 40% višu vrijednost AUC(0-24) za ritonavir i 38% višu vrijednost C12 za ritonavir od onih koje se postižu kod ispitanika s normalnom funkcijom jetre, a koji primaju standardni režim doziranja fosamprenavirom i ritonaviroom 700 mg/100 mg 2 puta dnevno.

Kombinacija fosamprenavira s ritonaviroom općenito je bila dobro podnošljiva kod ispitanika s blagim, umjerenom ili teškim oštećenjem jetre, a navedeni režimi doziranja imali su slične profile nuspojava kao i kliničke laboratorijske profile, poput onih u ranijim ispitivanjima na ispitanicima s normalnom funkcijom jetre inficiranih s HIV-1.

Trudnoća

Farmakokinetika amprenavira (APV) ispitivala se u trudnica koje su primale FPV/RTV u dozi od 700/100 mg dvaput na dan tijekom drugog (n=6) ili trećeg tromjesečja trudnoće (n=9) te nakon poroda. Izloženost APV-u bila je 25-35% manja tijekom trudnoće. Geometrijska srednja vrijednost (95% CI) i vrijednost C_{tau} APV-a iznosile su 1,31 (0,97; 1,77) $\mu\text{g/ml}$ za drugo tromjesečje, 1,34 (0,95; 1,89) $\mu\text{g/ml}$ za treće tromjesečje te 2,03 (1,46; 2,83) $\mu\text{g/ml}$ nakon poroda i kretale su se unutar raspona vrijednosti opaženog u bolesnica koje nisu bile trudne, a koje su liječene istim režimima koji su sadržavali FPV/RTV.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost je bila slična onoj kod amprenavira i do nje je dolazilo pri razinama izloženosti amprenaviru u plazmi ispod razine izloženosti kod ljudi nakon liječenja fosamprenavirom u kombinaciji s ritonaviroom u preporučenoj dozi.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza provedenim na odraslim štakorima i psima za fosamprenavir su se pojavili dokazi o uzrokovanju gastrointestinalnih poremećaja (salivacija, povraćanje, meki do tekući feces) i o promjenama na jetri (povećane težine jetre, povišenoj aktivnosti jetrenih enzima u serumu i mikroskopskih promjena, uključujući nekrozu hepatocita). Pri liječenju mladih životinja, a u usporedbi s odraslim životinjama, nije došlo do akumuliranja toksičnosti, ali podaci su upućivali na strmiji odgovor na dozu.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti fosamprenavira provedenim na štakorima nije bilo utjecaja na mušku plodnost. Kod ženki je pri visokim dozama došlo do smanjenja težine gravidnih uterusa (0-16%), najvjerojatnije zbog smanjenja broja žutih tijela u ovarijima i broja implantacija. U skotnih štakora i kunića nisu zamijećeni značajniji učinci na embrio-fetalni razvoj. Međutim, došlo je do povećanja broja pobačaja. Sistemska izloženost kod kunića pri visokim dozama bila je samo 0,3 puta od one koju nalazimo kod izloženosti ljudi pri maksimalnoj kliničkoj dozi te stoga razvojna toksičnost fosamprenavira nije u cijelosti utvrđena. Kod štakora koji su pre- i postnatalno bili izloženi

fosamprenaviru, kod mladunčadi je došlo do poremećenog fizičkog i funkcionalnog razvoja te smanjenja rasta. Došlo je do smanjenog preživljenja mladunčadi. Nadalje, pri parenju mladunčadi nakon doseganja odrasle dobi, zamijećen je smanjeni broj mjesta implantacije po leglu te produljenje gestacije.

Fosamprenavir nije pokazao mutagenost ili genotoksičnost u standardnom setu *in vitro* i *in vivo* testova. U ispitivanjima dugotrajne karcinogenosti fosamprenavira provedenim na miševima i štakorima zamijećeno je povećanje hepatocelularnih adenoma i hepatocelularnih karcinoma kod miševa pri razinama izloženosti ekvivalentnim od 0,1 do 0,3-puta od onih koje nalazimo kod ljudi kod doze od 700 mg fosamprenavira sa 100 mg ritonavira 2 puta dnevno, kao i povećanje hepatocelularnih adenoma i adenoma folikularnih stanica štitnjače kod štakora pri razinama izloženosti od 0,3 do 0,6-puta od onih koje nalazimo kod ljudi kod doze od 700 mg fosamprenavira sa 100 mg ritonavira 2 puta dnevno. Značaj hepatocelularnih nalaza kod glodavaca za ljude nije poznat, međutim, iz kliničkih ispitivanja ili podataka nakon stavljanja lijeka u promet ne postoje dokazi koji bi upućivali da ti nalazi imaju klinički značaj. Ispitivanja ponovljenih doza s fosamprenavirom provedena na štakorima pokazala su učinke konzistentne s indukcijom jetrenih enzima što kod štakora predstavlja predispoziciju za razvoj neoplazmi štitnjače. Tumorogeni potencijal za štitnjaču smatrao se specifičnim za vrstu. Nije poznat klinički značaj tih nalaza. Samo kod štakora zamijećeno je povećanje hiperplazije intersticijskih stanica kod muških jedinki pri razinama izloženosti koje su bile ekvivalentne 0,5-puta onih koje nalazimo kod ljudi, kao i povećanje adenokarcinoma endometrija uterusa kod ženki pri razinama izloženosti koje su bile ekvivalentne 1,1-puta onih koje nalazimo kod ljudi. Incidencija nalaza na endometriju bila je blago povećana u usporedbi s istodobnom kontrolnom skupinom, ali unutar poznatog raspona za ženke štakora. Nije poznat značaj adenokarcinoma endometrija uterusa za ljude, međutim, iz kliničkih ispitivanja ili podataka nakon stavljanja lijeka u promet ne postoje dokazi koji bi upućivali da ti nalazi imaju klinički značaj.

6. FARMACEUTSKI PODATCI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
povidon K30
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Film-ovojnica tablete:

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
gliceroltriacetat
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

HDPE bočice s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu koje sadrže 60 tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Nizozemska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/04/282/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12. srpnja 2004.
Datum obnove odobrenja: 15. svibnja 2009.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Telzir 50 mg/ml oralna suspenzija

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml oralne suspenzije sadrži 50 mg fosamprenavira u obliku fosamprenavirkalcija (što odgovara približno 43 mg amprenavira).

Pomoćne tvari:

Metilparahidroksibenzoat (E218)	1,5 mg/ml
Propilparahidroksibenzoat (E216)	0,2 mg/ml

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna suspenzija

Suspenzija je bijele do gotovo bijele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Telzir je indiciran u kombinaciji s niskom dozom ritonavira u liječenju infekcije virusom humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1) kod odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 godina i starije u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima.

Telzir u kombinaciji s niskom dozom ritonavira nije se pokazao jednako učinkovitim kao lopinavir/ritonavir kod odraslih osoba koje su umjereno liječene antiretrovirusnim lijekovima. Komparativna ispitivanja nisu se provodila na djeci i adolescentima.

Primjena kombinacije lijeka Telzir i niske doze ritonavira nije dovoljno ispitana kod bolesnika koji su prethodno primali snažno antiretrovirusno liječenje.

Kod bolesnika koji su primali inhibitore proteaze (IP) odabir lijeka Telzir treba temeljiti na individualnim testovima virusne rezistencije i podacima o ranijem liječenju (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Telzir se mora primjenjivati samo s niskom dozom ritonavira koja služi kao farmakokinetički pojačivač amprenavira i u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Stoga se prije započinjanja terapije lijekom Telzir mora proučiti sažetak opisa svojstava lijeka ritonavir.

Terapiju treba započeti liječnik koji je iskusan u liječenju HIV infekcija.

Fosamprenavir je predlijeak amprenavira i ne smije se primjenjivati istodobno s drugim lijekovima koji sadrže amprenavir.

Svim bolesnicima treba naglasiti važnost pridržavanja cijelog preporučenog režima doziranja.

Preporučuju se mjere opreza u slučajevima kada su premašene preporučene doze fosamprenavira s ritonavirovom navedene u nastavku (vidjeti dio 4.4).

Suspenzija lijeka Telzir uzima se peroralno.

Prije uzimanja prve doze bocu snažno tresite 20 sekundi, a prije uzimanja svake sljedeće doze 5 sekundi.

Telzir je također dostupan u obliku 700 mg filmom obloženih tableta.

Odrasli

Odrasli **trebaju** oralnu suspenziju uzeti **bez** hrane, na prazan želudac.

Za preporuke doziranja u odraslih molimo pogledajte niže navedenu tablicu.

Pedijatrijski bolesnici od 6. godine života

Pedijatrijski bolesnici bi **trebali** uzimati oralnu suspenziju **sa** hranom kako bi olakšali gutanje i povećali suradljivost (vidjeti dio 5.2).

Telzir oralna suspenzija je preporučena terapijska opcija za djecu zbog preciznog načina doziranja ovisno o tjelesnoj težini.

Za preporuke doziranja u pedijatrijskih bolesnika molimo pogledajte niže navedenu tablicu.

Nije moguće preporučiti dozu za djecu čija je tjelesna težina manja od 25kg.

Djeca mlađa od 6 godina

Telzir s ritonavirovom ne preporučuje se kod djece mlađe od 6 godina zbog nedostatnih podataka o farmakokinetici, sigurnosti i antivirusnom odgovoru (vidjeti dio 5.2).

Preporuke za doziranje lijeka Telzir s ritonavirovom

Dob	Tjelesna težina	Doza lijeka Telzir (DVA PUTA DNEVNO)	Doza Ritonavira (DVA PUTA DNEVNO)
Odrasli (≥18 godina)		Tablete ili oralna suspenzija 700 mg (1 tableta ili 14 ml suspenzije) Oralnu suspenziju treba uzimati bez hrane	Kapsule ili otopina 100 mg
6-17 godina	≥39 kg	Tablete ili oralna suspenzija 700 mg (1 tableta ili 14 ml suspenzije) Oralnu suspenziju treba uzimati s hranom	Kapsule ili otopina 100 mg

	33-38 kg	Oralna suspenzija 18 mg/kg (0,36 ml/kg); najviše 700 mg ili 14 ml Oralnu suspenziju treba uzimati s hranom	Kapsule ili otopina 100 mg
	25-32 kg	Oralna suspenzija 18 mg/kg (0,36 ml/kg) Oralnu suspenziju treba uzimati s hranom	Otopina 3 mg/kg
	<25 kg	Ne postoje preporuke o doziranju	
<6 godina		Ne preporučuje se	

Stariji (iznad 65. godine života)

Farmakokinetika fosamprenavira nije ispitivana u ovoj populaciji bolesnika (vidjeti dio 5.2). Stoga ne postoje preporuke za ovu populaciju bolesnika.

Oštećenje bubrega

Nije potrebna prilagodba doze kod bolesnika s oštećenjem bubrega (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetre

Za odrasle s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh indeks: 5-6) preporučena doza je 700 mg fosamprenavira dva puta dnevno sa 100 mg ritonavira **jedanput** dnevno.

Kod odraslih s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh indeks: 7-9) preporučena doza je 450 mg fosamprenavira (tj. 9 ml Telzir oralne suspenzije) 2 puta dnevno sa 100 mg ritonavira **jedanput** dnevno. Ova prilagođena doza nije ocijenjena u kliničkom ispitivanju nego je dobivena ekstrapolacijom (vidjeti dio 5.2).

Za odrasle s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh indeks: 10-15): fosamprenavir treba primijeniti oprezno, u smanjenoj dozi od 300 mg fosamprenavira 2 puta dnevno sa 100 mg ritonavira **jedanput** dnevno.

Općenito, čak i uz navedene prilagodbe doza kod odraslih s oštećenjem jetre, zbog povećane varijabilnosti između bolesnika (vidjeti dio 5.2) kod nekih bolesnika očekivane koncentracije amprenavira i/ili ritonavira u plazmi mogu biti više ili niže od onih kod bolesnika s normalnom funkcijom jetre te je stoga potrebno pomno praćenje virološkog odgovora i sigurnosnog profila.

U ovoj skupini bolesnika, oralnu suspenziju **treba** uzimati **bez** hrane, na prazan želudac.

Ne postoje preporučene doze za djecu i adolescente s oštećenjem jetre jer se nisu provodila ispitivanja na bolesnicima u tim dobnim skupinama.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na fosamprenavir, amprenavir, ritonavir ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Telzir se ne smije primjenjivati istodobno s lijekovima koji imaju usku terapijsku širinu, a koji su supstrati citokroma P450 3A4 (CYP3A4), npr. alfuzosin, amiodaron, astemizol, bepridil, cisaprid, dihidroergotamin, ergotamin, pimoqid, kvetiapin, kinidin, terfenadin, oralni midazolam (za mjere opreza pri parenteralnoj primjeni midazolama, vidjeti dio 4.5), oralni triazolam, sildenafil koji se koristi za liječenje plućne arterijske hipertenzije (za primjenu sildenafila kod bolesnika s erektilnom disfunkcijom vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Istodobna primjena antipsihotika lurasidona i fosamprenavira/ritonavira (FPV/RTV) je kontraindicirana (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena paritaprevira i fosamprenavira/ritonavira (FPV/RTV) kontraindicirana je zbog očekivanog povećanja izloženosti paritapreviru i nedostatka kliničkih podataka na temelju kojih bi se ocijenila veličina tog povećanja (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena lijeka Telzir sa simvastatinom ili lovastatinom kontraindicirana je zbog njihove povećane koncentracije u plazmi što može povećati rizik od miopatije, uključujući rabdomiolizu (vidjeti dio 4.5).

Telzir s ritonavikom ne smije se istodobno primjenjivati s lijekovima koji imaju usku terapijsku širinu, a koji su visoko ovisni o metabolizmu putem CYP2D6, poput flekainida i propafenona (vidjeti dio 4.5).

Kontraindicirana je istodobna primjena rifampicina i lijeka Telzir s niskom dozom ritonavira (vidjeti dio 4.5).

Tijekom primjene lijeka Telzir ne smiju se koristiti biljni pripravci koji sadržavaju Gospinu travu (*Hypericum perforatum*) zbog rizika od smanjenja koncentracije u plazmi i smanjenog kliničkog učinka amprenavira (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnici trebaju biti obaviješteni da liječenje lijekom Telzir, ili bilo koja druga antiretrovirusna terapija, ne liječi HIV te se kod njih i dalje mogu razviti oportunističke infekcije i druge komplikacije HIV infekcije.

Fosamprenavir sadrži sulfonamidnu grupu. Nije poznat potencijal ukrižene osjetljivosti između lijekova sulfonamidne skupine i fosamprenavira. U ključnim ispitivanjima lijeka Telzir nije dokazan povećani rizik za razvijanje osipa kod bolesnika koji primaju fosamprenavir s ritonavikom, neovisno o tome jesu li u anamnezi imali alergiju na sulfonamide naspram onih koji je nisu imali. Potreban je daljnji oprez pri primjeni lijeka Telzir kod bolesnika s poznatom alergijom na sulfonamide.

Telzir oralna suspenzija sadrži propil i metil parahidroksibenzoat. U nekih osoba te tvari mogu uzrokovati alergijsku reakciju koja može biti odgođena.

Istodobna primjena lijeka Telzir od 700 mg dva puta dnevno s dozama ritonavira većim od 100 mg, dva puta na dan, nije klinički ispitana. Primjena viših doza ritonavira mogla bi promijeniti sigurnosni profil kombinacije te se stoga ne preporučuje.

Bolesti jetre

Kod odraslih bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem jetre Telzir s ritonaviroom treba se primjenjivati oprezno i u smanjenim dozama (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C, a koji su liječeni kombiniranom antiretrovirusnom terapijom, su pod povećanim rizikom za teške i potencijalno smrtonosne nuspojave. U slučaju istodobne antivirusne terapije za hepatitis B ili C, za te lijekove molimo proučite relevantne Sažetke opisa svojstava lijeka.

Bolesnici s postojećom disfunkcijom jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis, tijekom kombinirane antiretrovirusne terapije imaju učestalije abnormalnosti jetrene funkcije te ih se mora pratiti sukladno uobičajenoj praksi. Ako postoje dokazi da se kod tih bolesnika bolest jetre pogoršava, mora se razmotriti mogućnost privremenog ili trajnog prekida liječenja.

Lijekovi – interakcije

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Telzir s halofantrinom ili (sistemskim) lidokainom.

PDE5 inhibitori koji se primjenjuju za liječenje erektilne disfunkcije: ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Telzir s PDE5 inhibitorima (npr. sildenafil, tadalafil, vardenafil) (vidjeti dio 4.5). Očekuje se da bi istodobna primjena tih lijekova s lijekom Telzir i niskom dozom ritonavira značajno povećala njihovu koncentraciju što bi moglo dovesti do nuspojava povezanih s inhibitorima PDE5, poput hipotenzije, promjena vida i prijelazima (vidjeti dio 4.5). Kontraindicirana je istodobna primjena lijeka Telzir i niskih doza ritonavira sa sildenafilom koji se primjenjuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije (vidjeti dio 4.3).

Preporučuje se smanjenje doze rifabutina za barem 75% kada ga se primjenjuje s lijekom Telzir i s ritonaviroom. Možda će biti potrebno daljnje smanjenje doze (vidjeti dio 4.5).

Budući da pri istodobnoj primjeni fosamprenavira, ritonavira i oralnih kontraceptiva može postojati povećan rizik za povišenje razina jetrenih transaminaza i razina hormona, ženama reproduktivne dobi preporučuje se primjena drugih, nehormonalnih kontracepcijskih metoda (vidjeti dio 4.5). Nema dostupnih podataka o istodobnoj primjeni fosamprenavira i ritonavira s estrogenima i/ili progestogenima koji se primjenjuju kao hormonalna nadomjesna terapija. Nije utvrđena djelotvornost i sigurnost tih terapija s fosamprenavirom i ritonaviroom.

