

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Telzir 700 mg filmtabletta

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

Minden filmtabletta 700 mg fozamprenavirt tartalmaz fozamprenavir-kalcium formájában (kb. 600 mg amprenavirnak felel meg).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Filmtabletta

Rózsaszínű, filmbevonatú, kapszula alakú, mindkét oldalon domború tabletták, egyik oldalon GXLL7 jelzéssel.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

A Telzir kis adagú ritonavirrel kombinálva 1-es emberi immunhiány vírussal (HIV-1) fertőzött felnőttek, serdülők és 6 éves vagy idősebb gyermekek kezelésére javallott, más antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban.

Korábban mérsékelt antiretrovirális kezelésben részesült felnőtteknél a Telzir kis dózisú ritonavirrel kombinációban nem bizonyult olyan hatásosnak, mint a lopinavir/ritonavir. Gyermekeknél és serdülőknél nem végeztek összehasonlító vizsgálatokat.

Előzőleg intenzív kezelésben részesült betegeken a Telzir és a kis dózisú ritonavir kombinációját még nem vizsgálták kellő részletességgel.

Proteázgátlókkal (PI) már kezelt betegek esetében a Telzir-kezelés választásakor az egyéni vírusrezisztencia-vizsgálat eredményét és a beteg előzetes kezelését kell figyelembe venni (lásd 5.1 pont).

### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

A Telzir csak kis dózisú ritonavirrel kombinálva adható – amely farmakokinetikai úton fokozza az amprenavir hatását –, továbbá kombinációban más antiretrovirális gyógyszerekkel. Ezért a Telzir-kezelés megkezdése előtt a ritonavir alkalmazási előírásában foglaltakat is figyelembe kell venni.

A terápiát a HIV-fertőzés kezelésében tapasztalattal rendelkező orvosnak kell elrendelnie.

A fozamprenavir az amprenavir pro-drug-ja, és nem adható egyidejűleg más, amprenavirt tartalmazó gyógyszerekkel.

A betegek figyelmét fel kell hívni a teljes előírt adagolás betartásának a fontosságára.

Óvatosság szükséges, amennyiben túllépik a ritonavirrel adott Telzir alábbiakban részletezett ajánlott adagjait (lásd 4.4 pont).

A Telzir tableta szájon át alkalmazandó.

A Telzir tableta táplálékkal vagy anélkül egyaránt bevehető.

A Telzir belsőleges szuszpenzió formában is forgalomban van, a tablettát lenyelni képtelen betegek, valamint a 39 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek részére (lásd a Telzir belsőleges szuszpenzió alkalmazási előírását).

### Felnőttek

Az ajánlott adag 700 mg fozamprenavir naponta kétszer és 100 mg ritonavir naponta kétszer.

### Pediátriai betegek 6 éves kortól

A Telzir tablettát a felnőtteknek előírt adagolásban (700 mg naponta kétszer és 100 mg ritonavir naponta kétszer) kaphatják gyermekek is, ha testtömegük legalább 39 kg, és le tudják nyelni a tablettát.

A 39 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek számára a testtömeg alapján számított pontos adagolás érdekében a Telzir belsőleges szuszpenzió ajánlott (lásd a Telzir belsőleges szuszpenzió alkalmazási előírását).

### Gyermekek 6 éves kor alatt

A Telzir adása ritonavirrel nem javasolt 6 év alatti gyermekek számára a farmakokinetikára, a biztonságosságra és az antivirális válaszra vonatkozó adatok elégtelensége miatt (lásd 5.2 pont).

### Időskorúak (65 éves kor felett)

A fozamprenavir farmakokinetikáját ebben a betegcsoportban nem vizsgálták (lásd 5.2 pont). Ezért ebben a betegcsoportban dózisajánlás nem adható.

### Vesekárosodás

Nem tűnik szükségesnek az adag módosítása vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

### Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban (Child-Pugh pontszám: 5-6) szenvedő felnőttek részére az ajánlott adag 700 mg fozamprenavir naponta kétszer és 100 mg ritonavir naponta **egyszer**.

Közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh pontszám: 7-9) szenvedő felnőttek részére az ajánlott adag 450 mg fozamprenavir naponta kétszer és 100 mg ritonavir naponta **egyszer**. Ezt a csökkentett dózist nem tanulmányozták klinikai vizsgálatokban, extrapolációból származik (lásd 5.2 pont). Mivel ezt a fozamprenavir dózist tablettából nem lehet biztosítani, ezeket a betegeket fozamprenavir belsőleges szuszpenzióval kell kezelni.

Súlyos májkárosodásban (Child-Pugh pontszám: 10-15) szenvedő felnőtteknél a fozamprenavir körültekintő alkalmazása szükséges, a fozamprenavirt alacsonyabb, 300 mg-os adagban kell alkalmazni naponta kétszer, naponta **egyszeri** 100 mg ritonavirrel. Mivel ezt a fozamprenavir dózist tablettából nem lehet biztosítani, ezeket a betegeket fozamprenavir belsőleges szuszpenzióval kell kezelni.

Összességében, még a májkárosodásban szenvedő felnőtt betegeknek javasolt ezen dózismódosítás mellett is néhány betegnél az egyének közötti fokozott variabilitás következtében a vártnál magasabb vagy alacsonyabb amprenavir- illetve ritonavir-plazmakoncentrációk alakulhatnak ki, összehasonlítva

a normális májműködésű betegekkel (lásd 5.2 pont), ezért a biztonságosság és a virológiai válasz gondos megfigyelése szükséges.

Májkárosodásban szenvedő gyermekek és serdülők részére nem adható dózisajánlás, mivel ezekben a korcsoportokban nem végeztek vizsgálatokat.

### 4.3 Ellenjavallatok

A fozamprenavirral, amprenavirral vagy ritonavirrel vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

A Telzir nem adható együtt szűk terápiás ablakkal rendelkező gyógyszerekkel, melyek a citokróm P450 3A4 (CYP3A4) enzim szubsztrátjai, pl. alfuzozin, amiodaron, asztemizol, bepridil, ciszaprid, dihidroergotamin, ergotamin, pimoziid, kvetiapin, kinidin, terfenadin, *per os* midazolám (a parenterálisan alkalmazott midazolámmal kapcsolatos figyelmeztetéseket lásd a 4.5 pontban), *per os* triazolám, szildenafil, ha azt a pulmonális artériás hipertónia kezelésére alkalmazzák (a sildenafil alkalmazásáról erektilis diszfunkcióban szenvedő betegeknél, lásd 4.4 és 4.5 pont).

Az antipszichotikum lurazidon és a fozamprenavir/ritonavir (FPV/RTV) együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.5 pont).

A paritaprevir és a FPV/RTV együttes alkalmazása ellenjavallt, a paritaprevir-expozíció várható növekedése és az ezen növekedés mértékére vonatkozó klinikai adatok hiánya miatt (lásd 4.5 pont).

A Telzir szimvasztatinnal vagy lovasztatinnal történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt a lovasztatin és a szimvasztatin plazmakoncentrációjának megemelkedése miatt, ami fokozhatja a myopathia, ezen belül a rhabdomyolysis kockázatát (lásd 4.5 pont).

A Telzir és a ritonavir nem adható együtt olyan szűk terápiás ablakú gyógyszerekkel, melyeknél a CYP2D6 metabolizmus nagyon meghatározó, pl. flekainid és propafenon (lásd 4.5 pont).

Rifampicin és a kis dózisú ritonavirrel együtt adott Telzir kombinációja ellenjavallt (lásd 4.5 pont).

Telzir-t kapó betegek nem szedhetnek orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövény készítményeket, mert az együttes alkalmazás során csökkenhet az amprenavir plazmakoncentrációja és terápiás hatása (lásd 4.5 pont).

### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Miközben az antriretrovirális kezeléssel biztosított hatásos vírus-szuppresszió bizonyítottan jelentősen csökkenti a szexuális úton történő vírusátvitelt, a vírus átadásának kockázata így sem zárható ki. Az átvitel megelőzésére óvintézkedéseket kell tenni a nemzeti irányelvekkel összhangban.

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a Telzir, illetve bármely más jelenlegi antiretrovirális terápia nem szünteti meg a HIV-fertőzést, és a szervezetükben még kialakulhatnak opportunista fertőzések és a HIV-fertőzés egyéb szövődményei.

A fozamprenavir egy szulfonamid szerkezeti elemet tartalmaz. A szulfonamidok csoportjába tartozó gyógyszerek és a fozamprenavir közötti keresztérzékenység lehetősége nem ismert. A Telzir-rel végzett kulcsfontosságú vizsgálatok során a ritonavirrel együtt fozamprenavirt szedő beteg körében nem volt arra bizonyíték, hogy a bőrkiütések kockázata fokozódott volna azoknál a betegeknél, akiknek ismert volt a szulfonamid-allergiája, azokhoz viszonyítva, akik nem voltak allergiásak szulfonamidokra. Mindazonáltal, ismert szulfonamid-allergiás betegek esetében a Telzir alkalmazásakor óvatosság szükséges.

A naponta kétszer 700 mg Telzir együttadását naponta kétszer 100 mg-nál nagyobb ritonavir adagokkal klinikai szempontból még nem értékelték. Nagyobb ritonavir adagok alkalmazása megváltoztathatja a kombináció gyógyszerbiztonsági profilját, és ezért nem ajánlott.

### Májbetegség

A Telzir ritonavirral óvatosan és csökkentett adagban adható enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő felnőtteknek (lásd 4.2 pont).

A krónikus hepatitis B-ben vagy C-ben szenvedő és kombinált antiretrovirális kezelésben részesülő betegeknél fokozott a májat érintő súlyos és potenciálisan fatális kimenetelű mellékhatások kockázata. A hepatitis B vagy C egyidejű antivirális kezelése esetén ezen gyógyszerek alkalmazási előírását is figyelembe kell venni.

Azoknál a betegeknél, akikben már előzetesen kialakult májműködési zavar, így krónikus aktív hepatitis, nagyobb gyakorisággal jelentkeznek májfunkció-rendellenességek a kombinált antiretrovirális kezelés során, és ezért állapotukat a szokásos módon ellenőrizni kell. Ha az ilyen betegek májbetegségének rosszabbodása tapasztalható, mérlegelni kell a kezelés megszakítását vagy leállítását.

### Gyógyszerkészítmények – interakciók

Telzir egyidejű alkalmazása nem ajánlott halofantrinnal vagy (szisztémás) lidokainnal (lásd 4.5 pont).

*Erectilis diszfunkció kezelésére alkalmazott PDE5-inhibitorok:* Telzir egyidejű alkalmazása nem ajánlott PDE5-inhibitorokkal (pl. szildenafil, tadalafil, vardenafil) (lásd 4.5 pont).

A Telzir együttadása alacsony dózisú ritonavirral és ezekkel a gyógyszerekkel várhatóan jelentősen megnöveli azok koncentrációját és PDE5-inhibitorokkal összefüggő mellékhatásokat okozhat, úgy mint hypotonia, látászavar és priapismus (lásd 4.5 pont). Figyelembe kell venni, hogy a kis dózisú ritonavirral adott Telzir együttadása a pulmonális arteriális hipertónia kezelésére alkalmazott szildenafilal ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A rifabutín adagjainak legalább 75%-os csökkentése ajánlott, ha Telzir-rel és ritonavirral együtt alkalmazzák. A dózis további csökkentésére is szükség lehet (lásd 4.5 pont).

Mivel fozamprenavir, ritonavir és orális fogamzásgátlók együttadása esetén fokozott lehet a máj-transzaminázértékek emelkedésének kockázata, és a hormonszintek megváltozhatnak, ezért a fogamzóképes nőknek más, nem hormonális fogamzásgátló módszerek alkalmazása ajánlott (lásd 4.5 pont).

Nem állnak rendelkezésre adatok a fozamprenavir és ritonavir együttadásáról hormonpótló kezelés céljából alkalmazott ösztrogénnel és/vagy progesztogénnel. Ezeknek e terápiáknak a hatásosságát és biztonságosságát fozamprenavirral és ritonavirral együtt adva, még nem állapították meg.

Antikonvulzív szerek (karbamazepin, fenobarbitál) alkalmazása esetén óvatosság szükséges.

A Telzir hatékonysága csökkenhet az amprenavir plazmakoncentrációjának csökkenése következtében azokban a betegeknél, akik egyidejűleg szedik ezeket a gyógyszereket (lásd 4.5 pont).

Az immunszuppresszív gyógyszerek (ciklosporin, takrolimus, rapamicin) terápiás koncentrációjának monitorozása ajánlott, Telzir-rel történő együttadásuk esetén (lásd 4.5 pont).

A triciklusos antidepresszánsok (pl. dezipramin és nortriptilin) terápiás koncentrációjának monitorozása ajánlott, Telzir-rel történő együttadásuk esetén (lásd 4.5 pont).

Ha warfarint vagy más orális antikoagulánst adnak Telzir-rel együtt, az INR (International Normalised Ratio) fokozott monitorozása szükséges (lásd 4.5 pont).

A Telzir-ritonavir kombináció és a flutikazon vagy más CYP3A4 által metabolizált glükokortikoidok együttadása nem ajánlott, kivéve ha a kezelésből származó előny meghaladja a szisztémás kortikoszteroid hatás kockázatát, beleértve a Cushing-szindrómát és a mellékvese-szupressziót (lásd 4.5 pont).

A fozamprenavir/ritonavir és a CYP3A enzim által metabolizálódó egyéb daganatellenes szerek (pl. dazatinib, nilotinib, ibrutinib, vinblasztin és everolimusz) egyidejű alkalmazása megnövelheti ezen gyógyszerek koncentrációját, potenciálisan megnövelve az ezen gyógyszerekhez általában köthető mellékhatások előfordulásának kockázatát. Kérjük figyelembe venni a vonatkozó gyógyszerek alkalmazási előírását (lásd 4.5 pont).

*Hepatitis C vírusra (HCV) direkt ható antivirális szerek:* Ha a hepatitis C vírusra direkt ható antivirális szereket (DAA), amelyeket a CYP3A4 metabolizál vagy a CYP3A4 induktorai/inhibitorai, együtt alkalmazzák fozamprenavir/ritonavirral, a gyógyszerek plazmakoncentrációjának változása várható, a CYP3A4 enzim aktivitásának gátlása vagy serkentése révén (lásd 4.3 és 4.5 pont).