Potreban je oprez pri primjeni antikonvulziva (karbamazepina, fenobarbitala). Zbog smanjene koncentracije amprenavira u plazmi, Telzir može biti manje učinkovit kod bolesnika koji istodobno primaju navedene lijekove (vidjeti dio 4.5).

Preporučuje se praćenje terapijske koncentracije imunosupresivnih lijekova (ciklosporina, takrolimusa, rapamicina) kada ih se primjenjuje istodobno s lijekom Telzir (vidjeti dio 4.5).

Preporučuje se praćenje terapijske koncentracije tricikličkih antidepresiva (npr. desipramina i nortriptilina) kada ih se primjenjuje istodobno s lijekom Telzir (vidjeti dio 4.5).

Preporučuje se pojačano praćenje vrijednosti INR-a (eng. *International normalised ratio*) u slučajevima kada se istodobno s lijekom Telzir primjenjuje varfarin ili drugi oralni antikoagulansi (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Telzir s ritonaviroom i flutikazonom ili drugim glukokortikoidima koji se metaboliziraju putem CYP3A4, osim u slučaju kada potencijalna korist od takvog liječenja nadmašuje rizik od sistemskih učinaka kortikosteroida, uključujući Cushingov sindrom i supresiju nadbubrežnih žlijezda (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena fosamprenavira/ritonavira s drugim antineoplasticima koji se metaboliziraju putem CYP3A (na primjer dasatinib, nilotinib, ibrutinib, vinblastin i everolimus) može povećati koncentraciju tih lijekova, što potencijalno povećava rizik od štetnih događaja koji se obično povezuju s tim lijekovima. Za više informacija potrebno je vidjeti sažetke opisa svojstava lijeka za navedene lijekove (vidjeti dio 4.5).

Antiviroci koji djeluju izravno na virus hepatitisa C (HCV): Kada se istodobno s fosamprenavirom/ritonavikom primjenjuju antivirusni koji djeluju izravno na virus hepatitisa C, a koji se metaboliziraju putem CYP3A4 ili inhibiraju/induciraju CYP3A4, očekuje se da će se promijeniti koncentracije lijekova u plazmi zbog inhibicije ili indukcije aktivnosti enzima CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Osip/kožne reakcije

Većina bolesnika s blagim do umjerenim osipom može nastaviti primjenjivati Telzir. Odgovarajući antihistaminici (npr. cetirizin dihidroklorid) mogu smanjiti pruritus i ubrzati nestanak osipa. Teške kožne reakcije opasne po život, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom prijavljene su u manje od 1% bolesnika uključenih u klinički razvojni program. U slučaju teškog osipa ili osipa umjerenog intenziteta sa sistemskim ili mukoznim simptomima treba razmotriti privremeno ili trajno obustavljanje liječenja lijekom Telzir (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici s hemofilijom

Prijavljeni su slučajevi povećanog krvarenja kod bolesnika oboljelih od hemofilije tipa A i B koji su liječeni inhibitorima proteaze (IP), uključujući spontane hematome na koži i hemartroze. Kod nekih je bolesnika bilo potrebno primijeniti faktor VIII. U više od polovine prijavljenih slučajeva nastavljeno je liječenje inhibitorima proteaze ili je nakon prekida ponovno uvedeno. Otkrivena je uzročno-posljedična veza iako mehanizam djelovanja nije razjašnjen. Osobe koje boluju od hemofilije stoga treba informirati o mogućnosti pojačanog krvarenja.

Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i povišene razine lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanog s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida i glukoze u krvi date su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

Sindrom imunološke reaktivacije

Kod HIV-om inficiranih bolesnika, koji u vrijeme uvođenja kombinirane antiretrovirusne terapije (CART) imaju tešku deficijenciju imunološkog sustava, može doći do pojave upalne reakcije na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene što može dovesti do ozbiljnih kliničkih stanja ili pogoršanja simptoma. Tipično, takve se reakcije obično zamjećuju unutar prvih nekoliko tjedana ili mjeseci od početka primjene CART-a. Relevantni primjeri su retinitis uzrokovan citomegalovirusom, generalizirana i/ili žarišna infekcija mikobakterijama i upala pluća uzrokovana s *Pneumocystis carinii*. Sve simptome upale mora se procijeniti i prema potrebi započeti liječiti. U uvjetima imunološke reaktivacije prijavljeni su i autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa); međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa bolesti je varijabilno pa se ona može javiti i mjesecima nakon uvođenja liječenja.

Osteonekroza

Iako se smatra da u etiologiji osteonekroze sudjeluje više faktora (koji uključuju primjenu kortikosteroida, konzumiranje alkohola, tešku imunosupresiju, viši indeks tjelesne mase), prijavljeni su slučajevi osteonekroze, osobito kod bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću i/ili dugotrajnom

izloženošću CART-u. Bolesnike treba savjetovati da zatraže medicinsku pomoć ako osjete bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili poteškoće pri kretanju.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kod istodobne primjene fosamprenavira i ritonavira, metabolički profil ritonavira u interakcijama lijekova može biti dominantan budući da je ritonavir potentniji inhibitor CYP3A4. Stoga se, prije početka terapije lijekom Telzir s ritonavrirom, moraju konzultirati sve informacije o propisivanju ritonavira. Ritonavir također inhibira i CYP2D6, a li u manjoj mjeri od CYP3A4. Ritonavir inducira CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 i glukuronozil transferazu.

Uz to, amprenavir, aktivni metabolit fosamprenavira, i rotonavir primarno se metaboliziraju u jetri putem CYP3A4. Stoga, bilo koji lijek koji također ima taj metabolički put ili modificira aktivnost CYP3A4, može modificirati farmakokinetiku amprenavira i ritonavira. Slično tomu, primjena fosamprenavira s ritonavrirom može modificirati farmakokinetiku drugih djelatnih tvari koje dijele taj metabolički put.

Ispitivanja interakcija lijekova provodila su se samo kod odraslih osoba

Osim kada je navedeno drugačije, ispitivanja koja se detaljno navode u nastavku provodila su se preporučenim dozama fosamprenavira/ritonavira (tj. 700/100 mg 2 puta dnevno), a interakcije su procijenjene u uvjetima stanja dinamičke ravnoteže kada su lijekovi primjenjivani tijekom razdoblja od 10 do 21 dan.

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija Geometrijska srednja vrijednost promjene (%) (mogući mehanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu
ANTIRETROVIRUSNI LIJEKOVI		
<i>Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze:</i>		
Efavirenz 600 mg jednom dnevno	Nije uočena klinički značajna interakcija.	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Nevirapin 200 mg 2 puta dnevno	Nije uočena klinički značajna interakcija.	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Etravirin (Ispitivanje provedeno na 8 bolesnika)	Amprenavir AUC ↑ 69% Amprenavir C _{min} ↑ 77% Amprenavir C _{max} ↑ 62% Etravirin AUC ↔ ^a Etravirin C _{min} ↔ ^a Etravirin C _{max} ↔ ^a ^a Usporedba temeljena na povijesnoj kontroli.	Možda je potrebno smanjenje doze lijeka Telzir (primjenjujući oralnu suspenziju).
<i>Nukleozidni/nukleotidni inhibitori reverzne</i>		

<i>transkriptaze:</i>		
Abakavir Lamivudin Zidovudin Ispitivanje je provedeno s amprenavirom. Nije bilo FPV/RTV ispitivanja interakcija lijeka.	Ne očekuje se klinički značajna interakcija.	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Didanozin tableta za žvakanje Nije bilo ispitivanja interakcija lijeka.	Ne očekuje se klinički značajna interakcija.	Nije potrebno odvajati doze ili ih prilagođavati (vidjeti dio Antacidi).
Didanozin želučanootporna kapsula Nije bilo ispitivanja interakcija lijeka.	Ne očekuje se klinički značajna interakcija.	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Tenofovirdizoproksil 245 mg jednom dnevno	Nije uočena klinički značajna interakcija.	Nije potrebno prilagođavanje doze.

<i>Inhibitori proteaze:</i>		
U skladu s trenutnim terapijskim smjernicama općenito se ne preporučuje dvojna terapija inhibitorima proteaze.		
Lopinavir / ritonavir 400 mg/100 mg 2 puta dnevno Lopinavir / ritonavir 533 mg/133 mg 2 puta dnevno (Telzir 1400 mg 2 puta dnevno)	Lopinavir: $C_{max} \uparrow 30\%$ Lopinavir: $AUC \uparrow 37\%$ Lopinavir: $C_{min} \uparrow 52\%$ Amprenavir: $C_{max} \downarrow 58\%$ Amprenavir: $AUC \downarrow 63\%$ Amprenavir: $C_{min} \downarrow 65\%$ Lopinavir: $C_{max} \leftrightarrow^*$ Lopinavir: $AUC \leftrightarrow^*$ Lopinavir: $C_{min} \leftrightarrow^*$ * u usporedbi s lopinavirom / ritonaviirom 400 mg/100 mg 2 puta dnevno Amprenavir: $C_{max} \downarrow 13\%^*$ Amprenavir: $AUC \downarrow 26\%^*$ Amprenavir: $C_{min} \downarrow 42\%^*$ * u usporedbi s fosamprenavirom / ritonaviirom 700 mg/100 mg 2 puta dnevno (Miješano indukcija/inhibicija CYP3A4, indukcija Pgp)	Ne preporučuje se istodobna primjena.

Indinavir Sakvinavir		Nije moguće dati preporuke o dozi.
Nije bilo ispitivanja interakcija lijeka.		
Atazanavir	Atazanavir: C_{max} ↓ 24%* Atazanavir: AUC ↓ 22%* Atazanavir: C_{min} ↔* * u usporedbi s atazanavir/ ritonavir 300 mg / 100 mg jednom dnevno	Nije potrebno prilagođavanje doze.
300 mg jednom dnevno	Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔	
<i>Inhibitori integraze</i>		
Raltegravir	<u>Natašte</u> Amprenavir : C_{max} ↓ 14% (-36%; +15%) AUC ↓ 16% (-36%; +8%) C_{min} ↓ 19% (-42%; +13%) Raltegravir: C_{max} ↓ 51% (-75%; -3%) AUC ↓ 55% (-76%; -16%) C_{min} ↓ 36 % (-57%; -3%) <u>Nakon obroka</u> Amprenavir: C_{max} ↓ 25% (-41%; -4%) AUC ↓ 25% (-42%; -3%) C_{min} ↓ 33% (-50%; -10%) Raltegravir: C_{max} ↓ 56% (-70%; -34%) AUC ↓ 54% (-66%; -37%) C_{min} ↓ 54 % (-74%; -18%)	Ne preporučuje se istodobna primjena. Uočeno značajno smanjenje izloženosti i C_{min} za oba lijeka, amprenavir i raltegravir (posebice nakon obroka) kod bolesnika može dovesti do neuspješnog virološkog djelovanja.
400 mg 2 puta dnevno		
Dolutegravir	Dolutegravir C_{max} ↓ 24% AUC ↓ 35% C_{τ} ↓ 49% Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔	Na temelju opaženih odnosa izloženosti-terapijskog odgovora iz kliničkih podataka prilagođavanje doze fosamprenavira ili dolutegravira se ne preporučuje. Potreban je oprez i preporučuje se pomno praćenje kada se ta kombinacija daje bolesnicima rezistentnim na inhibitor integraze.
50 mg jednom dnevno		
<i>Antagonisti receptora CCR5</i>		
Maravirok	Maravirok: AUC ₁₂ ↑ 2,49	Ne preporučuje se istodobna

300 mg dvaput na dan	<p>Maravirok: C_{max} ↑ 1,52 Maravirok: C_{12} ↑ 4,74</p> <p>Amprenavir: AUC_{12} ↓ 0,65 Amprenavir: C_{max} ↓ 0,66 Amprenavir: C_{12} ↓ 0,64</p> <p>Ritonavir AUC_{12} ↓ 0,66 Ritonavir C_{max} ↓ 0,61 Ritonavir C_{12} ↔ 0,86</p>	primjena. Uočena značajna smanjenja C_{min} amprenavira kod bolesnika mogu dovesti do njegovog neuspješnog virološkog djelovanja.
----------------------	---	---

*Antiviroci za terapiju
hepatitisa C*

Simeprevir Daklatavir	Nisu ispitivani. Rezultati iz ispitivanja s drugim inhibitorima HIV proteaze i simeprevirom ili daklatavirirom ukazuju na to da će istodobna primjena s fosamprenavirom/ritonavirirom vjerojatno dovesti do povećanja plazmatske izloženosti simepreviru ili daklataviru zbog inhibicije enzima CYP3A4.	Ne preporučuje se.
Paritaprevir (u formulaciji s ritonavirirom i ombitasvirom i primijenjen istodobno s dasabuvirom)	Nije ispitivan. Rezultati iz ispitivanja s drugim inhibitorima HIV proteaze i paritaprevirom/ritonavirirom/ombitasvirom +/- dasabuvirom ukazuju na to da će istodobna primjena fosamprenavira/ritonavira s paritaprevirom/ritonavirirom/ombitasvirom +/- dasabuvirom vjerojatno dovesti do povećanja plazmatske izloženosti paritapreviru zbog inhibicije enzima CYP3A4 i veće doze ritonavira.	Kontraindiciran (vidjeti dio 4.3).

ANTIARITMICI

Amiodaron Bepridil Kinidin Flekainid Propafenon	<p>Amiodaron: očekuje se ↑ Bepridil: očekuje se ↑ Kinidin: očekuje se ↑</p> <p>(inhibicija CYP3A4 lijekovima FPV/RTV)</p> <p>Flekainid: očekuje se ↑ Propafenon: očekuje se ↑</p> <p>(inhibicija CYP2D6 lijekom RTV)</p>	Kontraindicirani (vidjeti dio 4.3). Postoji potencijal za ozbiljne i/ili po život opasne reakcije kao što su srčane aritmije.
--	--	---

ERGOT DERIVATI

Dihidroergotamin Ergotamin Ergonovin Metilergonovin	Dihidroergotamin: očekuje se ↑ Ergonovin: očekuje se ↑ Ergotamin: očekuje se ↑ Metilergonovin: očekuje se ↑ (inhibicija CYP3A4 lijekovima FPV/RTV)	Kontraindicirani (vidjeti dio 4.3). Postoji potencijal za ozbiljne i/ili po život opasne reakcije kao što je akutna ergotoksičnosti koju karakterizira periferni vazospazam i ishemija ekstremiteta i drugih tkiva.
LIJEKOVI ZA GASTROINTESTINALNI MOTILITET		
Cisaprid	Cisaprid: očekuje se ↑ (inhibicija CYP3A4 lijekovima FPV/RTV)	Kontraindicirani (vidjeti dio 4.3). Postoji potencijal za ozbiljne i/ili po život opasne reakcije kao što su srčane aritmije.
ANTIHIISTAMINICI (ANTAGONISTI HISTAMINSKIH H1 RECEPTORA)		
Astemizol Terfenadin	Astemizol: očekuje se ↑ Terfenadin: očekuje se ↑ (inhibicija CYP3A4 lijekovima FPV/RTV)	Kontraindicirani (vidjeti dio 4.3). Postoji potencijal za ozbiljne i/ili po život opasne reakcije kao što su srčane aritmije.
NEUROLEPTICI		
Pimozid	Pimozid: očekuje se ↑ (inhibicija CYP3A4 lijekovima FPV/RTV)	Kontraindicirani (vidjeti dio 4.3). Postoji potencijal za ozbiljne i/ili po život opasne reakcije kao što su srčane aritmije.
ANTIPSIHOTICI		
Kvetiapin	Budući da Telzir inhibira CYP3A, očekuje se povećanje koncentracija kvetiapina.	Istodobna primjena lijeka Telzir i kvetiapina je kontraindicirana jer može povećati toksičnost povezanu s primjenom kvetiapina. Povećane koncentracije kvetiapina u plazmi mogu izazvati komu.
Lurasidon Nije bilo ispitivanja interakcija FPV/RTV s drugim lijekovima.	Lurasidon: očekuje se ↑ (inhibicija CYP3A4)	Istodobna primjena fosamprenavira/ritonavira s lurasidonom je kontraindicirana jer postoji potencijal za ozbiljne i/ili po život opasne reakcije povezane s lurasidonom (vidjeti dio 4.3).
INFEKCIJE <i>Antibakterijski lijekovi:</i>		
Klaritromicin Ispitivanje je provedeno s	Klaritromicin: očekuje se umjereno ↑	Primijeniti uz mjere opreza.

amprenavirom. Nije bilo FPV/RTV ispitivanja interakcija lijeka.	(inhibicija CYP3A4)	
Eritromicin Nije bilo ispitivanja interakcija lijeka.	Eritromicin: očekuje se ↑ (inhibicija CYP3A4 lijekovima FPV/RTV)	Primijeniti uz mjere opreza.
<i>Antimikobakterijski lijekovi:</i>		
Rifabutin 150 mg svaki drugi dan	Rifabutin: C_{max} ↓ 14%* Rifabutin: AUC(0-48) ↔* 25-O-desacetilrifabutin: C_{max} ↑ 6 puta* 25-O-desacetilrifabutin: AUC(0-48) ↑ 11 puta* *u usporedbi s rifabutinom 300 mg jednom dnevno U usporedbi s povijesnim podacima, izloženost amprenaviru nije se mijenjala. (Miješano indukcija/inhibicija CYP3A4)	Povećanje 25-O-desacetilrifabutina (aktivnog metabolita) potencijalno može dovesti do povećanja nuspojava vezanih za rifabutin, posebice uveitis. Preporučuje se 75 % smanjenje standardne doze rifabutina (tj. na 150 mg svaki drugi dan). Možda će biti potrebno daljnje smanjenje doze (vidjeti dio 4.4).
Rifampicin 600 mg jednom dnevno (Amprenavir bez ritonavira) Nije bilo FPV/RTV ispitivanja interakcija lijeka	Amprenavir: AUC ↓ 82% Očekuje se značajno ↓ APV (indukcija CYP3A4 rifampicinom)	Kontraindicirani (vidjeti dio 4.3). Smanjenje AUC amprenavira može dovesti do neuspješnog virološkog djelovanja i razvoja otpornosti. Tijekom pokušaja da se smanjena izloženost prevlada povećanjem doze drugih inhibitora proteaze s ritonavirovom, primijećena je velika učestalost reakcija jetre.

<i>Antifungalni lijekovi:</i>		
Ketokonazol 200 mg jednom dnevno tijekom 4 dana	Ketokonazol: C_{max} ↑ 25% Ketokonazol: AUC ↑ 2,69 puta. Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔	Ne preporučuju se visoke doze (> 200 mg/dan) ketokonazola ili itrakonazola.
Itrakonazol Nije bilo ispitivanja interakcija lijeka.	Itrakonazol: očekuje se ↑ (inhibicija CYP3A4 lijekovima FPV/RTV)	

ANTACIDI, ANTAGONISTI HISTAMINSKOG H₂ RECEPTORA I INHIBITORI PROTONSKE PUMPE		
<p>Jedna doza od 30 ml suspenzije antacida (ekvivalent 3,6 g aluminij-hidroksida i 1,8 g magnezij-hidroksida)</p> <p>(Telzir 1400 mg u jednoj dozi)</p> <p>Ranitidin 300 mg u jednoj dozi</p> <p>(Telzir 1400 mg u jednoj dozi)</p> <p>Ezomeprazol 20 mg jednom dnevno</p>	<p>Amprenavir: C_{max} ↓ 35%</p> <p>Amprenavir: AUC ↓ 18%</p> <p>Amprenavir: C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↓ 51%</p> <p>Amprenavir: AUC ↓ 30%</p> <p>Amprenavir: C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>Amprenavir C_{max} ↔</p> <p>Amprenavir AUC ↔</p> <p>Amprenavir C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>(Povećanje pH u želudcu)</p>	<p>S antacidima, inhibitorima protonske pumpe ili antagonistima histaminskih H₂ receptora nije potrebno prilagođavanje doze.</p>
ANTIKONVULZIVI		
<p>Fenitoin 300 mg jednom dnevno</p>	<p>Fenitoin: C_{max} ↓ 20%</p> <p>Fenitoin: AUC ↓ 22%</p> <p>Fenitoin: C_{min} ↓ 29%</p> <p>(Blaga indukcija CYP3A4 lijekovima FPV/RTV)</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔</p> <p>Amprenavir: AUC ↑ 20%</p> <p>Amprenavir: C_{min} ↑ 19%</p>	<p>Preporučuje se praćenje koncentracije fenitoina u plazmi i sukladno tome povećanje doze fenitoina.</p>
<p>Fenobarbital Karbamazepin</p> <p>Nije bilo ispitivanja interakcija lijeka.</p>	<p>Amprenavir: očekuje se ↓</p> <p>(Blaga indukcija CYP3A4)</p>	<p>Primijeniti uz mjere opreza (vidjeti dio 4.4).</p>
<p>Lidokain (sistemskim putem)</p> <p>Nije bilo ispitivanja interakcija lijeka.</p>	<p>Lidokain: očekuje se ↑</p> <p>(inhibicija CYP3A4 lijekovima FPV/RTV)</p>	<p>Ne preporučuje se istodobna primjena. Može uzrokovati ozbiljne nuspojave (vidjeti dio 4.4).</p>
<p>Halofantrin</p> <p>Nije bilo ispitivanja interakcija lijeka.</p>	<p>Halofantrin: očekuje se ↑</p> <p>(inhibicija CYP3A4 lijekovima FPV/RTV)</p>	<p>Ne preporučuje se istodobna primjena. Može uzrokovati ozbiljne nuspojave (vidjeti dio 4.4).</p>

INHIBITORI PDE5		
<p>Sildenafil Vardenafil Tadalafil</p> <p>Nije bilo ispitivanja interakcija lijeka.</p>	<p>PDE5 inhibitori: očekuje se ↑ (inhibicija CYP3A4 lijekovima FPV/RTV)</p>	<p>Ne preporučuje se istodobna primjena. Može dovesti do povećanja broja nuspojava vezanih za PDE5 inhibitore, uključujući hipotenziju, promjene vida i prijelaz (pogledati u uputu o lijeku PDE5 inhibitora) Kada se PDE5 inhibitori uzimaju s lijekom Telzir/ritonavirovom bolesnike treba upozoriti na te moguće nuspojave (vidjeti dio 4.4). Važno je primijetiti da je kontraindicirana istodobna primjena lijeka Telzir s malim dozama ritonavira i sildenafilu koji se koristi za terapiju plućne arterijske hipertenzije (vidjeti dio 4.3).</p>
INHALACIJSKI/NAZALNI STEROIDI		
<p>Flutikazon propionat 50 µg u nos, 4 puta dnevno) tijekom 7 dana (Ritonavir 100 mg kapsule 2 puta dnevno tijekom 7 dana)</p>	<p>Flutikazon propionat: ↑ Unutarnje razine kortizola: ↓ 86 %. Nisu poznati učinci sistemske izloženosti visokim dozama flutikazona na koncentracije ritonavira u plazmi. Mogu se očekivati snažniji učinci pri inhalaciji flutikazon propionata. (inhibicija CYP3A4 lijekovima FPV/RTV)</p>	<p>Istodobna primjena se ne preporučuje ukoliko potencijalna korist liječenja nije veća od rizika sistemskih učinaka kortikosteroida (vidjeti dio 4.4). Treba razmotriti smanjenje doze glukokortikoida s pažljivim praćenjem lokalnih i sistemskih učinaka ili prebaciti bolesnika na terapiju glukokortikoidom koji nije supstrat za CYP3A4 (npr. beklometazon). U slučaju da se prestaje s korištenjem glukokortikoida, progresivno postupno smanjenje doze možda treba provesti kroz duže vremensko razdoblje (vidjeti dio 4.4).</p>
ANTAGONISTI ALFA-1 ADRENERGIČNIH RECEPTORA		
<p>Alfuzosin</p>	<p>Postoji potencijal za povećanje koncentracije alfuzosina što može dovesti do hipotenzije. Mehanizam interakcija je inhibicija CYP3A4 fosamprenavirom/ritonavirovom.</p>	<p>Istodobna primjena lijeka Telzir/ritonavira s alfuzosinom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).</p>

BILJNI PRIPRAVCI		
Gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>)	Amprenavir očekuje se ↓ (indukcija CYP3A4 Gospinom travom)	Biljni pripravci koji sadrže Gospinu travu ne smiju se kombinirati s lijekom Telzir (vidjeti dio 4.3). Ako bolesnik već uzima Gospinu travu, provjerite razine amprenavira, ritonavira i HIV RNK te prekinite uzimanje Gospine trave. Nakon prestanka uzimanja Gospine trave, razine amprenavira i ritonavira se mogu povećati. Inducirajući učinak može potrajati barem 2 tjedna nakon prestanka liječenja Gospinom travom.
INHIBITORI HMG-COA REDUKTAZE		
Lovastatin Simvastatin Nije bilo ispitivanja interakcija lijeka.	Lovastatin: očekuje se ↑ Simvastatin: očekuje se ↑ (inhibicija CYP3A4 lijekovima FPV/RTV)	Kontraindicirani (vidjeti dio 4.3). Povećane koncentracije inhibitora HMG-CoA reduktaze mogu uzrokovati miopatiju, uključujući rabdomiolizu. Preporučuju se pravastatin ili fluvastatin s obzirom da njihov metabolizam ne ovisi o CYP 3A4 te se ne očekuju interakcije s inhibitorima proteaze.
Atorvastatin 10 mg jednom dnevno tijekom 4 dana	Atorvastatin: C_{max} ↑ 184% Atorvastatin: AUC ↑ 153% Atorvastatin: C_{min} ↑ 73% Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔ (inhibicija CYP3A4 lijekovima FPV/RTV)	Treba primijeniti doze atorvastatina koje nisu veće od 20 mg/dan uz pažljivo praćenje toksičnosti atorvastatina.
IMUNOSUPRESIVI		
Ciklosporin Rapamicin Takrolimus Nije bilo ispitivanja interakcija lijeka.	Ciklosporin: očekuje se ↑ Rapamicin: očekuje se ↑ Takrolimus: očekuje se ↑ (inhibicija CYP3A4 lijekovima FPV/RTV)	Dok se koncentracije imunosupresiva ne stabiliziraju, preporučuje se često praćenje njihove terapijske koncentracije (vidjeti dio 4.4).

BENZODIAZEPINI

<p>Midazolam</p> <p>Nije bilo ispitivanja interakcija lijeka.</p>	<p>Midazolam: očekuje se ↑ (3-4 puta pri parenteralnoj primjeni midazolama)</p> <p>Temeljeno na podacima s drugim inhibitorima proteaze očekuje se da će koncentracije midazolama u plazmi biti značajno više ako se midazolam daje oralno.</p> <p>(inhibicija CYP3A4 lijekovima FPV/RTV)</p>	<p>Telzir/ritonavir ne smiju se primijeniti istodobno s midazolamom primijenjenim oralno (vidjeti dio 4.3), dok se u slučaju primjene parenteralnim putem, midazolam može, uz mjere opreza, primijeniti istodobno s lijekom Telzir/ritonavir.</p> <p>Ako se Telzir/ritonavir primjenjuju istodobno s parenteralnom primjenom midazolama, trebalo bi to provesti u jedinici intenzivne skrbi ili u sličnom okružju koji omogućuje pažljivi klinički nadzor i prikladnu medicinsku skrb u slučaju respiratorne depresije i/ili produljene sedacije. Trebalo bi razmotriti prilagodbu doze midazolama, pogotovo ako se primjenjuje više od jedne doze midazolama.</p>
<p>TRICIKLIČKI ANTIDEPRESIVI</p>		
<p>Dezipramin Nortriptilin</p> <p>Nije bilo ispitivanja interakcija lijeka.</p>	<p>Triciklički antidepresiv: očekuje se ↑</p> <p>(Blaga inhibicija CYP2D6 lijekom RTV)</p>	<p>Preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih reakcija i nuspojava tricikličkih antidepresiva (vidjeti dio 4.4).</p>
<p>OPIOIDI</p>		
<p>Metadon ≤ 200 mg jednom dnevno</p>	<p>(R-) metadon: C_{max} ↓ 21%</p> <p>(R-) metadon: AUC ↓ 18%</p> <p>(indukcija CYP lijekovima FPV/RTV)</p>	<p>Ne očekuje se klinički značajno smanjenje (R-) metadona (aktivnog enantiomera). Kao mjeru opreza, kod bolesnika treba pratiti je li se pojavio sindrom prekida uzimanja droga.</p>
<p>ORALNI ANTIKOAGULANSI</p>		
<p>Varfarin Drugi oralni antikoagulansi</p> <p>Nije bilo ispitivanja interakcija lijeka.</p>	<p>Moguće ↓ ili ↑ antitrombotičkog učinka.</p> <p>(Indukcija i/ili inhibicija CYP2C9 lijekom RTV)</p>	<p>Preporučuje se pojačano praćenje Međunarodnog normaliziranog omjera - INR (vidjeti dio 4.4).</p>
<p>ORALNI KONTRACEPTIVI</p>		
<p>Etinil estradiol 0,035</p>	<p>Etinil estradiol: C_{max} ↓ 28%</p>	<p>Za žene koje mogu zatrudnjeti</p>

<p>mg/noretisteron 0,5 mg jednom dnevno</p>	<p>Etinil estradiol: AUC ↓ 37%</p> <p>Noretisteron: C_{max} ↓ 38%</p> <p>Noretisteron: AUC ↓ 34%</p> <p>Noretisteron: C_{min} ↓ 26</p> <p>(indukcija CYP3A4 lijekovima FPV/RTV)</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔*</p> <p>Amprenavir: AUC ↔*</p> <p>Amprenavir: C_{min} ↔*</p> <p>* u usporedbi s povijesnim podacima</p> <p>Ritonavir: C_{max} ↑ 63%*</p> <p>Ritonavir: AUC ↑ 45%*</p> <p>* u usporedbi s povijesnim podacima</p> <p>Kod nekih ispitanika došlo je do klinički značajnog povećanja jetrenih transaminaza.</p>	<p>preporučuju se druge, nehormonske kontracepcijske metode (vidjeti dio 4.4).</p>
<p>SELEKTIVNI INHIBITORI PONOVNE POHRANE SEROTONINA (SSRI)</p>		
<p>Paroksetin</p> <p>20 mg jednom dnevno</p>	<p>Paroksetin: C_{max} ↓ 51%</p> <p>Paroksetin: AUC ↓ 55%</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔*</p> <p>Amprenavir: AUC ↔*</p> <p>Amprenavir: C_{min} ↔*</p> <p>* u usporedbi s povijesnim podacima</p> <p>Mehanizam je nepoznat.</p>	<p>Preporučuje se titracija doze paroksetina ovisno o kliničkoj procjeni odgovora na antidepresive. Kod bolesnika koji su na stabilnoj dozi paroksetina i koji započinju liječenje lijekom Telzir i ritonavirom treba pratiti antidepresivni odgovor.</p>
<p>ANTINEOPLASTICI KOJI SE METABOLIZIRAJU PUTEM CYP3A</p>		
<p>Primjeri antineoplastika:</p> <p>dasatinib</p> <p>nilotinib</p> <p>ibrutinib</p> <p>vinblastin</p> <p>everolimus</p> <p>Nije bilo ispitivanja interakcija FPV/RTV s drugim lijekovima.</p>	<p>dasatinib: očekuje se ↑</p> <p>nilotinib: očekuje se ↑</p> <p>ibrutinib: očekuje se ↑</p> <p>vinblastin: očekuje se ↑</p> <p>everolimus: očekuje se ↑</p> <p>(inhibicija CYP3A4)</p>	<p>Kada se istodobno s fosamprenavirom/ritonavirom primjenjuju antineoplastici koji se metaboliziraju putem CYP3A, može se povećati koncentracija antineoplastika u plazmi, što može povećati rizik od štetnih događaja koje se obično povezuje s tim antineoplasticima. U slučaju istodobne primjene s antineoplasticima koji se</p>

		metaboliziraju putem CYP3A, potrebno je vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za te lijekove.
--	--	--

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Opće je pravilo da prilikom donošenja odluke o primjeni antiretrovirusnih lijekova za liječenje HIV infekcije u trudnica, a time i za smanjenje rizika od vertikalnog prijenosa HIV-a na novorođenče, treba uzeti u obzir podatke iz ispitivanja na životinjama (vidjeti dio 5.3) kao i kliničko iskustvo s primjenom kod trudnica.

Kliničko iskustvo s primjenom fosamprenavira kod trudnica je ograničeno (manje od 300 ishoda trudnoća). Pokazalo se da amprenavir prolazi kroz posteljicu u ljudi.

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se pri sistemskoj izloženosti plazme (AUC) amprenaviru, u vrijednostima nižim od terapijske izloženosti u bolesnika liječenih lijekom Telzir, kod određenoj mjeri javlja razvojna toksičnost (vidjeti dio 5.3). U pogledu niske izloženosti tijekom ispitivanja reproduktivne toksičnosti, potencijalna razvojna toksičnost lijeka Telzir nije u cijelosti utvrđena.

Telzir se tijekom trudnoće može primijeniti samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

U mlijeku štakora pronađene su tvari povezane s amprenavirom, ali nije poznato izlučuje li se on u majčino mlijeko u ljudi. Mladunčad štakora koja pre-i postnatalno bila izložena amprenaviru i fosamprenaviru pokazala su razvojnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Kako bi se izbjeglo prenošenje HIV-a na dojenče, preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o učinku fosamprenavira na plodnost u ljudi. Fosamprenavir nije imao značajnog učinka na plodnost ni reproduktivnu sposobnost štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu se provodila ispitivanja o učincima kombinacije lijeka Telzir s ritonavirovom na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pri razmatranju bolesnikove sposobnosti upravljanja vozilima i rada sa strojevima treba uzeti u obzir profil nuspojava lijeka Telzir.

4.8 Nuspojave

Potrebno je napomenuti sa se Telzir oralna suspenzija nije klinički procjenjivala u odraslih osoba te da se profil nuspojava koji se detaljno navodi u ovom dijelu temelji na iskustvima odraslih osoba s Telzir filmom obloženim tabletama.

Sažetak sigurnosnog profila

Profil nuspojava bio je sličan u svim ispitivanjima provedenim kod odraslih, i kod bolesnika koji ranije nisu primali antiretrovirovotike (APV30002, ESS100732) i kod bolesnika koji su ranije primali inhibitore proteaze (doziranje 2 puta dnevno, APV30003). To se temelji na podacima o sigurnosti dobivenim od 864 bolesnika koji su u bili izloženi fosamprenaviru/ritonaviru u navedena 3 ispitivanja.