### Kiütés/bőrreakciók

A legtöbb beteg, akin enyhe vagy közepesen súlyos bőrkiütés alakult ki, folytathatja a Telzir szedését. Megfelelő antihisztaminokkal (pl. cetirizin-dihidroklorid) a viszketés csökkenthető, és a kiütés megszűnése gyorsítható. Súlyos és életveszélyes bőrreakciókat, köztük Stevens–Johnson-szindrómát, a klinikai gyógyszerfejlesztési programba bevont betegek kevesebb, mint 1%-ánál jelentettek. A Telzir-t végleg le kell állítani súlyos kiütés jelentkezésekor, vagy ha a közepes súlyosságú kiütéshez szisztémás vagy nyálkahártyatünetek társulnak (lásd 4.8 pont).

### Haemophiliás betegek

Proteázgátlókkal (PI-k) kezelt A és B típusú haemophiliás betegeken a vérzékenység fokozódását figyelték meg, beleértve spontán bőrhaematómák és haemarthrosisok jelentkezését. Egyes betegeknél VIII-as faktort kellett adni. A közölt esetek több mint felében a proteázgátló kezelést folytatták, vagy a megszakított kezelést újraindították. Oki összefüggés feltételeznek, bár a hatásmechanizmus még nem ismert. A haemophiliás betegekkal közölni kell, hogy fennáll a fokozott vérzés veszélye.

### Testtömeg- és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

### Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a kombinált antiretrovirális terápia (combination antiretroviral therapy, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista patogénekkal szemben gyulladáshoz vezető reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához, vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis carinii* okozta pneumonia. Bármilyen gyulladáshoz vezető tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását szintén jelentették immunreaktiváció esetén, azonban a jelentések szerint a kialakulás időpontja változó, és akár több hónappal a kezelés megkezdése után is előfordulhatnak.

## Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (CART) részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget érzelnek.

### 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

**Fozamprenavir és ritonavir együttes alkalmazása esetén a ritonavir metabolikus gyógyszerkölsönhatási profilja lehet a meghatározó, mivel a ritonavir az erősebb CYP3A4 inhibitor, ezért a ritonavir teljes alkalmazási előírását át kell tekinteni, mielőtt elkezdik a Telzir- vagy ritonavir-kezelést. A ritonavir gátolja a CYP2D6 enzimet is, de kisebb mértékben, mint a CYP3A4-et. A ritonavir a CYP3A4, a CYP1A2, a CYP2C9, valamint a glukuronozil-transzferáz induktora.**

Továbbá, mind a fozamprenavir aktív metabolitja, az amprenavir, mind a ritonavir elsősorban a májban a CYP3A4 enzimen metabolizálódik. Ezért azok a gyógyszerek, amelyek szintén itt metabolizálódnak vagy amelyek módosítják a CYP3A4 aktivitását, megváltoztathatják az amprenavir és a ritonavir farmakokinetikáját. Ugyanígy a fozamprenavir adása ritonavirrel, módosíthatja olyan egyéb gyógyszerek farmakokinetikáját, amelyek ugyanilyen módon metabolizálódnak.

Interakciós vizsgálatokat csak felnőtteken végeztek.

Ha másképp nincs jelezve, az alábbi vizsgálatokat a fozamprenavir/ritonavir ajánlott adagolásával végezték el (vagyis 700/100 mg naponta kétszer), és a kölsönhatásokat steady-state állapotban vizsgálták, amikor a gyógyszereket 10-21 napig alkalmazták.

<b>Gyógyszerek terápiás terület szerint</b>	<b>Kölsönhatás</b> <b>A változás mértani átlaga (%)</b> <b>(Lehetséges mechanizmus)</b>	<b>Együttes alkalmazásra vonatkozó javaslat</b>
<b>ANTIRETROVIRÁLIS GYÓGYSZEREK</b>		
<i>Nem nukleozid reverz transzkriptáz gátlók:</i>		
<b>Efavirenz</b> 600 mg naponta egyszer	Nem észleltek klinikailag jelentős interakciót.	Adagmódosítás nem szükséges.
<b>Nevirapin</b> 200 mg naponta kétszer	Nem észleltek klinikailag jelentős interakciót.	Adagmódosítás nem szükséges.
<b>Etravirin</b>  (8 betegen végzett vizsgálat)	Amprenavir AUC ↑ 69% Amprenavir C <sub>min</sub> ↑ 77% Amprenavir C <sub>max</sub> ↑ 62%  Etravirin AUC ↔ <sup>a</sup> Etravirin C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> Etravirin C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup>  <sup>a</sup> Összehasonlítás történelmi kontrollok alapján.	A Telzir adagjának csökkentésére lehet szükség (belsőleges oldat alkalmazásával).

<i>Nukleozid/nukleotid reverztranszkriptáz-gátlók:</i>		
<b>Abakavir</b> <b>Lamivudin</b> <b>Zidovudin</b>  Amprenavirral végzett vizsgálat.  Nem végeztek FPV/RTV interakciós vizsgálatokat.	Nem várható klinikailag jelentős interakció.	Adagmódosítás nem szükséges.
<b>Didanozin rágótabletta</b>  Nem végeztek interakciós vizsgálatokat.	Nem várható klinikailag jelentős interakció.	Adagszétválasztás vagy adagmódosítás nem szükséges (lásd Antacidok).
<b>Didanozin gyomorsav-rezisztens kapszula</b>  Nem végeztek interakciós vizsgálatokat.	Nem várható klinikailag jelentős interakció.	Adagmódosítás nem szükséges.
<b>Tenofovir-dizoproxil</b> 245 mg naponta egyszer	Nem észleltek klinikailag jelentős interakciót.	Adagmódosítás nem szükséges.

<i>Proteázgátlók:</i> A jelenleg érvényes terápiás ajánlás szerint kettős terápia proteáz inhibitorokkal nem javasolt.		
<b>Lopinavir/ritonavir</b> 400 mg/100 mg naponta kétszer	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: $C_{min}$ ↔* * napi kétszeri 400 mg/100 mg lopinavir/ritonavirral összehasonlítva	Egyidejű alkalmazásuk nem ajánlott.
<b>Lopinavir/ritonavir</b> 533 mg/133 mg naponta kétszer  (Telzir 1400 mg naponta kétszer)	Amprenavir: $C_{max}$ ↓ 13%* Amprenavir: AUC ↓ 26%* Amprenavir: $C_{min}$ ↓ 42%* * napi kétszeri 700 mg/100 mg fosamprenavir/ritonavirral összehasonlítva  (Vegyes CYP3A4 indukció/gátlás, Pgp indukció)	
<b>Indinavir</b> <b>Szakvinavir</b>  Nem végeztek interakciós vizsgálatokat.		Dózisajánlás nem adható.