Najučestalije (>5% liječenih odraslih ispitanika) prijavljene nuspojave s kombinacijom fosamprenavira/ritonavira bile su gastrointestinalne reakcije (mučnina, proljev, bol u abdomenu i povraćanje) i glavobolja. Najveći broj nuspojava povezanih s terapijom kombinacije fosamprenavira/ritonavira bile su blage do umjerene po težini, rano su se javljale i rijetko su ograničavale daljnje liječenje. Prijavljene su i ozbiljnije nuspojave poput ozbiljnih kožnih osipa i povećanja razine jetrenih transaminaza (iz dijela Opis odabranih nuspojava).

Tablični sažeti prikaz nuspojava

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i apsolutnoj učestalosti. Učestalosti nuspojava definirane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), ili nepoznato.

Kategorije učestalosti za reakcije navedene u nastavku temelje se na kliničkim ispitivanjima i postmarketinškim podacima.

Većina niže navedenih nuspojava prijavljena je u sklopu 3 velika klinička ispitivanja koja su provedena na odraslima, pri čemu su nuspojave prema intenzitetu bile barem umjerene (2. ili višeg stupnja) te zamijećene kod barem 1% bolesnika i prijavljene od strane ispitivača kao vjerojatno uzrokovane lijekovima korištenim u ispitivanjima.

Organski sustav	Nuspojave	Učestalost
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Glavobolja, omaglica, oralne parestezije	Često
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Proljev Meka stolica, mučnina, povraćanje, bolovi u abdomenu	Vrlo često Često
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Stevens-Johnsonov sindrom Angioedem Osip (vidjeti u nastavku "osip/kožne reakcije")	Rijetko Manje često Često
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Umor	Često

<i>Pretrage</i>	Povećanje kolesterola u krvi	Vrlo često
	Povećanje triglicerida u krvi	Često
	Povećana razina alanin aminotransferaze	Često
	Povećana razina aspartat aminotransferaze	Često
	Povećana razina lipaze	Često

Opis odabranih nuspojava

Osip/kožne reakcije: tijekom terapije može doći do eritematoznih ili makulopapularnih izbijanja kožnih promjena, sa ili bez pruritusa. Općenito, osip spontano prolazi bez potrebe za prekidanjem terapije fosamprenavirom s ritonavirom.

Teški ili opasni po život osipi, uključujući i Stevens-Johnsonov sindrom su rijetki. U slučaju teškog osipa ili u slučaju osipa blagog ili umjerenog intenziteta praćenog znacima zahvaćenosti sluznice ili sistemske zahvaćenosti terapiju fosamprenavirom s ritonavirom treba definitivno obustaviti (vidjeti dio 4.4).

Abnormalnosti kliničkih biokemijskih parametara: abnormalnosti kliničkih biokemijskih parametara (3. i 4. stupnja) potencijalno povezanih s terapijom fosamprenavirom s ritonavirom, a koje su prijavljene u 1% ili više odraslih bolesnika, uključivale su: povećane razine ALT-a (*često*), AST-a (*često*), lipaze u serumu (*često*) i triglicerida (*često*).

Metabolički parametri: tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povisiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

Rabdomioliza: pri korištenju inhibitora proteaze, više specifično s analogima nukleozida, prijavljene su povećane vrijednosti CPK, mialgija, miozitis i rijetko rabdomioliza.

Sindrom imunološke reaktivacije: kod HIV-om inficiranih bolesnika koji u početku kombinirane antiretrovirusne terapije (CART) imaju tešku deficijenciju imunološkog sustava može doći do pojave upalne reakcije na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. U uvjetima imunološke reaktivacije prijavljeni su i autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa); međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa bolesti je varijabilno pa se ti događaji mogu javiti i mjesecima nakon uvođenja liječenja (vidjeti dio 4.4).

Osteonekroza: prijavljeni su slučajevi osteonekroze, osobito kod bolesnika s opće poznatim faktorima rizika, uznapređovalom HIV bolešću ili dugotrajnom izloženošću CART-u. Učestalost te pojave nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska/ostale populacije

Djeca i adolescenti: profil nuspojava kod djece i adolescenata temelji se na integriranim podacima o sigurnosti iz 2 ispitivanja (podaci nakon 24 tjedna iz ispitivanja APV29005 i podaci nakon 168 tjedana iz ispitivanja APV20003 [završni podaci]) u kojima je 158 ispitanika s HIV-1 infekcijom u dobi od 2 do 18 godina primalo fosamprenavir s ritonavirom uz osnovnu terapiju nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze (za informacije o primijenjenim doznim režimima za svaku dobnu skupinu vidjeti dio 5.1). Kod 79 % ispitanika izloženost je bila veća od 48 tjedana.

Ukupni sigurnosni profil kod tih 158 ispitanika dječje i adolescentske dobi bio je sličan onome za odraslu populaciju. Povraćanje je bilo češće u pedijatrijskih bolesnika. Nuspojave povezane s lijekom bile su učestalije u ispitivanju APV20003 (57%) tijekom kojeg su ispitanici primali

fosamprenavir/ritonavir jednom dnevno nego li u ispitivanju APV29005 (33%) tijekom kojeg su ispitanici primali fosamprenavir/ritonavir 2 puta dnevno.

Nisu identificirani novi sigurnosni signali u analizama podataka nakon 48 tjedana iz ispitivanja APV29005 ili APV20002, u kojima su 54 ispitanika u dobi od 4 tjedna do < 2 godine primala fosamprenavir/ritonavir dvaput na dan uz osnovnu terapiju nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze, dok je njih 5 primilo samo jednokratnu dozu fosamprenavira s ritonaviirom ili bez njega.

Bolesnici s hemofilijom: kod bolesnika s hemofilijom koji su primali antiretrovirusne inhibitore proteaze prijavljeni su slučajevi povećanja spontanijih krvarenja (vidjeti dio 4.4).

Prijavlivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Antidot za Telzir nije poznat. Nije poznato može li se amprenavir ukloniti peritonealnom dijalizom ili hemodijalizom. U slučaju predoziranja bolesnika treba nadzirati zbog pojave znakova toksičnosti (vidjeti dio 4.8) te prema potrebi primijeniti standardne mjere suportivnog liječenja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antivirusni lijekovi za sistemsku primjenu, inhibitori proteaze, ATK
oznaka: J05AE07

Mehanizam djelovanja

Antivirusna aktivnost fosamprenavira zamijećena je *in vitro* zbog prisutnosti amprenavira u tragovima. Amprenavir je kompetitivni inhibitor HIV-1 proteaze. Amprenavir se vezuje za aktivno mjesto HIV-1 proteaze i time sprječava obradu virusnih gag i gag-pol poliproteinskih prekursora, što rezultira stvaranjem nezrelih neinfektivnih virusnih čestica.

Primjena fosamprenavira u dozi od 700 mg 2 puta dnevno s ritonaviirom u dozi od 100 mg 2 puta dnevno rezultira koncentracijama amprenavira u plazmi (podaci iz ispitivanja APV30003 na bolesnicima koji su ranije primali antiretrovirusnu terapiju) koja dovodi do prilagođenog proteinskog medijana u omjeru C_{min}/IC_{50} i C_{min}/IC_{95} od 21,7 (raspon 1,19-240) odnosno 3, 21 (raspon 0,26-30,0).

Antivirusna aktivnost *in vitro*

Antivirusna aktivnost amprenavira *in vitro* procjenjivana je protiv HIV-1 IIIB na akutno i na kronično inficiranim staničnim linijama limfoblasta (MT-4, CEM-CCRF, H9) kao i na limfocitima u perifernoj krvi. Inhibitorna koncentracija amprenavira od 50% (IC_{50}) kretala se u rasponu od 0,012 do 0,08 μ M kod akutno inficiranih stanica, a 0,41 μ M kod kronično inficiranih stanica (1 μ M = 0,50 μ g/ml). Nije definiran odnos između *in vitro* anti-HIV-1 aktivnosti amprenavira i inhibicije HIV-1 replikacije kod ljudi.

Rezistencija

In vivo

a) Bolesnici koji ranije nisu primali antiretrovirusnu ili IP terapiju

U razvojnim programima amprenavira/fosamprenavira ispitivali su se različiti režimi terapije, s ili bez istodobne primjene ritonavira. Analiza uzorka viroloških neuspjeha u tim režimima definirala je 4 glavna puta rezistencije: V32I+I47V, I50V, I54L/M i I84V. Dodatne zamijećene mutacije koje mogu doprinijeti rezistenciji bile su: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V i I93L.

U režimima u kojima su odrasli bolesnici koji ranije nisu primali antiretrovirusnu terapiju, bili liječeni odobrenim dozama fosamprenavira/ritonavira, kao i u drugim IP režimima, opisane mutacije nisu bile često opažene. 16 od 434 bolesnika koji ranije nisu primali antiretrovirusnu terapiju, a koji su primili fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 2 puta dnevno u ESS100732 do 48. tjedna imalo je virološki neuspjeh s 14 genotipiziranih izolata. 3 od 14 izolata imalo je mutacije rezistencije na proteaze. U svakom od 3 izolata zamijećena je jedna mutacija za otpornost: K20K/R, I54I/L odnosno I93I/L.

Od 81 pedijatrijskog bolesnika liječenog fosamprenavirom/ritonavirirom koji ranije nije primao IP terapiju, u njih 15 zabilježen je protokolom definiran virološki neuspjeh tijekom 48 tjedana u ispitivanju APV29005 te do 108 tjedana u ispitivanju APV20003. Značajne mutacije proteaze uzrokovane liječenjem ili povezane s amprenavirom (APV) primijećene su u virusu izoliranom u 2 bolesnika. Obrasci rezistencije bili su slični onima primijećenima u odraslih.

b) bolesnici koji su ranije primali IP terapiju

Amprenavir

U ispitivanjima na odraslim bolesnicima koji su ranije primali terapiju s IP, ispitivanju PRO30017 (amprenavir 600 mg/ritonavir 100 mg dva puta dnevno u podispitivanjima A i B u koje je bilo uključeno 80 odnosno 37 bolesnika), kod bolesnika s virološkim neuspjehom pojavile su se sljedeće mutacije: 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 i I93L/M.

Fosamprenavir

U ispitivanjima na odraslim bolesnicima koji su ranije primali terapiju s IP, ispitivanju APV30003 i njegovoj ekstenziji, APV30005 (fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 2 puta dnevno: n=107), kod bolesnika s virološkim neuspjehom kroz 96. tjedana pojavile su se sljedeće mutacije: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V i L90M.

U pedijatrijskim ispitivanjima APV20003 i APV29005, 77 bolesnika koji su ranije primali IP terapiju liječeno je režimima koji su sadržavali fosamprenavir/ritonavir; a 43 bolesnika zadovoljila su utvrđene kriterije za virološki neuspjeh tijekom 48 tjedana u ispitivanju APV29005 te do 108 tjedana u ispitivanju APV20003. Značajne mutacije proteaze uzrokovane liječenjem ili povezane s amprenavirom primijećene su u virusu izoliranom u 1 bolesnika iz ispitivanja APV29005 i 6 bolesnika iz ispitivanja APV20003. Profili mutacija bili su slični onima opisanim kod odraslih bolesnika liječenih fosamprenavirom/ritonavirirom, a koji su ranije primali IP terapiju.

Antivirusna aktivnost prema genotipskoj/fenotipskoj rezistenciji

Testiranje genotipske rezistencije

Za procjenu aktivnosti amprenavira/ritonavira ili fosamprenavira/ritonavira kod ispitanika s izolatima otpornim na PI, može se koristiti sustav za genotipsku interpretaciju. Trenutno važeći (iz srpnja 2006.)

ANRS AC-11 algoritam za fosamprenavir/ritonavir definira rezistenciju kao prisutnost mutacija V32I+I47A/V, ili I50V ili barem četiri mutacije od: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V i L90M, i povezan je s povećanom fenotipskom rezistencijom na fosamprenavir s ritonavinom kao i sa smanjenjem vjerojatnošću virološkog odgovora (rezistencija). Zaključci o značaju određenih mutacija ili mutacijskih obrazaca podložni su promjenama u skladu s dodatnim podacima te se za analizu rezultata ispitivanja rezistencije preporučuje konzultirati trenutno važeći interpretacijski sistem.

Testiranje fenotipske rezistencije

Za procjenu aktivnosti amprenavira/ritonavira ili fosamprenavira/ritonavira kod bolesnika s izolatima otpornim na IP mogu se koristiti klinički validirani sistemi za fenotipsku interpretaciju. Dijagnostičke tvrtke za ispitivanje rezistencije razvile su fenotipske skale isključenja za FPV/RTV koje se mogu koristiti za interpretaciju rezultata testiranja rezistencije.

Kliničko iskustvo

Kliničko iskustvo s fosamprenavirom pojačanim ritonavinom uglavnom se temelji na 2 otvorena ispitivanja: prvom, na bolesnicima koji nisu primali raniju terapiju antiretrovirusnim lijekovima (ispitivanje ESS100732) i drugom, na bolesnicima koji su primali raniju terapiju antiretrovirusnim lijekovima (ispitivanje APV30003) Oba ova ispitivanja uspoređivala su kombinacije fosamprenavira/ritonavira s lopinavirom/ritonavinom.

Odrasli bolesnici koji nisu primali raniju antiretrovirusnu terapiju

U randomiziranom otvorenom ispitivanju (ESS100732 - KLEAN) na bolesnicima koji nisu primali raniju antiretrovirusnu terapiju, fosamprenavir (700 mg) istodobno primijenjen s niskom dozom ritonavira (100 mg) u režimu 2 puta na dan uz tabletu s fiksnom kombinacijom abakavira/lamivudina (600 mg / 300 mg) 1 put na dan i tijekom 48 tjedana, pokazana je usporediva djelotvornost prema lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg) primijenjenom 2 puta dnevno u kombinaciji s abakavirom/lamivudinom (600 mg/300 mg jednom dnevno).

Temeljem udjela bolesnika koji su postigli razine HIV-1 RNA u plazmi < 400 kopija/ml u 48. tjednu (primarni ishod), dokazana je neinferiornost fosamprenavira istodobno primijenjenog s ritonavinom prema lopinaviru/ritonaviru. U analizi vremena do gubitka virološkog odgovora (engl. Time to loss of virological response (TLOVR)) za ITT(E) populaciju, udio bolesnika koji su dostigli <400 kopija/ml bio je 73 % (315 / 434) u skupini koja je primala fosamprenavir ritonavir, a 71 % (317 / 444) u skupini koja je primala lopinavir/ritonavir, s 95% intervalom pouzdanosti razlike [-4,84%; 7,05%].

Ishodi djelotvornosti prema podskupinama pokazani su u niže navedenoj tablici.

Tablica 1 Ishod djelotvornosti u 48. tjednu u ESS100732 (bolesnici koji nisu ranije primali antiretrovirusnu terapiju)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n= 434)	LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n=444)
ITT-E Populacija TLOVR analiza	Udio s HIV-1 RNK < 400 kopija/ml	
Svi ispitanici	72,5 %	71,4%
Početna HIV-1 RNK < 100.000 kopija/ml	69,5 % (n=197)	69,4% (n=209)
Početna HIV-1 RNK ≥ 100.000 kopija/ml	75,1% (n=237)	73,2% (n=235)
	Udio sa HIV-1 RNK < 50 kopija/ml	
Svi ispitanici	66%	65%
Početna HIV-1 RNK < 100.000 kopija/ml	67% (n=197)	64% (n=209)
Početna HIV-1 RNK ≥ 100.000 kopija/ml	65% (n=237)	66% (n=235)
	Medijan promjene od početnih vrijednosti CD4 stanica (stanica/μl)	
Opažena ITT-E analiza	176 (n=323)	191 (n=336)

Nakon završetka razdoblja liječenja od 48 tjedana, ispitanici u Europi i Kanadi mogli su sudjelovati u nastavku ispitivanja do 144. tjedna održavajući svoj režim liječenja kako su randomizirani na početku ispitivanja. U nastavak ispitivanja bilo je uključeno samo 22% originalne populacije KLEAN ispitivanja.

Ishodi djelotvornosti pokazani su u dolje navedenoj tablici.

Tablica 2 Ishod djelotvornosti u 96. i 144. tjednu u ESS100732 produžetku (bolesnici koji nisu ranije primali antiretrovirusnu terapiju)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n= 105)	LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n=91)
ITT (Ext) Populacija TLOVR analiza	Udio sa HIV-1 RNK < 400 kopija/ml	
96. tjedan	93%	87%
144. tjedan	83%	70%
	Udio sa HIV-1 RNK < 50 kopija/ml	
96. tjedan	85%	75%
144. tjedan	73%	60%
ITT (Ext) Analiza opaženog	Medijan promjene od početnih vrijednosti CD4 stanica (stanica/ μ l)	
96. tjedan	292 (n=100)	286 (n=84)
144. tjedan	300 (n=87)	335 (n=66)

Odrasli bolesnici koji su ranije primali antiretrovirusnu terapiju

U randomiziranom otvorenom ispitivanju (APV30003) na bolesnicima koji su primali raniju terapiju inhibitorima proteaze s virološkim neuspjehom (manje ili jednako 2 IP), kombinacija fosamprenavira s ritonavirovom (700/100 mg 2 puta dnevno ili 1400/200 mg jednom dnevno) nije pokazala neinferiornost prema lopinaviru/ritonaviru s obzirom na supresiju virusa mjerenu prosječnom površinom ispod krivulje minus početne vrijednosti (AAUCMB) za HIV-1 RNK u plazmi tijekom razdoblja od 48 tjedana (primarni ishod). Rezultati su bili u korist grane lopinavira/ritonavira, kao što se detaljnije navodi u nastavku.