<p><b>Atazanavir</b></p> <p>300 mg naponta egyszer</p>	<p>Atazanavir: <math>C_{max}</math> ↓ 24%*</p> <p>Atazanavir: AUC ↓ 22%*</p> <p>Atazanavir: <math>C_{min}</math> ↔*</p> <p>*napi egyszeri 300 mg/100 mg atazanavir/ ritonavirral összehasonlítva</p> <p>Amprenavir: <math>C_{max}</math> ↔</p> <p>Amprenavir: AUC ↔</p> <p>Amprenavir: <math>C_{min}</math> ↔</p>	<p>Adagmódosítás nem szükséges.</p>
<p><i>Integrázgátlók</i></p>		
<p><b>Raltegravir</b></p> <p>400 mg naponta kétszer</p>	<p><u>Éhomi állapotban</u></p> <p>Amprenavir:</p> <p><math>C_{max}</math> ↓ 14% (-36%; +15%)</p> <p>AUC ↓ 16% (-36%; +8%)</p> <p><math>C_{min}</math> ↓ 19% (-42%; +13%)</p> <p>Raltegravir:</p> <p><math>C_{max}</math> ↓ 51% (-75%; -3%)</p> <p>AUC ↓ 55% (-76%; -16%)</p> <p><math>C_{min}</math> ↓ 36 % (-57%; -3%)</p> <p><u>Étkezés után</u></p> <p>Amprenavir:</p> <p><math>C_{max}</math> ↓ 25% (-41%; -4%)</p> <p>AUC ↓ 25% (-42%; -3%)</p> <p><math>C_{min}</math> ↓ 33% (-50%; -10%)</p> <p>Raltegravir:</p> <p><math>C_{max}</math> ↓ 56% (-70%; -34%)</p> <p>AUC ↓ 54% (-66%; -37%)</p> <p><math>C_{min}</math> ↓ 54 % (-74%; -18%)</p>	<p>Egyidejű alkalmazásuk nem ajánlott. Az amprenavirnál és raltegravirnál egyaránt (különösen jóllakott állapotban) megfigyelt, jelentősen csökkent expozíció és <math>C_{min}</math>-érték következménye a betegeknek a virológiai válasz elmaradása lehet.</p>
<p><b>Dolutegravir</b></p> <p>50 mg naponta egyszer</p>	<p><u>Dolutegravir</u></p> <p><math>C_{max}</math> ↓ 24%</p> <p>AUC ↓ 35%</p> <p><math>C_{\tau}</math> ↓ 49%</p> <p>Amprenavir: <math>C_{max}</math> ↔</p> <p>Amprenavir: AUC ↔</p> <p>Amprenavir: <math>C_{min}</math> ↔</p>	<p>A klinikai adatokban megfigyelt expozíció-válasz kapcsolat alapján nem javasolt a fozamprenavir, illetve a dolutegravir adagjának módosítása. Óvatosság szükséges és szoros monitorozás ajánlott, ha e kombinációt integrázgátlókkal szemben rezisztens betegeknek adják.</p>

<i>CCR5-receptor antagonisták</i>		
<b>Maravirok</b> 300 mg naponta kétszer	Maravirok: $AUC_{12} \uparrow 2,49$ Maravirok: $C_{max} \uparrow 1,52$ Maravirok: $C_{12} \uparrow 4,74$  Amprenavir: $AUC_{12} \downarrow 0,65$ Amprenavir: $C_{max} \downarrow 0,66$ Amprenavir: $C_{12} \downarrow 0,64$  Ritonavir: $AUC_{12} \downarrow 0,66$ Ritonavir: $C_{max} \downarrow 0,61$ Ritonavir: $C_{12} \downarrow 0,86$	Egyidejű alkalmazásuk nem ajánlott. Az amprenavir $C_{min}$ -értékében jelentős csökkenést figyeltek meg, amelynek következménye a betegeknél a virológiai válasz elmaradása lehet.
<i>Hepatitis C vírus-ellenes gyógyszerek</i>		
<b>Szimeprevir</b> <b>Daklatazvir</b>	Nem vizsgálták. Az egyéb HIV proteázgátlókkal és szimeprevirrel vagy daklatazvirral végzett vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy a fozamprenavir/ritonavirral történő egyidejű alkalmazása valószínűleg a szimeprevir vagy daklatazvir plazma expozíciójának növekedéséhez vezet, a CYP3A4 enzim gátlása miatt.	Nem ajánlott.
<b>Paritaprevir</b> <b>(kombinációs készítményben ritonavirral és ombitaszvirral, valamint együtt alkalmazva daszabuvirral)</b>	Nem vizsgálták. Az egyéb HIV proteázgátlókkal és paritaprevir/ritonavir/ombitaszvirral +/- daszabuvirral végzett vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy a fozamprenavir/ritonavir és paritaprevir/ritonavir/ombitaszvir +/- daszabuvir egyidejű alkalmazása valószínűleg a paritaprevir plazma expozíciójának növekedéséhez vezet, a CYP3A4 enzim gátlása és a magasabb ritonavir dózis miatt.	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
<b>ANTIARRHYTHMIÁS SZEREK</b>		
<b>Amiodaron</b> <b>Bepidil</b> <b>Kinidin</b> <b>Flekainid</b> <b>Propafenon</b>	Amiodaron: $\uparrow$ várható Bepidil: $\uparrow$ várható Kinidin: $\uparrow$ várható  (CYP indukció FPV/RTV-vel)  Flekainid: $\uparrow$ várható Propafenon: $\uparrow$ várható  (CYP2D6 gátlás RTV-vel)	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Súlyos és/vagy életet veszélyeztető reakciók lehetségesek, pl. szívritmuszavarok.

<b>ERGOT-SZÁRMAZÉKOK</b>		
<b>Dihydroergotamin Ergotamin Ergonovin Metilergonovin</b>	Dihydroergotamin: ↑ várható Ergonovin: ↑ várható Ergotamin: ↑ várható Metilergonovin: ↑ várható  (CYP3A4 gátlás FPV/RTV-vel)	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Súlyos és/vagy életveszélyes reakciók lehetségesek, pl. akut ergot toxicitás, amit perifériás vasospasmus és a végtagok és más szövetek ischaemiája jellemez.
<b>GASTROINTESTINALIS MOTILITÁSRA HATÓ SZEREK</b>		
<b>Ciszaprid</b>	Ciszaprid: ↑ várható  (CYP3A4 gátlás FPV/RTV-vel)	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Súlyos és/vagy életveszélyes reakciók lehetségesek, pl. szívritmuszavarok.
<b>ANTIHIŠTAMINOK (HIŠTAMIN H1 RECEPTOR ANTAGONISTÁK)</b>		
<b>Asztemizol Terfenadin</b>	Asztemizol: ↑ várható Terfenadin: ↑ várható  (CYP3A4 gátlás FPV/RTV-vel)	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Súlyos és/vagy életveszélyes reakciók lehetségesek, pl. szívritmuszavarok.
<b>NEUROLEPTIKUMOK</b>		
<b>Pimozid</b>	Pimozid: ↑ várható  (CYP3A4 gátlás FPV/RTV-vel)	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Súlyos és/vagy életveszélyes reakciók lehetségesek, pl. szívritmuszavarok.
<b>ANTIPSZICHOTIKUMOK</b>		
<b>Kvetiapin</b>	A Telzir CYP3A gátló hatásának következtében a kvetiapin-koncentráció várhatóan megnő.	A Telzir és kvetiapin egyidejű alkalmazása ellenjavallt, mivel megnövelheti a kvetiapinnal összefüggő toxicitást. A megnövekedett kvetiapin-plazmakoncentráció kómát idézhet elő.
<b>Lurazidon</b>  Nem végeztek FPV/RTV interakciós vizsgálatokat.	Lurazodin: ↑ várható (CYP3A4 gátlás)	A fozamprenavir/ritonavir és lurazidon egyidejű alkalmazása ellenjavallt, a lurazidonhoz köthető lehetséges súlyos és/vagy életveszélyes reakciók miatt (lásd 4.3 pont).
<b>FERTŐZÉS</b>		
<i>Antibakteriális szerek:</i>		
<b>Klaritromicin</b>  Amprenavirral végzett vizsgálat.  Nem végeztek FPV/RTV interakciós vizsgálatokat.	Klaritromicin: közepes ↑ várható  (CYP3A4 gátlás)	Alkalmazása során óvatosság szükséges.