Svi bolesnici u ovom ispitivanju neuspješno su liječeni s ranijim režimom inhibitora proteaze (definiranim kao HIV1 RNK u plazmi koja se nikad nije spustila ispod 1 000 kopija/ml nakon barem 12 uzastopnih tjedana terapije, ili kao početna supresija HIV1 RNK koja se nakon toga vratila na ≥ 1 000 kopija/ml). Međutim, samo je 65% bolesnika, pri uključivanju u ispitivanje, bilo na režimu temeljenom na PI.

Populacija je uglavnom uključivala bolesnike s umjerenim iskustvom s antiretrovirusnim lijekovima. Medijan trajanja prethodne izloženosti NRTI bio je 257 tjedana za bolesnike koji su primali fosamprenavir s ritonavirovom 2 puta dnevno (79 % imalo je ≥ 3 ranije NRTI) i 210 tjedana za bolesnike koji su primali lopinavir/ritonavir (64 % imalo je ≥ 3 ranije NRTI). Medijan trajanja prethodne izloženosti inhibitorima proteaze bio je 149 tjedana za bolesnike koji su primali fosamprenavir s ritonavirovom 2 puta dnevno (49 % primilo je ≥ 2 prethodna IP) i 130 tjedana za bolesnike koji su primali lopinavir/ritonavir (40 % primilo je ≥ 2 prethodna IP).

Srednja vrijednost AAUCMB (\log_{10} c/ml) u ITT (E) populaciji (opažena analiza) u 48. tjednu (primarni ishod) i drugi ishodi djelotvornosti prema podskupinama opisuju se u tablicama koje slijede:

Tablica 3 Ishodi djelotvornosti u 48. tjednu u APV30003 na ITT(E) populaciji (bolesnici koji su ranije primali antiretrovirusnu terapiju)

	FPV/RTV BID (N=107)	LPV/RTV BID (N=103)
AAUCMB analiza opaženog	Srednja vrijednost (n)	Srednja vrijednost (n)
Svi bolesnici	-1,53 (105)	-1,76 (103)
1000 – 10 000 kopija/ml	-1,53 (41)	-1,43 (43)
>10000 – 100 000 kopija/ml	-1,59 (45)	-1,81 (46)
>100 000 kopija/ml	-1,38 (19)	-2,61 (14)
FPV/RTV BID naspram LPV/RTV BID	AAUCMB Srednja vrijednost razlike (97,5% CI)	
Svi bolesnici	0,244 (-0,047; 0,536)	
1 000 – 10 000 kopija/ml	-0,104 (-0,550; 0,342)	
>10 000 – 100 000 kopija/ml	0,216 (-0,213; 0,664)	
>100 000 kopija/ml	1,232 (0,512; 1,952)	
AAUCMB analiza opaženog	Srednja vrijednost (n)	Srednja vrijednost (n)
Svi bolesnici	-1,53 (105)	-1,76 (103)
Broj CD4 <50	-1,28 (7)	-2,45 (8)
≥50	-1,55 (98)	-1,70 (95)
<200	-1,68 (32)	-2,07 (38)
≥ 200	-1,46 (73)	-1,58 (65)
GSS do OBT¹ 0	-1,42 (8)	-1,91 (4)
1	-1,30 (35)	-1,59 (23)
≥ 2	-1,68 (62)	-1,80 (76)
Svi bolesnici, RD=F analiza²	n (%)	n(%)
Ispitanici (%) s HIV-1 RNK u plazmi <50 kopija/ml	49 (46%)	52 (50%)
Ispitanici (%) s HIV-1 RNK u plazmi <400 kopija/ml	62 (58%)	63 (61%)
Ispitanici s promjenom HIV-1 RNK u plazmi >1 log₁₀ od početnih vrijednosti	62 (58%)	71 (69%)

Promjena od početnih vrijednosti CD4 stanica (stanica/ μ l)	Medijan (n)	Medijan (n)
Svi bolesnici	81 (79)	91 (85)

Legenda: ¹GSS do OBT: Ocjena genotipske osjetljivosti (Genotypic Sensitivity Score, GSS) do optimizirane osnovne terapije (Optimised Background, OBT). GSS je dobiven koristeći ANRS 2007 smjernice. ²RD=F: Analiza povratak ili prekid jednak neuspjehu ekvivalentna je TLOVR. FPV/RTV BID – Fosamprenavir s ritonaviro 2 puta dnevno, LPV/RTV BID – Lopinavir/ritonavir 2 puta dnevno

Tablica 4 AAUCMB u 48. tjednu prema ocjeni genotipske osjetljivosti OBT početnih vrijednosti rezistencije na FPV/RTV

Ocjena genotipske osjetljivosti u OBT	AAUCMB u 48. tjednu (n)		
	Svi ispitanici	Prijemčivi za FPV/RTV < 4 mutacije od ocjene	Otporni na FPV/RTV \geq 4 mutacije od ocjene
0	-1,42 (8)	-1,83 (4)	-1,01 (4)
1	-1,30 (35)	-1,42 (29)	-0,69 (6)
\geq 2	-1,68 (62)	-1,76 (56)	-0,89 (6)
Svi bolesnici	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)

Kao što je prikazano u gornjoj tablici, samo 16 bolesnika imalo je početnu vrijednost virusa s rezistencijom na FPV/RTV prema ANRS ocjeni. Podatke dobivene iz tog malog broja koji su dalje analizirani pomoću GSS podskupina treba interpretirati s oprezom.

Nema dovoljno podataka da bi se preporučila primjena fosamprenavira s ritonaviro 2 puta dnevno kod bolesnika koji su ranije primali snažno antiretrovirusno liječenje.

Bolesnici dječje i adolescentske dobi iznad 6 godina

Tablete i oralna suspenzija fosamprenavira s ritonaviro 2 puta dnevno u kombinaciji s NRTI procjenjivani su kod dječjih i adolescentnih bolesnika i kod onih koji su primali i kod onih koji nisu ranije primali terapiju inhibitora proteaze. Koristi u ovoj dobnoj skupini uglavnom su izvedene iz ispitivanja APV29005, otvorenog ispitivanja tijekom razdoblja od 48 tjedana u kojem se procjenjuju farmakokinetički profili, sigurnost i antivirusna aktivnost fosamprenavira s ritonaviro 2 puta dnevno primijenjenih 2 puta na dan kod bolesnika koji su ranije primali terapiju HIV 1 inhibitorima proteaze kao i onih koji ranije nisu primali takvu terapiju, u dobi od 2 do 18 godina. Rezultati tijekom 48 tjedana liječenja navedeni su u nastavku.

U APV29005 uključeno je 30 bolesnika u dobi od 6 do 11 godina (od kojih je većina liječena fosamprenaviro 2 puta dnevno u dozi od 18/3 mg/kg 2 puta dnevno ili prema režimu primjene tableta za odrasle) i 40 bolesnika u dobi od 12 do 18 godina (od kojih je većina liječena režimom primjene tableta za odrasle).

Tablica 5 Početne značajke i ishodi djelotvornosti nakon 48 tjedana u ITT(E) populaciji iz ispitivanja APV29005

	Bolesnici u dobi od 6 do 11 godina N=30	Bolesnici u dobi od 12 do 18 godina N=40
Početne značajke		
Status liječenja antiretrovirusnom terapijom/inhibitorima proteaze, n (%)		
bolesnici koji ranije nisu primali antiretrovirusnu terapiju	2 (7)	14 (35)
bolesnici koji su ranije primali antiretrovirusnu terapiju, ali ne i IP	8 (27)	12 (30)
bolesnici koji su ranije primali IP	20 (67)	14 (35)
Medijan trajanja izloženosti ranijoj antiretrovirusnoj terapiji, tjedni		
NRTI	386	409
IP	253	209
Medijan HIV-1 RNK log ₁₀ kopija/ml u plazmi	4,6 (n=29)	4,7
>100,000 kopija/ml, n (%)	9 (31)	13 (33)
Medijan CD4 stanica/μl	470	250
broj CD4 stanica < 350 stanica/μl, n (%)	10 (33)	27 (68)
Ishodi djelotvornosti		
Bolesnici s razinom HIV-1 RNK u plazmi < 400 kopija/ml, analiza podataka prikupljenih samo pri jednom posjetu ('snapshot')	16 (53%)	25 (63%)
Medijan promjene broja CD4 stanica od početne vrijednosti (stanica/μl), analiza opaženog	210 (n=21)	140 (n=35)

Ti podaci dodatno su potkrijepljeni suportivnim ispitivanjem APV20003. Međutim, korišten je različit režim doziranja od onog u ispitivanju APV29005.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon peroralne primjene fosamprenavir se, prije dolaska u sistemski krvotok, brzo i gotovo u cijelosti hidrolizira na amprenavir i anorganske fosfate. Čini se da se konverzija fosamprenavira u amprenavir primarno događa u crijevnom epitelu.

Farmakokinetička svojstva amprenavira nakon istodobne primjene lijeka Telzir s ritonavinom procjenjivala su se na zdravim odraslim ispitanicima i bolesnicima inficiranim HIV-om te nije primijećena značajna razlika između te dvije skupine.

Telzir u obliku tableta i oralne suspenzije, kada se oba oblika daju natašte, daje vrijednosti AUC ekvivalentne amprenaviru u plazmi, a Telzir u obliku oralne suspenzije davao je 14% viši C_{max} amprenavira u plazmi od oralnih tableta. Bioraspoloživost se, međutim, nije mogla utvrditi pri davanju oralne suspenzije s hranom. Stoga, odrasli bolesnici Telzir oralnu suspenziju trebaju uzimati **bez hrane** i na prazan želudac (vidjeti dio 4.2).

Apsorpcija

Nakon primjene jedne doze fosamprenavira vršne koncentracije amprenavira u plazmi zamijećene su oko 2 sata nakon primjene. Vrijednosti AUC za fosamprenavir općenito su manje od 1% zabilježenih za amprenavir. Nije ustanovljena apsolutna bioraspoloživost fosamprenavira kod ljudi.

Nakon peroralne primjene višestrukih ekvivalentnih doza fosamprenavira i amprenavira, zamijećene su usporedive vrijednosti AUC za amprenavir, međutim, vrijednosti C_{max} bile su oko 30% niže, a vrijednosti C_{min} oko 28% više kod fosamprenavira.

Uspoređujući s vrijednostima dobivenim kada se fosamprenavir primjenjuje samostalno, istodobna primjena ritonavira s fosamprenavirom povećava AUC amprenavira u plazmi za oko 2 puta, a vrijednost $C\tau_{ss}$ u plazmi za 4 do 6 puta.

Nakon peroralne primjene višestrukih doza fosamprenavira od 700 mg s ritonavirirom od 100 mg 2 puta dnevno amprenavir je brzo apsorbiran s geometrijskom srednjom vrijednosti (95% CI) vršne koncentracije amprenavira u plazmi pri stanju dinamičke ravnoteže (C_{max}) od 6,08 (5,38-6,86) $\mu\text{g/ml}$ do koje dolazi oko 1,5 (0,75-5,0) sati nakon doziranja (t_{max}). Srednja vrijednost koncentracije amprenavira u plazmi pri stanju dinamičke ravnoteže (C_{min}) bila je 2,12 (1,77-2,54) $\mu\text{g/ml}$ i $AUC_{0-\tau}$ bilo je 39,6 (34,5-45,3) $\text{h} \cdot \mu\text{g/ml}$.

Primjena fosamprenavira u obliku oralne suspenzije s obrokom koji ima visok udio masnoće (967 kcal, 67 grama masti, 33 grama proteina, 58 grama ugljikohidrata) smanjila je vrijednost $AUC(0-\infty)$ za amprenavir u plazmi za 28% i C_{max} za 46% te je produljila T_{max} za 0,72 sata. Odrasli bolesnici trebaju oralnu suspenziju fosamprenavira uzeti **bez** hrane, na prazan želudac. Djeca i adolescenti trebaju oralnu suspenziju fosamprenavira uzeti **s obrokom**. Preporuke doziranja za ovu populaciju uzimaju u obzir zamijećene utjecaje hrane (vidjeti dio 4.2).

Istodobna primjena amprenavira sa sokom od grejpa nije bila povezana s klinički značajnim promjenama farmakokinetike amprenavira u plazmi.

Distribucija

Očiti volumen distribucije amprenavira nakon primjene lijeka Telzir je oko 430 l (6 l/kg uz pretpostavku tjelesne težine od 70 kg) što upućuje na velik volumen distribucije, sa slobodnim prodiranjem amprenavira u tkiva izvan sistemske cirkulacije. Pri istodobnoj primjeni lijeka Telzir i ritonavira, ta se vrijednost smanjuje za oko 40%, najvjerojatnije zbog povećanja bioraspoloživosti amprenavira.

U ispitivanjima *in vitro* vezivanje proteina amprenavira je oko 90 %. Vezan je za glikoprotein alfa-1-kiselina (AAG) i albumin, ali ima veći afinitet za AAG. Pokazano je da se tijekom terapije antiretrovirusnim lijekovima koncentracije AAG-a smanjuju. Ta promjena smanjit će ukupnu koncentraciju djelatne tvari u plazmi, međutim, količina nevezanog amprenavira, koja predstavlja funkcionalnu grupu, vjerojatno će ostati nepromijenjena.

Prodor amprenavira u cerebrospinalni likvor kod ljudi je zanemariv. Čini se da amprenavir prodire u sjemenu tekućinu, iako su koncentracije u sjemenjnoj tekućini niže od onih u plazmi.

Biotransformacija

Nakon peroralne primjene fosamprenavir se apsorbira putem crijevnog epitela te brzo i gotovo u cijelosti hidrolizira na amprenavir i anorganske fosfate. Amprenavir se primarno metabolizira u jetri s izlučivanjem manje od 1% nepromijenjene tvari putem urina. Primarni metabolički put je preko enzima citokroma P450 3A4. Ritonavir inhibira metabolizam amprenavira putem inhibicije CYP3A4, što rezultira povećanim koncentracijama amprenavira u plazmi. Amprenavir je k tome također inhibitor enzima CYP3A4, iako u manjoj mjeri od ritonavira. Stoga je potreban oprez pri istodobnoj primjeni lijeka Telzir i ritonavira s lijekovima koji induciraju, inhibiraju ili su supstrati CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Eliminacija

Nakon primjene lijeka Telzir poluvrijeme amprenavira je 7,7 sati. Kada se Telzir istodobno primjenjuje s ritonaviirom poluvrijeme amprenavira povećava se na 15-23 sata. Primarni put eliminacije amprenavira je kroz metabolizam jetre s izlučivanjem manje od 1 % nepromijenjene tvari u urin, bez detektabilnih količina amprenavira u fecesu. Metaboliti predstavljaju oko 14% primijenjene doze amprenavira u urinu i oko 75% u fecesu.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

U kliničkom ispitivanju farmakokinetike fosamprenavira kod pedijatrijskih bolesnika 8 ispitanika u dobi od 12 do 18 godina primilo je standardnu dozu tableta fosamprenavira za odrasle od 700 mg 2 puta dnevno (s ritonaviirom 100 mg 2 puta dnevno). U usporedbi s ranijim podacima o odrasloj populaciji koja je primala fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg 2 puta dnevno, ispitanici od 12 do 18 godina imali su 20% niže vrijednosti APV AUC(0-24) u plazmi, 23% nižu vrijednost C_{max} , i 20% nižu vrijednost C_{min} . Djeca u dobi od 6 do 11 godina (n=9) koja su primala fosamprenavir / ritonavir u dozi 18/3 mg/kg 2 puta dnevno imala su 26% veću AUC(0-24) te slične vrijednosti C_{max} i C_{min} onima kod starije populacije koja je primala fosamprenavir / ritonavir u dozama od 700/100 mg 2 puta dnevno.

APV20002 je faza II otvorenog ispitivanja u trajanju od 48 tjedana, osmišljena za procjenu farmakokinetike, sigurnosti, podnošljivosti i antivirusne aktivnosti fosamprenavira sa i bez ritonavira kod pedijatrijskih ispitanika u dobi od 4 tjedna < 2 godine starosti. U usporedbi s ranije ispitivanom odraslom populacijom koja je primala fosamprenavir s ritonaviirom u dozama 700 mg/100 mg 2 puta dnevno, podskupina od 5 pedijatrijskih ispitanika u dobi od 6 do 24 mjeseca koji su primali fosamprenavir/ritonavir u dozi od 45/7 mg/kg 2 puta dnevno pokazala je, unatoč oko 5 puta povećanju doza fosamprenavira i ritonavira prema mg/kg, da je u pedijatrijskih ispitanika AUC(0- τ) amprenavira u plazmi oko 48 % niži, C_{max} 26 % niži, i C_{τ} 29 % niži. Ne mogu se donijeti preporuke o doziranju za jako mladu djecu (djeca u dobi < 2 godine starosti) te se Telzir s ritonaviirom ne preporučuje za tu populaciju bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Starija populacija

Farmakokinetika fosamprenavira u kombinaciji s ritonaviirom nije ispitana kod bolesnika starijih od 65 godina.

Oštećenje bubrega

Bolesnici s oštećenjem bubrega nisu se posebno ispitivali. Manje od 1% terapijske doze amprenavira izlučuje se nepromijenjeno u urin. Bubrežni klirens ritonavira također je zanemariv, te bi utjecaj oštećenja bubrega na eliminaciju amprenavira i ritonavira trebao biti minimalan.

Oštećenje jetre

Fosamprenavir se kod ljudi pretvara u amprenavir. Glavni put eliminacije amprenavira i ritonavira je putem metabolizma jetre.

Farmakokinetika amprenavira u plazmi procjenjivala se tijekom 14 dana u ispitivanju ponovljenih doza na odraslim ispitanicima inficiranim HIV-1 koji su bolovali od blagog, umjerenog ili teškog oštećenja jetre, a koji su primali fosamprenavir s ritonaviirom u usporedni s uparenim kontrolnim ispitanicima s normalnom funkcijom jetre.

U ispitanika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh indeks 5-6), režim doziranja fosamprenavirom od 700 mg 2 puta dnevno uz smanjenu učestalost doziranja ritonaviirom od 100 mg jednom dnevno davao je nešto višu vrijednost C_{max} (17%) amprenavira u plazmi, nešto višu vrijednost AUC(012) (22%)

amprenavira u plazmi, slične ukupne vrijednosti C12 amprenavira u plazmi i oko 117 % više vrijednosti nevezanog amprenavira C12 od onih kod ispitanika s normalnom funkcijom jetre koji su primali standardni režim doziranja fosamprenavira/ritonavira od 700 mg /100 mg 2 puta dnevno.

Kod ispitanika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh indeks 7-9) predviđa se da bi smanjena doza fosamprenavira od 450 mg 2 puta dnevno uz smanjenu učestalost doziranja ritonavirovom od 100 mg jednom dnevno dala slične vrijednosti C_{max} i AUC(0-12) amprenavira u plazmi, ali s oko 35 % nižom ukupnom vrijednosti C12 amprenavira u plazmi i oko 88% višim vrijednostima C12 za nevezani amprenavir od onih koje se postižu kod ispitanika s normalnom funkcijom jetre a koji primaju standardni režim doziranja fosamprenavirom i ritonavirovom 700 mg/100 mg 2 puta dnevno. Predviđene razine izloženosti temelje se na ekstrapolaciji iz podataka prikupljenih u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetre nakon primjene fosamprenavira u dozi od 300 mg dvaput na dan u kombinaciji s ritonavirovom u dozi od 100 mg jedanput na dan.

Kod ispitanika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh indeks 10-13) smanjena doza fosamprenavira od 300 mg 2 puta dnevno uz smanjenu učestalost doziranja ritonavirovom od 100 mg jednom dnevno omogućavala je 19% niže vrijednosti C_{max} za amprenavir u plazmi, 23% niže vrijednosti AUC(0-12) i 38 % niže vrijednosti C12, ali sa sličnim C12 vrijednostima za nevezani amprenavir u plazmi od onih koje se postižu kod ispitanika s normalnom funkcijom jetre, a koji primaju standardni dozni režim fosamprenavirom i ritonavirovom 700 mg/100 mg 2 puta dnevno. Unatoč smanjenju učestalosti doziranja ritonavirovom, ispitanici s teškim oštećenjem jetre imali su 64% višu vrijednost C_{max} za ritonavir, 40% višu vrijednost AUC(0-24) za ritonavir i 38% višu vrijednost C12 za ritonavir od onih koje se postižu kod ispitanika s normalnom funkcijom jetre, a koji primaju standardni režim doziranja fosamprenavirom i ritonavirovom 700 mg/100 mg 2 puta dnevno.

Kombinacija fosamprenavira s ritonavirovom općenito je bila dobro podnošljiva kod ispitanika s blagim, umjerenom ili teškim oštećenjem jetre, a navedeni režimi doziranja imali su slične profile nuspojava kao i kliničke laboratorijske profile, poput onih u ranijim ispitivanjima na ispitanicima s normalnom funkcijom jetre inficiranih s HIV-1.

Trudnoća

Farmakokinetika amprenavira (APV) ispitivala se u trudnica koje su primale FPV/RTV u dozi od 700/100 mg dvaput na dan tijekom drugog (n=6) ili trećeg tromjesečja trudnoće (n=9) te nakon poroda. Izloženost APV-u bila je 25-35% manja tijekom trudnoće. Geometrijska srednja vrijednost (95% CI) i vrijednost C_{tau} APV-a iznosile su 1,31 (0,97; 1,77) $\mu\text{g/ml}$ za drugo tromjesečje, 1,34 (0,95; 1,89) $\mu\text{g/ml}$ za treće tromjesečje te 2,03 (1,46; 2,83) $\mu\text{g/ml}$ nakon poroda i kretale su se unutar raspona vrijednosti opaženog u bolesnica koje nisu bile trudne, a koje su liječene istim režimima koji su sadržavali FPV/RTV.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost je bila slična onoj kod amprenavira i do nje je dolazilo pri razinama izloženosti amprenaviru u plazmi ispod razine izloženosti kod ljudi nakon liječenja fosamprenavirom u kombinaciji s ritonavirovom u preporučenoj dozi.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza provedenim na odraslim štakorima i psima za fosamprenavir su se pojavili dokazi o uzrokovanju gastrointestinalnih poremećaja (salivacija, povraćanje, meki do tekući feces) i o promjenama na jetri (povećane težine jetre, povišenoj aktivnosti jetrenih enzima u serumu i mikroskopskih promjena, uključujući nekrozu hepatocita). Pri liječenju mladih životinja, a u usporedbi s odraslim životinjama, nije došlo do akumuliranja toksičnosti, ali podaci su upućivali na strmiji odgovor na dozu.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti fosamprenavira provedenim na štakorima nije bilo utjecaja na mušku plodnost. Kod ženki je pri visokim dozama došlo do smanjenja težine gravidnih uterusa (0-16%), najvjerojatnije zbog smanjenja broja žutih tijela u ovarijima i broja implantacija. U

skotnih štakora i kunića nisu zamijećeni značajniji učinci na embrio-fetalni razvoj. Međutim, došlo je do povećanja broja pobačaja. Sistemska izloženost kod kunića pri visokim dozama bila je samo 0,3 puta od one koju nalazimo kod izloženosti ljudi pri maksimalnoj kliničkoj dozi te stoga razvojna toksičnost fosamprenavira nije u cijelosti utvrđena. Kod štakora koji su pre- i postnatalno bili izloženi fosamprenaviru, kod mladunčadi je došlo do poremećenog fizičkog i funkcionalnog razvoja te smanjenja rasta. Došlo je do smanjenog preživljenja mladunčadi. Nadalje, pri parenju mladunčadi nakon dosezanja odrasle dobi, zamijećen je smanjeni broj mjesta implantacije po leglu te produljenja gestacije.

Fosamprenavir nije pokazao mutagenost ili genotoksičnost u standardnom setu *in vitro* i *in vivo* testova. U ispitivanjima dugotrajne karcinogenosti fosamprenavira provedenim na miševima i štakorima zamijećeno je povećanje hepatocelularnih adenoma i hepatocelularnih karcinoma kod miševa pri razinama izloženosti ekvivalentnim od 0,1 do 0,3-puta od onih koje nalazimo kod ljudi kod doze od 700 mg fosamprenavira sa 100 mg ritonavira 2 puta dnevno, kao i povećanje hepatocelularnih adenoma i adenoma folikularnih stanica štitnjače kod štakora pri razinama izloženosti od 0,3 do 0,6-puta od onih koje nalazimo kod ljudi kod doze od 700 mg fosamprenavira sa 100 mg ritonavira 2 puta dnevno. Značaj hepatocelularnih nalaza kod glodavaca za ljude nije poznat, međutim, iz kliničkih ispitivanja ili podataka nakon stavljanja lijeka u promet ne postoje dokazi koji bi upućivali da ti nalazi imaju klinički značaj. Ispitivanja ponovljenih doza s fosamprenavirom provedena na štakorima pokazala su učinke konzistentne s indukcijom jetrenih enzima što kod štakora predstavlja predispoziciju za razvoj neoplazmi štitnjače. Tumorigeni potencijal za štitnjaču smatrao se specifičnim za vrstu. Nije poznat klinički značaj tih nalaza. Samo kod štakora zamijećeno je povećanje hiperplazije intersticijskih stanica kod muških jedinki pri razinama izloženosti koje su bile ekvivalentne 0,5-puta onih koje nalazimo kod ljudi, kao i povećanje adenokarcinoma endometrija uterusa kod ženki pri razinama izloženosti koje su bile ekvivalentne 1,1-puta onih koje nalazimo kod ljudi. Incidencija nalaza na endometriju bila je blago povećana u usporedbi s istodobnom kontrolnom skupinom, ali unutar poznatog raspona za ženke štakora. Nije poznat značaj adenokarcinoma endometrija uterusa za ljude, međutim, iz kliničkih ispitivanja ili podataka nakon stavljanja lijeka u promet ne postoje dokazi koji bi upućivali da ti nalazi imaju klinički značaj.

6. FARMACEUTSKI PODATCI

6.1 Popis pomoćnih tvari

hipromeloza
sukraloza
propilenglikol
metilparahidroksibenzoat (E218)
propilparahidroksibenzoat (E216)
polisorbat 80
kalcijev klorid dihidrat
umjetna aroma gume za žvakanje s okusom grožđa
prirodna aroma pepermint
pročišćena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.
Baciti 28 dana nakon prvog otvaranja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

HDPE boca s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu koja sadrži 225 mililitara oralne suspenzije.

Pakiranje također sadrži i polietilenski nastavak za štrcaljku i odmjernu štrcaljku za usta od 10 ml koja se sastoji od polipropilenskog tijela (s oznakama ml) i polietilenskog klipa.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Nizozemska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/04/282/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12. srpnja 2004

Datum obnove odobrenja: 15. svibnja 2009

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Filmom obložene tablete

Glaxo Wellcome S.A., Avenida de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero Burgos, Španjolska

Oralna suspenzija

ViiV Healthcare Trading Services UK Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus
Dublin 24, Irska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se podnošenje periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudara s nadopunama Plana (RMP), oba dokumenta mogu biti podnesena istodobno.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KARTONSKA KUTIJA ZA TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

Telzir 700 mg filmom obložene tablete
fosamprenavir

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 700 mg fosamprenavira u obliku fosamprenavirkalcija (što odgovara približno 600 mg amprenavira).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/04/282/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

telzir 700 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOCI ZA TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

Telzir 700 mg filmom obložene tablete
fosamprenavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 700 mg fosamprenavira u obliku fosamprenavirkalcija (što odgovara približno 600 mg amprenavira)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/04/282/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Primjenjivo samo za vanjsku kartonsku kutiju.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KARTONSKA KUTIJA ZA ORALNU SUSPENZIJU

1. NAZIV LIJEKA

Telzir 50 mg/ml oralna suspenzija
fosamprenavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml oralne suspenzije sadrži 50 mg fosamprenavira u obliku fosamprenavirkalcija (što odgovara približno 43 mg amprenavira)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ovaj lijek također sadrži konzervanse:
metilparahidroksibenzoat (E218) i propilparahidroksibenzoat (E216), za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Boca s 225 ml oralne suspenzije
U pakiranju se također nalaze graduirana odmjerne štrcaljka od 10 ml i nastavak.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Snažno protresite bocu prije primjene.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Baciti 28 dana nakon prvog otvaranja.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne zamrzavati

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/04/282/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

telzir 50 mg/ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOCI ZA ORALNU SUSPENZIJU

1. NAZIV LIJEKA

Telzir 50 mg/ml oralna suspenzija
fosamprenavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml oralne suspenzije sadrži 50 mg fosamprenavira u obliku fosamprenavirkalcija (što odgovara približno 43 mg amprenavira)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ovaj lijek također sadrži konzervanse:
metilparahidroksibenzoat (E218) i propilparahidroksibenzoat (E216), za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

225 ml oralne suspenzije
U pakiranju se također nalaze graduirana odmjerna štrcaljka od 10 ml i nastavak

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Snažno protresite bocu prije primjene.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Baciti 28 dana nakon prvog otvaranja.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne zamrzavati

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/04/282/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Primjenjivo samo za vanjsku kartonsku kutiju.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Telzir 700 mg filmom obložene tablete fosamprenavir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- **Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.**

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Telzir i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Telzir
3. Kako uzimati Telzir
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Telzir
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Telzir i za što se koristi

Telzir se koristi za liječenje HIV (humani virus imunodeficijencije) infekcije.

Telzir je vrsta lijeka poznata kao antiretrovirusni lijek. Uzima se s malom dozom drugog lijeka, ritonavira, koji podiže razine lijeka Telzir u krvi. Telzir pripada skupini antiretrovirusnih lijekova koje nazivamo *inhibitori proteaze*. Proteaza je enzim kojeg stvara HIV virus, a koji omogućava umnožavanje virusa u bijelim krvnim stanicama (*CD4 stanicama*) u Vašoj krvi. Sprječavajući djelovanje proteaze, Telzir zaustavlja umnožavanje HIV-a i infekciju dodatnih CD4 stanica.

Telzir s niskim dozama ritonavira koristi se u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima ("kombinirana terapija") u liječenju odraslih, adolescenata i djece u dobi iznad 6 godina koji su inficirani HIV-om.

HIV može postati otporan na lijekove protiv HIV-a. Kako bi to izbjegli i spriječili pogoršanje Vaše bolesti, jako je važno da sve svoje lijekove uzimate točno onako kako su Vam propisani.

Telzir ne zaustavlja mogućnost da HIV-om zarazite druge. HIV infekcija prenosi se putem spolnog kontakta s inficiranom osobom ili putem inficirane krvi (na primjer zajedničkom uporabom igala).

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Telzir

Telzir se treba uzimati u kombinaciji s niskim dozama ritonavira i drugim antiretrovirusnim lijekovima. Važno je stoga da pažljivo pročitate uputu o lijeku za sve lijekove koje uzimate. Ako

imate dodatnih pitanja o ritonaviru ili drugim lijekovima koji su Vam propisani, molimo obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Nemojte uzimati Telzir:

- **ako ste alergični** na fosamprenavir, amprenavir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6) ili na ritonavir.
- **ako uzimate neki od sljedećih lijekova:**
 - alfuzosin (koristi se za liječenje **tegoba s prostatom**)
 - astemizol ili terfenadin (obično se koristi za liječenje simptoma **alergije** – ti lijekovi mogu biti dostupni i bez recepta)
 - pimozid (koristi se za liječenje **shizofrenije**)
 - kvetiapin (koristi se za liječenje **shizofrenije, bipolarnog poremećaja i velikog depresivnog poremećaja**)
 - lurasidon (koristi se za liječenje **shizofrenije i bipolarnog poremećaja**)
 - cisaprid (koristi se za olakšanje **probavnih tegoba**)
 - ergot derivati (koriste se za liječenje **glavobolja**)
 - rifampicin (koristi se za liječenje **tuberkuloze**)
 - amiodaron, kinidin, flekainid i propafenon (**lijekovi za srce**)
 - bepridil (koristi se za liječenje **visokog krvnog tlaka**)
 - oralni midazolam ili oralni triazolam (koriste se za liječenje **tjeskobe**)
 - pripravci koji sadrže Gospinu travu (*Hypericum perforatum*)
 - lovastatin, simvastatin (koriste se za snižavanje **kolesterola**)
 - sildenafil, ako se koristi za liječenje **plućne arterijske hipertenzije**, (stanje koje utječe na krvne žile u Vašim plućima)
 - paritaprevir (koristi se za liječenje infekcije virusom hepatitisa C)

→**Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas, obavijestite svog liječnika.**

Budite posebno oprezni s lijekom Telzir

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Telzir:

- **Imate li poznate alergije na lijekove koji sadrže sulfonamide.** Ako imate, mogli biste također biti alergični i na Telzir.
- **Imate li bolest jetre.** Ovisno o stupnju oštećenja jetre, liječnik će možda sniziti dozu lijeka Telzir i ritonavira. Pratit će se Vaše stanje tijekom uzimanja lijeka Telzir. Ako dođe do pogoršanja bolseti jetre, možda ćete privremeno ili trajno morati prestati uzimati Telzir. Osobe s hepatitisom B ili C koje uzimaju kombiniranu terapiju imaju povećan rizik za razvijanje teških tegoba s jetrom.
- **Bolujete li od hemofilije.** Može doći do povećanih krvarenja tijekom uzimanja inhibitora proteaze (poput lijeka Telzir). Nije poznat razlog zašto se to događa. Možda će Vam za kontrolu krvarenja trebati dodatna količina faktora VIII.
- **Bolujete li od dijabetesa.** Prijavljeno je da je kod nekih bolesnika koji su uzimali antiretrovirusne lijekove, uključujući inhibitore proteaze, došlo do povećanja razine šećera u krvi i pogoršanja dijabetesa. Nadalje, kod nekih osoba dijabetes se pojavio tijekom uzimanja ovih lijekova.
- Uzimate li neke druge lijekove. Vidjeti dio "Drugi lijekovi i Telzir".

→**Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas, obavijestite svog liječnika.** Tijekom liječenja bit će potrebni dodatni pregledi, uključujući i krvne pretrage.

Prije početka i tijekom liječenja lijekom Telzir, liječnik će pratiti Vaše razine glukoze u krvi.

Pripazite na važne simptome

Kod nekih osoba koje su primale lijekove za HIV infekciju pojavila su se stanja koja mogu biti ozbiljna. Ta stanja uključuju:

- Razbuktavanje starih infekcija
- Promjenu izgleda Vašeg tijela
- Tegobe s kostima.

Tijekom uzimanja lijeka Telzir morate biti upoznati s važnim znakovima i simptomima na koje trebate pripaziti.

Molimo pročitajte informacije "Ostale moguće nuspojave u kombiniranoj terapiji za HIV", navedene u dijelu 4 ove upute. Ako imate pitanja o tim informacijama ili savjetima koje ste primili: →**Obratite se svom liječniku.**

Možda će se kod Vas razviti kožni osip. Međutim, i dalje možete nastaviti uzimati Telzir. Osip se može liječiti antihistaminicima. U rijetkim slučajevima, kožni osip može biti težak i ozbiljan (*Stevens-Johnsonov sindrom*). U tom slučaju morate odmah prestati uzimati Telzir i više nikada ga ne smijete ponovno uzeti.