<b>Eritromicin</b> Nem végeztek interakciós vizsgálatokat.	Eritromicin: ↑ várható (CYP3A4 gátlás FPV/RTV-vel)	Alkalmazása során óvatosság szükséges.
<i>Antimycobacterialis szerek:</i>		
<b>Rifabutin</b> 150 mg másnaponként	Rifabutin: C <sub>max</sub> ↓ 14%* Rifabutin: AUC(0-48) ↔*  25-O-dezacetilrifabutin: C <sub>max</sub> ↑ 6-szoros* 25-O-dezacetilrifabutin: AUC(0-48) ↑ 11-szeres* *napi egyszeri 300 mg rifabutinnal összehasonlítva  Amprenavir-kitettség változatlan a történelmi kontrollokkal összehasonlítva  (Vegyes CYP3A4 indukció/gátlás)	A 25-O-dezacetilrifabutin (aktív metabolit) emelkedése potenciálisan a rifabutinnal összefüggő mellékhatások, nevezetesen az uveitis, számának növekedéséhez vezethet.  A standard rifabutin adag 75%-os (vagyis másnaponként 150 mg-ra történő) csökkentése ajánlott. További dóziscsökkentésre is szükség lehet (lásd 4.4 pont).
<b>Rifampicin</b> 600 mg naponta egyszer  (Amprenavir ritonavir nélkül)  Nem végeztek FPV/RTV interakciós vizsgálatokat.	Amprenavir: AUC ↓ 82%  Jelentős ↓ APV várható  (CYP3A4 indukció rifampicinnel)	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont).  Az amprenavir AUC-érték csökkenésének következménye a virológiai válasz elmaradása és rezisztencia kialakulása lehet. Amikor az expozíció csökkenését a ritonavirrel adott egyéb proteázgátlók adagjának emelésével próbálták kivédeni, a májreakciók gyakoriságának növekedését észlelték.
<i>Gombaellenes szerek:</i>		
<b>Ketokonazol</b> 200 mg naponta egyszer 4 napig	Ketokonazol: C <sub>max</sub> ↑ 25% Ketokonazol: AUC ↑ 2,69-szeres.  Amprenavir: C <sub>max</sub> ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C <sub>min</sub> ↔	Nagy (>200 mg/nap) ketokonazol vagy itrakonazol dózisok alkalmazása nem ajánlott.
<b>Itrakonazol</b> Nem végeztek interakciós vizsgálatokat.	Itrakonazol: ↑ várható (CYP3A4 gátlás FPV/RTV-vel)	

<b>ANTACIDOK, HISZTAMIN H<sub>2</sub> RECEPTOR ANTAGONISTÁK ÉS PROTON-PUMPA GÁTLÓK</b>		
<p><b>Egyetlen 30 ml antacid szuszpenzió adag (megfelel 3,6 g alumínium-hidroxidnak és 1,8 g magnézium-hidroxidnak)</b></p> <p>(Telzir egyetlen 1400 mg adag)</p> <p><b>Ranitidin</b> Egyetlen 300 mg adag</p> <p>(Telzir egyetlen 1400 mg adag)</p> <p><b>Ezomeprazol</b> 20 mg naponta egyszer</p>	<p>Amprenavir: C<sub>max</sub> ↓ 35% Amprenavir: AUC ↓ 18% Amprenavir: C<sub>min</sub> (C<sub>12</sub> óra) ↔</p> <p>Amprenavir: C<sub>max</sub> ↓ 51% Amprenavir: AUC ↓ 30% Amprenavir: C<sub>min</sub> (C<sub>12</sub> óra) ↔</p> <p>Amprenavir C<sub>max</sub> ↔ Amprenavir AUC ↔ Amprenavir C<sub>min</sub> (C<sub>12</sub> óra) ↔</p> <p>(Gyomorsav pH emelkedés)</p>	<p>Antacidokkal, proton-pumpa gátlókkal vagy hisztamin H<sub>2</sub> receptor antagonistákkal történő együttadás esetén adagmódosítás nem szükséges.</p>
<b>ANTI-KONVULZÍV SZEREK</b>		
<p><b>Fenitoin</b> 300 mg naponta egyszer</p>	<p>Fenitoin: C<sub>max</sub> ↓ 20% Fenitoin: AUC ↓ 22% Fenitoin: C<sub>min</sub> ↓ 29%</p> <p>(Mérsékelt CYP3A4 indukció FPV/RTV-vel)</p> <p>Amprenavir: C<sub>max</sub> ↔ Amprenavir: AUC ↑ 20% Amprenavir: C<sub>min</sub> ↑ 19%</p>	<p>Ajánlatos a fenitoin plazmakoncentrációjának monitorozása, és a fenitoin adagjának megfelelő emelése.</p>
<p><b>Fenobarbitál</b> <b>Karbamazepin</b></p> <p>Nem végeztek interakciós vizsgálatokat.</p>	<p>Amprenavir: ↓ várható</p> <p>(Enyhe CYP3A4 indukció)</p>	<p>Alkalmazása során óvatosság szükséges (lásd 4.4 pont).</p>
<p><b>Lidokain</b> (szisztémásan adva)</p> <p>Nem végeztek interakciós vizsgálatokat.</p>	<p>Lidokain: ↑ várható</p> <p>(CYP3A4 gátlás FPV/RTV-vel)</p>	<p>Egyidejű alkalmazásuk nem ajánlott. Ez súlyos mellékhatásokat okozhat (lásd 4.4 pont).</p>
<p><b>Halofantrin</b></p> <p>Nem végeztek interakciós vizsgálatokat.</p>	<p>Halofantrin: ↑ várható</p> <p>(CYP3A4 gátlás FPV/RTV-vel)</p>	<p>Egyidejű alkalmazásuk nem ajánlott. Ez súlyos mellékhatásokat okozhat (lásd 4.4 pont).</p>