Drugi lijekovi i Telzir

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove, uključujući biljne lijekove i one koje ste nabavili bez recepta. Liječnik će odlučiti o tome jesu li ti lijekovi podobni za istodobno uzimanje s lijekom Telzir i ritonaviro. To je **jako važno** budući da Telzir ili ritonavir mogu pojačati ili oslabiti djelovanje drugih lijekova. To ponekad može dovesti do ozbiljnih medicinskih stanja.

Neki se lijekovi ne smiju uzimat s lijekom Telzir. Morate provjeriti popis lijekova navedenih u "Nemojte uzimati Telzir" na početku dijela 2 ove upute o lijeku.

Ne preporučuje se korištenje sljedećih lijekova s lijekom Telzir/ritonaviro:

- doze ketokonazola i itraconazola veće od 200 mg na dan (koristi se za liječenje **gljivičnih infekcija**)
- doze rifabutina veće od 150 mg svaki drugi dan (**antibiotik**)
- lidokain primijenjen injekcijom
- halofantrin (koristi se za liječenje **malarije**)
- sildenafil, vardenafil ili tadalafil (koriste se za liječenje **erektilne disfunkcije**)
- doze atorvastatina veće od 20 mg na dan (koristi se za snižavanje **kolesterola**)
- flutikazon propionat i slični lijekovi koji se koriste za liječenje **astme**, osim ukoliko ih se smatra esencijalnim. U tom slučaju potrebno je pažljivo praćenje.
- kombinacija lopinavira/ritonavira (koristi se za liječenje **HIV infekcije**)
- raltegravir (koristi se za liječenje **HIV infekcije**)
- simeprevir i daklatavir (koriste se za liječenje **infekcije virusom hepatitisa C**)
- maravirok (koristi se za liječenje **HIV infekcije**)

Pozorno će se pratiti Vaše stanje ako s lijekom Telzir/ritonaviro uzimate sljedeće lijekove:

- atorvastatin do 20 mg dnevno (koristi se za snižavanje **kolesterola**)
- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin (koriste se za liječenje **epilepsije**)
- ciklosporin, rapamicin, takrolimus (koriste se za supresiju **imunološkog sustava**)
- dolutegravir (koristi se za liječenje **infekcije HIV-om**)
- dezipramin, nortriptilin, paroksetin i slične lijekove (koriste se za liječenje **depresije**)
- varfarin i drugi lijekovi koji **sprječavaju zgrušavanje krvi**
- midazolam u injekcijama (koriste se za liječenje **tjeskobe**)
- klaritromicin, eritromicin (**antibiotik**)
- metadon (**zamjena za heroin**)
- dasatinib, nilotinib, ibrutinib, vinblastin i everolimus (koriste se za liječenje **nekoliko vrsta raka**).

Vašu dozu lijeka Telzir možda će trebati promijeniti ako uzimate

- etravirin (koristi se za liječenje **HIV infekcije**)

Hormonska kontracepcija

Uzimanje lijeka Telzir i ritonavira dok uzimate kontracepcijske pilule može oštetiti Vašu jetru i spriječiti odgovarajuće djelovanje kontraceptiva.

→**Koristite alternativne, nehormonske metode kontracepcije, poput kondoma.**

Nisu se provodila ispitivanja lijeka Telzir/ritonavira u kombinaciji s drugim hormonskim terapijama, poput hormonske nadomjesne terapije.

Trudnoća

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete:

→**Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet** prije nego uzmete ovaj lijek.

Dojenje

Dojenje se **ne preporučuje** u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko. Nije poznato mogu li sastojci lijeka Telzir također prijeći u majčino mlijeko. Ako dojite ili razmišljate o dojenju, **morate o tome razgovarati** sa svojim liječnikom **što je prije moguće**.

Upravljanje vozilima i strojevima

Od lijeka Telzir možete osjećati omaglicu ili neku drugu nuspojavu zbog koje možete postati manje oprezni.

→ **Nemojte upravljati vozilima ili strojevima** ako se ne osjećate dobro.

Održavajte redovite kontakte sa svojim liječnikom

Telzir pomaže u držanju Vašeg stanja pod kontrolom, ali neće izliječiti HIV infekciju. Kako bi spriječili pogoršanje svoje bolesti, morate ga uzimati svakoga dana. I dalje se kod Vas mogu pojaviti druge infekcije i bolesti povezane s HIV infekcijom

→ **Ostanite u kontaktu sa svojim liječnikom, i nemojte prestati uzimati Telzir** bez prethodnog savjetovanja s liječnikom.

Telzir sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Telzir

Uvijek uzmete ovaj lijek točno onako kako su Vam je reko liječnik ili ljekarnik. Jako je važno da uzmete **punu** dnevnu dozu lijeka Telzir i ritonavira kako Vam je propisao liječnik. **Nemojte uzimati više** od preporučene doze. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Tablete progutajte cijele, s malo vode ili drugog pića. Telzir tablete možete uzimati sa ili bez hrane. Telzir je također dostupan i u obliku tekućine (oralna suspenzija) za osobe koje ne mogu progutati tablete. (Pročitajte uputu o lijeku koja dolazi s Telzir oralnom suspenzijom za smjernice o tome trebate li ga uzimati sa ili bez hrane.)

Odrasli

Preporučena doza je **jedna tableta lijeka Telzir od 700 mg dva puta dnevno** s 100 mg ritonavira dva puta dnevno.

Djeca od 6. godine života sa tjelesnom težinom od barem 39 kg

Ako tablete mogu progutati cijele, djeca mogu primiti dozu tablete za odrasle od **jedne tablete lijeka Telzir od 700 mg dva puta dnevno** s ritonavirovom od 100 mg dva puta dnevno.

Djeca od 6. godine života sa tjelesnom težinom manjom od 39 kg

Koristite Telzir oralnu suspenziju.

Odrasli s bolešću jetre

Ako bolujete od blage bolesti jetre, doza je **jedna tableta lijeka Telzir (700 mg) dva puta dnevno** s 100 mg ritonavira **samo jednom dnevno**. Ako bolujete od umjerene ili teške bolesti jetre, doza lijeka Telzir mora se smanjiti. Tu prilagodbu doze nije moguće učiniti s Telzir tabletama. Morate koristiti Telzir oralnu suspenziju.

Ako uzmete više lijeka Telzir nego što ste trebali

Ako ste uzeli veću dozu lijeka Telzir od one koja Vam je propisana:

→**Odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku za savjet.**

Ako ste zaboravili uzeti Telzir

Ako zaboravite uzeti Telzir, uzmite ga čim se sjetite i zatim nastavite Vaše liječenje kao i ranije.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Nemojte prestati uzimati Telzir bez savjeta

Uzimajte Telzir onoliko dugo koliko to liječnik preporučuje. Nemojte prestati uzimati Telzir osim ako to nije zatražio Vaš liječnik.

4. Moguće nuspojave

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Kod liječenja HIV-a, ponekad može biti teško utvrditi da li su nuspojave uzrokovane lijekom Telzir, drugim lijekovima koje istodobno uzimate ili samom HIV bolesti. Iz tog razloga, jako je važno da **razgovarate sa svojim liječnikom o svim promjenama Vašeg zdravstvenog stanja.**

Vrlo česte nuspojave

mogu se javiti **u više od 1 na 10 osoba:**

- proljev
- povećanje razine *kolesterola* (vrsta masnoća u krvi).

Česte nuspojave

mogu se javiti **u manje od 1 od 10 osoba:**

- povećanje razine *triglicerida* (vrsta masnoća u krvi). mučnina ili povraćanje, *bol u trbuhu*, meke stolice
- kožni osipi (crveni, izdignuti ili koji svrbe) - ako je kožni osip težak, možda ćete morati prestati uzimati ovaj lijek.
- glavobolja, osjećaj omaglice
- osjećaj umora
- povećanje enzima koje stvara jetra, a koji se nazivaju *transaminaze*, povećanje enzima koje stvara gušterača a koji se nazivaju *lipaze*.
- trnci ili utrnulost oko usana i usta.

Manje česte nuspojave

mogu se javiti **u manje od 1 na 100 osoba:**

- oticanje lica, usana i jezika (*angioedem*).

Rijetke nuspojave

mogu se javiti **u manje od 1 na 1000 osoba:**

- teška, po život opasna, kožna reakcija (*Stevens Johnson sindrom*).

Možete imati tegobe s mišićima

Bilo je prijava boli u mišićima, osjetljivosti ili slabosti, pogotovo s antiretrovirusnom terapijom koja uključuje inhibitore proteaze i analoge nukleozida. U rijetkim slučajevima su te poteškoće s mišićima bile ozbiljne (*rabdomioliza*). Ako primijetite bilo kakav problem s mišićima:

→**Obavijestite svog liječnika.**

Osobe s hemofilijom mogu jače krvariti

Kod bolesnika s **hemofilijom tipa A i B** bilo je prijava o pojačanim krvarenju tijekom uzimanja inhibitora proteaze.

Ako Vam se to dogodi:

→ **Odmah obavijestite svog liječnika.**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu

→ **Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika.** Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Ostale nuspojave u kombiniranoj terapiji za HIV

Stare infekcije mogu se ponovno razbukitati

Bolesnici s uznapređovalom HIV infekcijom (SIDA) imaju oslabljen imunološki sustav te su skloniji razvoju ozbiljnih infekcija (tzv. oportunističke infekcije). Kada takvi bolesnici započinju liječenje, može se dogoditi da je došlo do ponovne aktivacije starijih, do tada skrivenih infekcija koje se mogu razbukitati i uzrokovati znakove i simptome upale. Ti simptomi su vjerojatno uzrokovani jačanjem imunološkog sustava kako bi tijelo započelo borbu s tim infekcijama.

Osim oportunističkih infekcija, nakon što počnete uzimati lijekove za liječenje HIV infekcije mogu se javiti i autoimuni poremećaji (stanja kod kojih imunološki sustav napada zdravo tkivo u tijelu). Autoimuni poremećaji mogu se pojaviti više mjeseci nakon početka liječenja. Ako primijetite bilo koji simptom infekcije ili druge simptome poput slabosti mišića, slabosti koja počinje u šakama i stopalima i širi se prema trupu, osjećaja lupanja srca, nevoljnog drhtanja ili hiperaktivnosti, molimo odmah se obratite liječniku kako biste primili potrebno liječenje.

Ako dobijete bilo koje simptome infekcije ili znakove upale dok uzimate Telzir:

→ **Odmah obavijestite svog liječnika.** Bez savjeta svog liječnika **nemojte uzimati druge lijekove za liječenje infekcije.**

Možda ćete imati tegoba s kostima

Kod nekih ljudi koji uzimaju kombinirani terapiju za HIV može se razviti stanje koje nazivamo *osteonekroza*. U tom stanju, dijelovi koštanog tkiva odumiru zbog smanjene opskrbe krvi u kostima.

Ljudi kod kojih je vjerojatnije da će razviti to stanje:

- koji su uzimali kombiniranu terapiju tijekom dugog vremenskog razdoblja
- koji su uzimali i protuupalne lijekove koje nazivano kortikosteroidima
- koji piju alkohol
- koji imaju vrlo slab imunološki sustav
- koji su gojazni.

Znakovi na koje treba paziti uključuju:

- **ukočenost zglobova**
- **stalni tupi bolovi i povremeno jači bolovi** (osobito u kukovima, koljenima ili ramenima)
- **otežano kretanje.**

Ako primijetite neki od tih simptoma:

→ **Obavijestite svog liječnika.**

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Telzir

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boci iza oznake „EXP“.

Telzir ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Telzir sadrži

- **Djelatna tvar je fosamprenavir.** Jedna filmom obložena tableta sadrži 700 mg fosamprenavira u obliku fosamprenavirkalcija (što odgovara približno 600 mg amprenavira)
- Drugi sastojci su: mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, povidon K30, magnezijev stearat, koloidni bezvodni silicijev dioksid, hipromeloza, titanijev dioksid (E171), gliceroltriacetat, željezov oksid crveni (E172).

Kako Telzir izgleda i sadržaj pakiranja

Telzir je pakiran u plastične boce koje sadrže 60 filmom obloženih tableta. Tablete su u obliku kapsule, bikonveksne, ružičaste s oznakom ‘GXLL7’ na jednoj strani.

Telzir je također dostupan u obliku oralne suspenzije za one bolesnike koji ne mogu progurati tablete.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Proizvođač

Glaxo Wellcome S.A.
Avenida de Extremadura 3
09400 Aranda de Duero Burgos
Španjolska

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: +370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: +359 80018205

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
viiv.med.info@viihealthcare.com

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 900 923 501
es-ci@viihealthcare.com

France

ViiV Healthcare SAS
Tél: + 33 (0)1 39 17 6969
Infomed@viihealthcare.com

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: +36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: +356 80065004

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0) 33 2081199

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

VIIIVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal,
LDA.
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viihealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: +40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: +386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: +421 800500589

Italia

ViiV Healthcare S.r.l.
Tel: + 39 (0)45 7741600

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: +357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: +371 80205045

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom (Northern Ireland)

ViiV Healthcare BV
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Telzir 50 mg/ml oralna suspenzija fosamprenavir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- **Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.**

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Telzir i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Telzir
3. Kako uzimati Telzir
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Telzir
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Telzir i za što se koristi

Telzir se koristi za liječenje HIV (humani virus imunodeficiencije) infekcije.

Telzir je vrsta lijeka poznata kao antiretrovirusni lijek. Uzima se s malom dozom drugog lijeka, ritonavira, koji podiže razine lijeka Telzir u krvi. Telzir pripada skupini antiretrovirusnih lijekova koje nazivamo *inhibitori proteaze*. Proteaza je enzim kojeg stvara HIV virus, a koji omogućava umnožavanje virusa u bijelim krvnim stanicama (*CD4 stanicama*) u Vašoj krvi. Sprječavajući djelovanje proteaze, Telzir zaustavlja umnožavanje HIV-a i infekciju dodatnih CD4 stanica.

Telzir s niskim dozama ritonavira koristi se u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima ("kombinirana terapija") u liječenju odraslih, adolescenata i djece u dobi iznad 6 godina koji su inficirani HIV-om.

HIV može postati otporan na lijekove protiv HIV-a. Kako bi to izbjegli i spriječili pogoršanje Vaše bolesti, jako je važno da sve svoje lijekove uzimate točno onako kako su Vam propisani.

Telzir ne zaustavlja mogućnost da HIV-om zarazite druge. HIV infekcija prenosi se putem spolnog kontakta s inficiranom osobom ili putem inficirane krvi (na primjer zajedničkom uporabom igala).

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Telzir

Telzir se treba uzimati u kombinaciji s niskim dozama ritonavira i drugim antiretrovirusnim lijekovima. Važno je stoga da pažljivo pročitate uputu o lijeku za sve lijekove koje uzimate. Ako

imate dodatnih pitanja o ritonaviru ili drugim lijekovima koji su Vam propisani, molimo obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Nemojte uzimati Telzir:

- **ako ste alergični** na fosamprenavir, amprenavir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6) ili na ritonavir.
- **ako uzimate neki od sljedećih lijekova:**
 - alfuzosin (koristi se za liječenje **tegoba s prostatom**)
 - astemizol ili terfenadin (obično se koristi za liječenje simptoma **alergije** – ti lijekovi mogu biti dostupni i bez recepta)
 - pimozid (koristi se za liječenje **shizofrenije**)
 - kvetiapin (koristi se za liječenje **shizofrenije, bipolarnog poremećaja i velikog depresivnog poremećaja**)
 - lurasidon (koristi se za liječenje **shizofrenije i bipolarnog poremećaja**)
 - cisaprid (koristi se za olakšanje **probavnih tegoba**)
 - ergot derivati (koriste se za liječenje **glavobolja**)
 - rifampicin (koristi se za liječenje **tuberkuloze**)
 - amiodaron, kinidin, flekainid i propafenon (**lijekovi za srce**)
 - bepridil (koristi se za liječenje **visokog krvnog tlaka**)
 - oralni midazolam ili oralni triazolam (koriste se za liječenje **tjeskobe**)
 - pripravci koji sadrže Gospinu travu (*Hypericum perforatum*)
 - lovastatin, simvastatin (koriste se za snižavanje **kolesterola**)
 - sildenafil, ako se koristi za liječenje **plućne arterijske hipertenzije**, (stanje koje utječe na krvne žile u Vašim plućima)
 - paritaprevir (koristi se za liječenje infekcije virusom hepatitisa C)

→Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas, obavijestite svog liječnika.

Budite posebno oprezni s lijekom Telzir

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Telzir:

- **Imate li poznate alergije na lijekove koji sadrže sulfonamide.** Ako imate, mogli biste također biti alergični i na Telzir.
- **Imate li bolest jetre.** Ovisno o stupnju oštećenja jetre, liječnik će možda sniziti dozu lijeka Telzir i ritonavira. Pratit će se Vaše stanje tijekom uzimanja lijeka Telzir. Ako dođe do pogoršanja bolseti jetre, možda ćete privremeno ili trajno morati prestati uzimati Telzir. Osobe s hepatitisom B ili C koje uzimaju kombiniranu terapiju imaju povećan rizik za razvijanje teških tegoba s jetrom.
- **Bolujete li od hemofilije.** Može doći do povećanih krvarenja tijekom uzimanja inhibitora proteaze (poput lijeka Telzir). Nije poznat razlog zašto se to događa. Možda će Vam za kontrolu krvarenja trebati dodatna količina faktora VIII.
- **Bolujete li od dijabetesa.** Prijavljeno je da je kod nekih bolesnika koji su uzimali antiretrovirusne lijekove, uključujući inhibitore proteaze, došlo do povećanja razine šećera u krvi i pogoršanja dijabetesa. Nadalje, kod nekih osoba dijabetes se pojavio tijekom uzimanja ovih lijekova.
- Uzimate li neke druge lijekove. Vidjeti dio "Drugi lijekovi i Telzir".

→Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas, obavijestite svog liječnika. Tijekom liječenja bit će potrebni dodatni pregledi, uključujući i krvne pretrage.

Prije početka i tijekom liječenja lijekom Telzir, liječnik će pratiti Vaše razine glukoze u krvi.

Pripazite na važne simptome

Kod nekih osoba koje su primale lijekove za HIV infekciju pojavila su se stanja koja mogu biti ozbiljna. Ta stanja uključuju:

- Razbuktavanje starih infekcija
- Promjenu izgleda Vašeg tijela
- Tegobe s kostima.

Tijekom uzimanja lijeka Telzir morate biti upoznati s važnim znakovima i simptomima na koje trebate pripaziti.

Molimo pročitajte informacije "Ostale moguće nuspojave u kombiniranoj terapiji za HIV", navedene u dijelu 4 ove upute. Ako imate pitanja o tim informacijama ili savjetima koje ste primili:
→**Obratite se svom liječniku.**

Možda će se kod Vas razviti kožni osip. Međutim, i dalje možete nastaviti uzimati Telzir. Osip se može liječiti antihistaminicima. U rijetkim slučajevima, kožni osip može biti težak i ozbiljan (*Stevens-Johnsonov sindrom*). U tom slučaju morate odmah prestati uzimati Telzir i više nikada ga ne smijete ponovno uzeti.

Drugi lijekovi i Telzir

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove, uključujući biljne lijekove i one koje ste nabavili bez recepta. Liječnik će odlučiti o tome jesu li ti lijekovi podobni za istodobno uzimanje s lijekom Telzir i ritonaviro. To je **jako važno** budući da Telzir ili ritonavir mogu pojačati ili oslabiti djelovanje drugih lijekova. To ponekad može dovesti do ozbiljnih medicinskih stanja.

Neki se lijekovi ne smiju uzimat s lijekom Telzir. Morate provjeriti popis lijekova navedenih u "Nemojte uzimati Telzir" na početku dijela 2 ove Upute o lijeku.

Ne preporučuje se korištenje sljedećih lijekova s lijekom Telzir/ritonaviro:

- doze ketokonazola i itrakonazola veće od 200 mg na dan (koristi se za liječenje **gljivičnih infekcija**)
- doze rifabutina veće od 150 mg svaki drugi dan (**antibiotik**)
- lidokain primijenjen injekcijom
- halofantrin (koristi se za liječenje **malarije**)
- sildenafil, vardenafil ili tadalafil (koriste se za liječenje **erektilne disfunkcije**)
- doze atorvastatina veće od 20 mg na dan (koristi se za snižavanje **kolesterola**)
- flutikazon propionat i slični lijekovi koji se koriste za liječenje **astme**, osim ukoliko ih se smatra esencijalnim. U tom slučaju potrebno je pažljivo praćenje.
- kombinacija lopinavira/ritonavira (koristi se za liječenje **HIV infekcije**)
- raltegravir (koristi se za liječenje **HIV infekcije**)
- simeprevir i daklatavir (koriste se za liječenje **infekcije virusom hepatitisa C**)
- maravirok (koristi se za liječenje **HIV infekcije**)

Pozorno će se pratiti Vaše stanje ako s lijekom Telzir/ritonaviro uzimate sljedeće lijekove:

- atorvastatin do 20 mg dnevno (koristi se za snižavanje **kolesterola**)
- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin (koriste se za liječenje **epilepsije**)
- ciklosporin, rapamicin, takrolimus (koriste se za supresiju **imunološkog sustava**)
- dolutegravir (koristi se za liječenje **infekcije HIV-om**)
- dezipramin, nortriptilin, paroksetin i slične lijekove (koriste se za liječenje **depresije**)
- varfarin i drugi lijekovi koji **sprječavaju zgrušavanje krvi**
- midazolam u injekcijama (koriste se za liječenje **tjeskobe**)
- klaritromicin, eritromicin (**antibiotik**)
- metadon (**zamjena za heroin**)
- dasatinib, nilotinib, ibrutinib, vinblastin i everolimus (koriste se za liječenje **nekoliko vrsta raka**).

Vašu dozu lijeka Telzir možda će trebati promijeniti ako uzimate

- etravirin (koristi se za liječenje **HIV infekcije**)

Hormonska kontracepcija

Uzimanje lijeka Telzir i ritonavira dok uzimate kontracepcijske pilule može oštetiti Vašu jetru i spriječiti odgovarajuće djelovanje kontraceptiva.

→**Koristite alternativne, nehormonske metode kontracepcije, poput kondoma.**

Nisu se provodila ispitivanja lijeka Telzir/ritonavira u kombinaciji s drugim hormonskim terapijama, poput hormonske nadomjesne terapije.

Uzimanje hrane i pića s lijekom Telzir

Odrasli trebaju **oralnu suspenziju uzeti bez hrane, na prazan želudac.**

Djeca i adolescenti bi trebali oralnu suspenziju lijeka Telzir uzimati **s hranom.**

Trudnoća

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete:

→ **Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.**

Dojenje

Dojenje se **ne preporučuje** u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko. Nije poznato mogu li sastojci lijeka Telzir također prijeći u majčino mlijeko.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, **morate o tome razgovarati** sa svojim liječnikom **što je prije moguće.**

Važne informacije o nekim sastojcima Telzir oralne suspenzije

Telzir oralna suspenzija sadrži **propil i metil parahidroksibenzoat**. Taj sastojak može izazvati alergijske reakcije (ponekad odgođene).

Upravljanje vozilima i strojevima

Od lijeka Telzir možete osjećati omaglicu ili neku drugu nuspojavu zbog koje možete postati manje oprezni.

→ **Nemojte upravljati vozilima ili strojevima** ako se ne osjećate dobro.

Održavajte redovite kontakte sa svojim liječnikom

Telzir pomaže u držanju Vašeg stanja pod kontrolom, ali neće izliječiti HIV infekciju. Kako bi spriječili pogoršanje svoje bolesti, morate ga uzimati svakoga dana. I dalje se kod Vas mogu pojaviti druge infekcije i bolesti povezane s HIV infekcijom

→ **Ostanite u kontaktu sa svojim liječnikom, i nemojte prestati uzimati Telzir** bez prethodnog savjetovanja s liječnikom.

3. Kako uzimati Telzir

Uvijek uzmete ovaj lijek točno onako kako su Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Jako je važno da uzmete **punu** dnevnu dozu lijeka Telzir i ritonavira kako Vam je propisao liječnik. **Nemojte uzimati više** od preporučene doze. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Prije prve primjene, protresite bočicu tijekom 20 sekundi. Prije svake sljedeće primjene, protresite bočicu tijekom 5 sekundi.

U pakiranju se nalazi štrcaljka za doziranje sa 10 ml graduacijama kako biste točno mogli izmjeriti dozu.

Odrasli

Odrasli trebaju oralnu suspenziju uzeti **bez** hrane, na prazan želudac.

Preporučena doza je **14 ml Telzir oralne suspenzije** (700 mg fosamprenavira) **dva puta dnevno** s 100 mg ritonavira (u obliku kapsule ili oralne otopine) dva puta dnevno.

Djeca od 6. godine života sa tjelesnom težinom od barem 25 kg

Djeca trebaju uzimati Telzir oralnu suspenziju **s hranom.**

Liječnik će odrediti ispravnu dozu prema vašoj **težini**.

Preporučena doza je **0,36 ml/kg** Telzir oralne suspenzije **dva puta dnevno** (18 mg/kg fosamprenavira) **dva puta dnevno** s 3 mg/kg oralne otopine ritonavira dva puta dnevno.

Nije moguće preporučiti dozu za djecu čija je tjelesna težina manja od 25kg.

Djeca mogu uzimati dozu ritonavir kapsula za odrasle (100 mg dva puta na dan) ako imaju težinu od barem 33 kg i ako mogu progutati cijelu kapsulu.

Kao alternativa za Telzir oralnu suspenziju:

Djeca mogu primati dozu za odrasle **od jedne tablete od 700 mg dva puta dnevno** (s ritonavinom od 100 mg dva puta dnevno) ako im je tjelesna težina barem 39 kg te ako mogu progutati cijele tablete.

Djeca mlađa od 6 godina

Telzir se ne preporučuje za primjenu kod djece mlađe od 6 godina.

Odrasli s bolešću jetre

Ako bolujete od blage bolesti jetre doza je **14 ml Telzir oralne suspenzije** (700 mg fosamprenavira) **dva puta dnevno** s 100 mg ritonavira samo jedan put dnevno. Ako bolujete od umjerene bolesti jetre, doza je **9 ml Telzir oralne suspenzije** (450 mg fosamprenavira) dva puta dnevno s 100 mg ritonavira **samo jedan put dnevno**. Ako bolujete od teške bolesti jetre, doza je 6 ml Telzir oralne suspenzije (300 mg fosamprenavira) dva puta dnevno s 100 mg ritonavira **samo jedan put dnevno**.

Upute korak po korak

Telzir nemojte miješati s drugim lijekovima koristeći bocu ili štrcaljku.

1. Uklonite plastičnu foliju sa štrcaljke/nastavka.
2. **Prije primjene** snažno protresite bocu.
3. **Uklonite zatvarač s boce** i pospremite ga.
4. Uklonite nastavak sa štrcaljke.
5. **Držeći čvrsto bocu, u grlo boce gurnite plastični nastavak.**
6. **Čvrsto umetnite štrcaljku** u nastavak.
7. **Okrenite bocu** naopako.
8. **Izvlačite klip štrcaljke** sve dok ne navučete prvi dio svoje pune doze.
9. **Okrenite bocu na pravu stranu** i skinite štrcaljku s nastavka.
10. **Stavite štrcaljku u usta**, smještajući vrh štrcaljke uz unutarnju stranu obraza. **Polako pritisnite klip**, dajte si dovoljno vremena da progutate lijek. **Nemojte** prejako pritisnuti i istisnuti tekućinu u stražnji dio grla jer bi se mogli ugušiti.
11. **Ponavljajte** korake **6 do 10** na isti način **sve dok ne uzmete cijelu dozu lijeka.**
12. **Štrcaljku nemojte ostavljati u boci.** Skinite štrcaljku i nastavak te ih temeljito operite čistom vodom. Pazite sa se prije ponovne primjene osuše u potpunosti.
13. **Zatvaračem čvrsto** zatvorite bocu.

Ako uzmete više lijeka Telzir nego što ste trebali

Ako ste uzeli veću dozu lijeka Telzir od one koja Vam je propisana:

→**Odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku za savjet.**

Ako ste zaboravili uzeti Telzir

Ako zaboravite uzeti Telzir, uzmite ga čim se sjetite i zatim nastavite Vaše liječenje kao i ranije.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Nemojte prestati uzimati Telzir bez savjeta

Uzimajte Telzir onoliko dugo koliko to liječnik preporučuje. Nemojte prestati uzimati Telzir osim ako to nije zatražio Vaš liječnik.

4. Moguće nuspojave

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Kod liječenja HIV-a, ponekad može biti teško utvrditi da li su nuspojave uzrokovane lijekom Telzir, drugim lijekovima koje istodobno uzimate ili samom HIV bolesti. Iz tog razloga, jako je važno da **razgovarate sa svojim liječnikom o svim promjenama Vašeg zdravstvenog stanja.**

Vrlo česte nuspojave

mogu se javiti **u više od 1 na 10 osoba:**

- proljev
- povećanje razine *kolesterola* (vrsta masnoća u krvi).

• Česte nuspojave

mogu se javiti **u manje od 1 od 10 osoba:**

- povećanje razine *triglicerida* (vrsta masnoća u krvi). mučnina ili povraćanje, *bol u truhu*, meke stolice
- kožni osipi (crveni, izdignuti ili koji svrbe) - ako je kožni osip težak, možda ćete morati prestati uzimati ovaj lijek.
- glavobolja, osjećaj omaglice
- osjećaj umora
- povećanje enzima koje stvara jetra, a koji se nazivaju *transaminaze*, povećanje enzima koje stvara gušterača a koji se nazivaju *lipaze*.
- trnci ili utrnulost oko usana i usta.

Manje česte nuspojave

mogu se javiti **u manje od 1 na 100 osoba:**

- oticanje lica, usana i jezika (*angioedem*).

Rijetke nuspojave

mogu se javiti **u manje od 1 na 1000 osoba:**

- teška, po život opasna, kožna reakcija (*Stevens Johnson sindrom*).

Možete imati tegobe s mišićima

Bilo je prijava boli u mišićima, osjetljivosti ili slabosti, pogotovo s antiretrovirusnom terapijom koja uključuje inhibitore proteaze i analoge nukleozida. U rijetkim slučajevima su te poteškoće s mišićima bile ozbiljne (*rabdomioliza*). Ako primijetite bilo kakav problem s mišićima:

→**Obavijestite svog liječnika.**

Osobe s hemofilijom mogu jače krvariti

Kod bolesnika s **hemofilijom tipa A i B** bilo je prijava o pojačanim krvarenju tijekom uzimanja inhibitora proteaze.

Ako Vam se to dogodi:

→ **Odmah obavijestite svog liječnika.**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu

→**Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.**

Ostale nuspojave u kombiniranoj terapiji za HIV

Stare infekcije mogu se ponovno razbuktati

Bolesnici s uznapredovalom HIV infekcijom (SIDA) imaju oslabljen imunološki sustav te su skloniji razvoju ozbiljnih infekcija (tzv. oportunističke infekcije). Kada takvi bolesnici započnu liječenje, može se dogoditi da je došlo do ponovne aktivacije starijih, do tada skrivenih infekcija koje se mogu razbuktati i uzrokovati znakove i simptome upale. Ti simptomi su vjerojatno uzrokovani jačanjem imunološkog sustava kako bi tijelo započelo borbu s tim infekcijama.

Osim oportunističkih infekcija, nakon što počnete uzimati lijekove za liječenje HIV infekcije mogu se javiti i autoimuni poremećaji (stanja kod kojih imunološki sustav napada zdravo tkivo u tijelu). Autoimuni poremećaji mogu se pojaviti više mjeseci nakon početka liječenja. Ako primijetite bilo koji simptom infekcije ili druge simptome poput slabosti mišića, slabosti koja počinje u šakama i stopalima i širi se prema trupu, osjećaja lupanja srca, nevoljnog drhtanja ili hiperaktivnosti, molimo odmah se obratite liječniku kako biste primili potrebno liječenje.

Ako dobijete bilo koje simptome infekcije ili znakove upale dok uzimate Telzir:

→ **Odmah obavijestite svog liječnika.** Bez savjeta svog liječnika **nemojte uzimati druge lijekove za liječenje infekcije.**

Možda ćete imati tegoba s kostima

Kod nekih ljudi koji uzimaju kombinirani terapiju za HIV može se razviti stanje koje nazivamo *osteonekroza*. U tom stanju, dijelovi koštanog tkiva odumiru zbog smanjene opskrbe krvi u kostima.

Ljudi kod kojih je vjerojatnije da će razviti to stanje:

- koji su uzimali kombiniranu terapiju tijekom dugog vremenskog razdoblja
- koji su uzimali i protuupalne lijekove koje nazivamo kortikosteroidima
- koji piju alkohol
- koji imaju vrlo slab imunološki sustav
- koji su gojazni.

Znakovi na koje treba paziti uključuju:

- **ukočenost zglobova**
- **stalni tupi bolovi i povremeno jači bolovi** (osobito u kukovima, koljenima ili ramenima)
- **otežano kretanje.**

Ako primijetite neki od tih simptoma:

→ **Obavijestite svog liječnika.**

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Telzir

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ne zamrzavati. Telzir ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boci iza oznake „EXP“.

Bacite bočicu 28 dana nakon prvog otvaranja, ali nemojte nikada nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Telzir sadrži

- **Djelatna tvar je fosamprenavir.** Svaki ml suspenzije sadrži 50 mg fosamprenavira u obliku fosamprenavirkalcija (što odgovara približno 43 mg amprenavira).
- Drugi sastojci su: hipromeloza, sukraloza, polisorbat 80, kalcijev klorid dihidrat, umjetna aroma gume za žvakanje s okusom grožđa, prirodna aroma pepermint, pročišćena voda, propilenglikol, metilparahidroksibenzoat (E218), propilparahidroksibenzoat (E216).

Kako Telzir izgleda i sadržaj pakiranja

Telzir dolazi u plastičnim bocama koje sadrže 225 ml oralne suspenzije. U pakiranju su također priloženi graduirana odmjerna štrcaljka od 10 ml i nastavak. Suspenzija je bijele do gotovo bijele boje.

Telzir je također dostupan u obliku 700 mg filmom obloženih tableta.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Proizvođač	Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
ViiV Healthcare Trading Services UK Limited 12 Riverwalk, Citywest Business Campus Dublin 24, Irska	ViiV Healthcare BV Van Asch van Wijckstraat 55H 3811 LP Amersfoort Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: +370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: +359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: +36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
viiv.med.info@viihealthcare.com

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 900 923 501
es-ci@viihealthcare.com

France

ViiV Healthcare SAS
Tél: + 33 (0)1 39 17 6969
Infomed@viihealthcare.com

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l.
Tel: + 39 (0)45 7741600

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: +357 80070017

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: +356 80065004

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0) 33 2081199

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPessoal,
LDA.
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viihealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: +40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: +386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: +421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: +371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)
ViiV Healthcare BV
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.