<b>PDE5-INHIBITOROK</b>		
<p><b>Szildenafil</b> <b>Vardenafil</b> <b>Tadalafil</b></p> <p>Nem végeztek interakciós vizsgálatokat.</p>	<p>PDE5 inhibitorok: ↑ várható (CYP3A4 gátlás FPV/RTV-vel)</p>	<p>Egyidejű alkalmazásuk nem ajánlott. A PDE5-inhibitorokkal összefüggő mellékhatások, köztük a hypotonia, látászavarok és priapismus, gyakorisága növekedhet (lásd a PDE5-inhibitorok alkalmazási előírását). PDE5-inhibitorok és Telzir/ritonavir együtt történő alkalmazása esetén a betegeket figyelmeztetni kell ezekre a lehetséges mellékhatásokra (lásd 4.4 pont). Figyelembe kell venni, hogy a kis dózisú ritonavirrel adott Telzir együttadása a pulmonális arteriális hipertonia kezelésére alkalmazott szildenafilnal ellenjavallt (lásd 4.3 pont).</p>
<b>INHALÁCIÓS/NASALIS SZTEROIDOK</b>		
<p><b>Flutikazon-propionát</b> 50 µg intranasalisan naponta 4-szer 7 napig</p> <p>(Ritonavir 100 mg kapszula naponta kétszer 7 napig)</p>	<p>Flutikazon-propionát: ↑ Intrinsic kortizol-szintek: ↓ 86%.</p> <p>A magas szisztémás flutikazon expozíció hatása a ritonavir plazmaszintekre nem ismert.</p> <p>Nagyobb hatás várható a flutikazon-propionát belélegzésekor.</p> <p>(CYP3A4 gátlás FPV/RTV-vel)</p>	<p>Egyidejű alkalmazásuk nem ajánlott, kivéve ha a kezelésből származó előny meghaladja a szisztémás kortikoszteroid-hatás kockázatát (lásd 4.4 pont). Mérlegelni kell a glükokortikoid adagjának csökkentését a lokális és a szisztémás hatások fokozott ellenőrzése mellett, vagy az áttérést egy olyan glükokortikoidra, amely nem a CYP3A4 szubsztrátja (pl. beklometazon). A glükokortikoidok megvonásakor az adagok fokozatos csökkentésére lehet szükség, amit hosszabb idő alatt kell elvégezni (lásd 4.4 pont).</p>
<b>ALFA-1-ADRENORECEPTOR ANTAGONISTÁK</b>		
<p>Alfuzozin</p>	<p>Az alfuzozin koncentrációja megemelkedhet, ami hypotóniát okozhat. A kölcsönhatás mechanizmusa: a fozamprenavir/ritonavir gátolja a CYP3A4-et.</p>	<p>A TELZIR/ritonavir együttadása alfuzozinnal ellenjavallt (lásd 4.3 pont).</p>

<b>GYÓGYNÖVÉNY KÉSZÍTMÉNYEK</b>		
<b>Orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>)</b>	Amprenavir ↓ várható  (CYP3A4 indukció FPV/RTV-vel)	Orbáncfüvet tartalmazó gyógynövénykészítményeket nem szabad Telzir-rel együtt adni (lásd 4.3 pont). Ha a beteg már szedi az orbáncfüvet, az amprenavir-, a ritonavir-, és a HIV RNS-szintet ellenőrizni kell, és le kell állítani az orbáncfű szedését. Az orbáncfű szedésének abbahagyása után az amprenavir- és a ritonavir-szintek emelkedhetnek. Az indukciós hatás az orbáncfű-kezelés abbahagyása után legalább 2 hétig tart.
<b>HMG-COA REDUKTÁZ INHIBITOROK</b>		
<b>Lovasztatin Szimvasztatin</b>  Nem végeztek interakciós vizsgálatokat.	Lovasztatin: ↑ várható  Szimvasztatin: ↑ várható  (CYP3A4 gátlás FPV/RTV-vel)	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont).  A HMG-CoA reduktáz gátlók megemelkedett koncentrációban myopathiát, így rhabdomyolysist okozhatnak.  A pravasztatin és a fluvasztatin ajánlott, mivel ezek metabolizmusa nem függ a CYP3A4 enzimtől, és nem várható kölcsönhatásuk proteázgátlókkal).
<b>Atorvasztatin</b> 10 mg naponta egyszer 4 napig	Atorvasztatin: $C_{max}$ ↑ 184% Atorvasztatin: AUC ↑ 153% Atorvasztatin: $C_{min}$ ↑ 73%  Amprenavir: $C_{max}$ ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: $C_{min}$ ↔  (CYP3A4 gátlás FPV/RTV-vel)	Az atorvasztatin adagja nem lehet nagyobb napi 20 mg-nál, az atorvasztatin toxicitás gondos monitorozása mellett.
<b>IMMUNSZUPPRESSZÍV SZEREK</b>		
<b>Ciklosporin Rapamicin Takrolimusz</b>  Nem végeztek interakciós vizsgálatokat.	Ciklosporin: ↑ várható Rapamicin: ↑ várható Takrolimusz: ↑ várható  (CYP3A4 gátlás FPV/RTV-vel)	Az immunszuppresszív szerek terápiás koncentrációinak gyakori monitorozása ajánlott, amíg a szintek stabilizálódnak (lásd 4.4 pont).

<b>BENZODIAZEPINEK</b>		
<b>Midazolám</b>  Nem végeztek interakciós vizsgálatokat.	Midazolám: ↑ várható (3-4-szeres a parenterális midazolám esetén)  Más proteázgátlókra vonatkozó adatok alapján várható, hogy a midazolám plazmakoncentrációja szájon át történő alkalmazás esetén lényegesen magasabb.  (CYP3A4 gátlás FPV/RTV-vel)	Telzir/ritonavir nem adható együtt <i>per os</i> adott midazolámmal (lásd 4.3 pont), míg Telzir/ritonavir és parenterális midazolám egyidejű alkalmazása esetén óvatosság szükséges.  Ha a Telzir/ritonavirt parenterális midazolámmal egyidejűleg alkalmazzák, ezt intenzív osztályon vagy hasonló körülmények között kell végezni, ahol légzésdepresszió és/vagy elhúzódó sedatio esetén a beteg gondos klinikai megfigyelése és megfelelő orvosi ellátása biztosítható. Mérlegelni kell a midazolám adagjának módosítását, különösen, ha nem csak egyetlen midazolám dózist alkalmaznak.
<b>TRICIKLUSOS ANTIDEPRESSZÁNSOK</b>		
<b>Dezipramin</b> <b>Nortriptilin</b>  Nem végeztek interakciós vizsgálatokat.	Triciklusos antidepresszáns: ↑ várható  (Enyhe RTV okozta CYP2D6 gátlás)	A triciklusos antidepresszánsok terápiás és mellékhatásainak gondos monitorozása ajánlott (lásd 4.4 pont).
<b>OPIOIDOK</b>		
<b>Metadon</b> ≤200 mg naponta egyszer	(R-) metadon: $C_{max}$ ↓ 21% (R-) metadon: AUC ↓ 18%  (CYP indukció FPV/RTV-vel)	Az (R-) metadon (aktív enantiomer) csökkenésének feltételezhetően nincs klinikai jelentősége. A betegeknél elővigyázatosságból figyelni kell az elvonási tünetekre.
<b>ORALIS ANTIKOAGULÁNSOK</b>		
<b>Warfarin</b> <b>Egyéb orális antikoagulánsok</b>  Nem végeztek interakciós vizsgálatokat.	Az antitrombotikus hatás ↓ vagy ↑ lehetséges.  (CYP indukció és vagy inhibíció FPV/RTV-vel)	Az International Normalised Ratio fokozott monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont).



<b>ORALIS FOGAMZÁSGÁTLÓK</b>		
<p><b>Etinilösztradiol</b> <b>0,035 mg/noretiszteron</b> <b>0,5 mg naponta egyszer</b></p>	<p>Etinilösztradiol: <math>C_{max}</math> ↓ 28% Etinilösztradiol: AUC ↓ 37%</p> <p>Noretiszteron: <math>C_{max}</math> ↓ 38% Noretiszteron: AUC ↓ 34% Noretiszteron e: <math>C_{min}</math> ↓ 26</p> <p>(CYP indukció FPV/RTV-vel)</p> <p>Amprenavir: <math>C_{max}</math> ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: <math>C_{min}</math> ↔* * történelmi adatokkal összehasonlítva</p> <p>Ritonavir: <math>C_{max}</math> ↑ 63%* Ritonavir: AUC ↑ 45%* * történelmi adatokkal összehasonlítva</p> <p>A máj-transzaminázértékek klinikailag jelentős emelkedése fordult elő néhány személynél.</p>	<p>Fogamzóképes nőknek más, nem hormonális fogamzásgátló módszerek alkalmazása ajánlott (lásd 4.4 pont).</p>
<b>SZELEKTÍV SZEROTONIN REUPTAKE INHIBITOROK (SSRI-K)</b>		
<p><b>Paroxetin</b></p> <p>20 mg naponta egyszer</p>	<p>Paroxetin: <math>C_{max}</math> ↓ 51% Paroxetin: AUC ↓ 55%</p> <p>Amprenavir: <math>C_{max}</math> ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: <math>C_{min}</math> ↔* * történelmi adatokkal összehasonlítva</p> <p>Mechanizmusa nem ismert.</p>	<p>A paroxetin dózísának a beállítását ajánlott az antidepresszív válasz klinikai értékelése alapján végezni. Azoknál a betegeknél, akiknél a paroxetin adagját már beállították, és elkezdik a Telzir- és ritonavir-kezelést, ellenőrizni kell az antidepresszív választ.</p>
<b>A CYP3A ÁLTAL METABOLIZÁLT DAGANATELLENES SZEREK</b>		
<p>Példák a daganatellenes szerekre: <b>dazatinib</b> <b>nilotinib</b> <b>ibrutinib</b> <b>vinblasztin</b> <b>everolimusz</b></p> <p>20 mg naponta egyszer</p>	<p>dazatinib: ↑ várható nilotinib: ↑ várható ibrutinib: ↑ várható vinblasztin: ↑ várható everolimusz: ↑ várható (CYP3A4 gátlás)</p>	<p>A CYP3A által metabolizált daganatellenes szerek és a fozamprenavir/ritonavir egyidejű alkalmazása esetén ezen daganatellenes szerek koncentrációja megnőhet, potenciálisan megnövelve az ezen gyógyszerekhez általában köthető mellékhatások előfordulásának kockázatát. A CYP3A által metabolizált daganatellenes szerek egyidejű alkalmazása esetén kérjük figyelembe venni a vonatkozó gyógyszerek alkalmazási előírását.</p>

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

### Terhesség

Általános szabályként, amikor terhes nők HIV-fertőzésének kezelése, és ezzel együtt a HIV fertőzés az újszülöttre való vertikális transzmissziója kockázatának csökkentésére antiretrovirális gyógyszerek alkalmazásáról kell dönteni, figyelembe kell venni az állatkísérletekből származó adatokat (lásd 5.3 pont), és a terhes nőkkel kapcsolatos klinikai tapasztalatokat is.

A fozamprenavir terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű klinikai információ áll rendelkezésre (kevesebb mint 300 terhességi kimenetel). Embereknél kimutatták az amprenavir átjutását a placentán.

Állatkísérletekben a Telzir-rel kezelt betegek terápiás expozíciójánál alacsonyabb amprenavir szisztémás plazmaszintek (AUC) esetében némi egyedfejlődési toxicitás megfigyelhető volt (lásd 5.3 pont). Tekintettel a reprodukciós toxicitási vizsgálatokban elért alacsony expozícióra, a Telzir egyedfejlődésre gyakorolt potenciális toxicitását még nem derítették fel teljesen.

Terhesség alatt a Telzir csak abban az esetben alkalmazható, ha a várható előnyök ellensúlyozzák a magzat várható veszélyeztetését.

### Szoptatás

Patkányok tejében találtak amprenavir-származékot, de az nem ismeretes, hogy az amprenavir kiválasztódik-e az anyatejbe. A pre-és postnatalisan amprenavir és fozamprenavir hatásnak kitett patkánykölykökön egyedfejlődési toxicitás jelentkezett (lásd 5.3 pont).

A HIV-fertőzés áterjedésének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők semmilyen körülmények között ne szoptassák csecsemőjüket.

### Termékenység

Nem állnak rendelkezésre adatok a fozamprenavir humán termékenységre gyakorolt hatásáról. Patkányoknál a fozamprenavir nem gyakorolt jelentős hatást a termékenységre vagy a reprodukciós képességre (lásd 5.3 pont).

## 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem végeztek vizsgálatokat a ritonavirrel kombinációban adott Telzir-nek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásaival kapcsolatban. A Telzir mellékhatásprofilját figyelembe kell venni a beteg gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeinek mérlegelésekor (lásd 4.8 pont).

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

### A biztonságossági profil összefoglalása

A mellékhatásprofil azonos volt az összes érintett, felnőtteken végzett vizsgálatban: az antiretrovirális kezelésben még nem részesült betegeknel (APV30002, ESS10732) és a proteázgátló kezelésben már részesült (napi kétszeri adagolás, APV30003) betegeknel. Ennek alapját annak az összesen 864 betegnek a biztonságossági adatai képezik, akik ebben a három vizsgálatban fozamprenavir/ritonavirt kaptak.

A fozamprenavir/ritonavir kombinációval kapcsolatban leggyakrabban (a kezelt felnőtt betegek >5%-ánál) jelentett mellékhatások a gasztrointesztinális hatások (hányinger, hasmenés, hasi fájdalom és hányás) és a fejfájás voltak. A fozamprenavir/ritonavir kombinációs terápiával összefüggésbe hozható mellékhatások többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt, korán jelentkezett és ritkán

korlátozta a kezelést. Súlyosabb mellékhatásokról, úgymint súlyos bőrkiütésekről és a máj transzaminázok szintjének emelkedéséről, is beszámoltak (vö. az Egyes, kiválasztott mellékhatások leírása c. résszel).

### **A mellékhatások összefoglalása táblázat formájában**

A mellékhatások a MedDRA szervrendszer szerinti osztályozása és az abszolút gyakoriság szerint vannak felsorolva. A gyakoriság meghatározása: nagyon gyakori (>1/10), gyakori (>1/100 – <1/10), nem gyakori (≥1/1000 – <1/100), ritka (≥1/10 000 – <1/1000) vagy nagyon ritka (<1/10 000) vagy nem ismert.

Az alábbi mellékhatások gyakorisági kategóriái a klinikai vizsgálatokon és a posztmarketing tapasztalatokon alapulnak.

Az alábbi mellékhatások többségét három, felnőtteken végzett nagy klinikai vizsgálat során jelentették, amelyekben a nemkívánatos hatások legalább közepes súlyosságúak voltak (2. fokozat vagy afelé), legalább a betegek 1%-ánál előfordultak, és a vizsgálok a vizsgálati gyógyszerekkel összefüggésbe hozhatónak jelentették.

Szervrendszer	Nemkívánatos hatás	Gyakoriság
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	Fejfájás, szédülés, orális paraesthesia	Gyakori
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	Hasmenés	Nagyon gyakori
	Laza széklet, hányinger, hányás, hasi fájdalom	Gyakori
<i>A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei és tünetei</i>	Stevens–Johnson-szindróma	Ritka
	Angio-oedema	Nem gyakori
	Bőrkiütés (lásd alább „Bőrkiütés/bőrreakciók”)	Gyakori
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	Fáradtság	Gyakori
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>	Emelkedett szérumszint koleszterin	Nagyon gyakori
	Emelkedett szérumszint triglicerid	Gyakori
	Emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint	Gyakori
	Emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint	Gyakori
	Emelkedett lipázszint	Gyakori

--	--	--

### **Egyes, kiválasztott mellékhatások leírása**

**Bőrkiütés/bőrreakciók:** A kezelés alatt előfordulhatnak erythemás vagy maculopapulósus bőr eruptiók, viszketéssel vagy anélkül. A kiütés általában spontán megszűnik anélkül, hogy szükséges lenne a fozamprenavir- vagy ritonavir-kezelést leállítani.

Bőrreakciók súlyos vagy életveszélyes esetei, köztük Stevens–Johnson-szindróma, ritkán fordulnak elő. A ritonavirrel kombinált fozamprenavir kezelést feltétlenül le kell állítani, ha súlyos kiütés jelentkezik, vagy ha a közepes súlyosságú kiütéshez szisztémás vagy nyálkahártya tünetek társulnak (lásd 4.4 pont).

**Klinikai kémiai rendellenességek:** A ritonavirrel adott fozamprenavirral esetleg összefüggésbe hozható, a felnőtt betegek 1%-ánál vagy gyakrabban észlelt klinikai kémiai rendellenességek (3. és 4. fokozat) közé tartoznak: emelkedett GPT/ALT (*gyakori*), GOT/AST (*gyakori*), szérum lipáz (*gyakori*) és trigliceridek (*gyakori*).

**Anyagcsere-paraméterek:** Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

**Rhabdomyolysis:** Proteázgátlókkal, elsősorban a nukleozid-analógokkal kapcsolatosan, emelkedett CPK, myalgia, myositis és ritkán rhabdomyolysis fordult elő.

**Immunreaktivációs szindróma:** Súlyos immuniányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunist fertőzésekkel szemben gyulladásoos reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását szintén jelentették immunreaktiváció esetén, azonban a jelentések szerint a kialakulás időpontja változó, és ezek az események akár több hónappal a kezelés megkezdése után is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

**Osteonecrosis:** Osteonecrosisos esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiaiban (CART) részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

### **Gyermekek/egyéb populációk**

**Gyermekek és serdülők:** A gyermekekre és serdülőkre vonatkozó mellékhatásprofil alapjául két vizsgálat (24 hetes adatok az APV29005-ből és 168 hetes adatok az APV20003-ból [végső adatok]) összesített biztonságossági adatai szolgálnak, amelyekben 158, HIV-1 fertőzésben szenvedő, 2-18 éves korú egyén kapott fozamprenavirt ritonavirral, nukleozid-reverz-transzkriptáz-inhibitor háttérkezelés mellett (az egyes korcsoportok adagolási rendjére vonatkozó információt lásd az 5.1 pontban). A kezelték 79%-ánál az expozíció meghaladta a 48 hetet.

A biztonságossági profil ennél a 158 gyermeknél és serdülőnél összességében hasonló volt ahhoz, amit a felnőtt populációban megfigyeltek. A gyermekkorú betegeknél gyakrabban fordult elő hányás. A gyógyszerrel összefüggő mellékhatások gyakoribbak voltak az APV20003 vizsgálatban (57%), amelyben naponta egyszer adták a fozamprenavir/ritonavirt, mint az APV29005 vizsgálatban (33%), amelyben naponta kétszer adták a fozamprenavir/ritonavirt.

Az APV29005, illetve az APV20002 vizsgálat 48 hetes adatainak elemzése során nem azonosítottak új biztonságossági problémát. Ebben az elemzésben 54, 4 hetes – < 2 éves korú beteg kapott naponta kétszer fozamprenavir/ritonavir kombinációt nukleozid reverz-transzkriptázgátló háttérkezeléssel együtt, míg 5 beteg csak egyszeri fozamprenavir adagokat kapott ritonavirral vagy ritonavir nélkül.

**Haemophiliás betegek:** Antiretrovirális proteázgátlókat kapó haemophiliás betegeknél fokozódó spontán vérzésekről számoltak be (lásd 4.4 pont).

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túladagolás**

A Telzir-nek nincs ismert antidotuma. Nem ismeretes, hogy az amprenavir eltávolítható-e peritoneális dialízissel vagy hemodialízissel. Túladagolás esetén a beteget meg kell figyelni a toxicitás jelei szempontjából (lásd 4.8 pont), és szükség esetén standard szupportív kezelést kell alkalmazni.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek, proteáz-inhibitor; ATC kód: J05A E07

#### Hatásmechanizmus

A fozamprenavirral kapcsolatban megfigyelt *in vitro* antivirális aktivitás a nyomokban jelenlévő amprenavirnak köszönhető. Az amprenavir a HIV-1 proteáz kompetitív inhibitora. Az amprenavir a HIV-1 proteáz aktív helyéhez kötődik, és ezáltal megakadályozza a vírusokban a gag és gag-pol poliprotein prekursorok képződését, miáltal éretlen, nem fertőző vírusrészecskék jönnek létre.

Ha naponta kétszer 700 mg fozamprenavirt adnak naponta kétszer 100 mg ritonavirral, olyan plazmakoncentrációk alakulnak ki (az antiretrovirális kezelésben már részesült betegeken végzett APV30003 vizsgálat adatai), melyek 21,7 (1,19 és 240 között), ill. 3,21 (0,26 és 30,0 között)  $C_{min}/IC_{50}$  és  $C_{min}/IC_{95}$  protein korrigált arány mediánértéket eredményeznek.

#### *In vitro* antivirális aktivitás

Az amprenavir *in vitro* antivirális hatását HIV-1 IIIB-vel szemben vizsgálták, akutan és krónikusan fertőzött lymphoblast sejtvonalon (MT-4, CEM-CCRF, H9) és perifériás vérből származó lymphocytákon. Az 50%-os gátlást okozó amprenavir koncentráció ( $IC_{50}$ ) 0,012 és 0,08  $\mu M$  között volt akutan fertőzött sejtekben, és 0,41  $\mu M$  krónikusan fertőzött sejtekben (1  $\mu M$  = 0,50  $\mu g/ml$ ). Az amprenavir *in vitro* HIV-1-ellenes aktivitása és a HIV-1 replikáció gátlása közötti összefüggés emberben még nincs tisztázva.

#### Rezisztencia

##### *In vivo*

a) Antiretrovirális vagy PI-kezelésben még nem részesült betegek

Különböző gyógyszerkombinációkat vizsgáltak az amprenavir/fozamprenavir fejlesztési programjai során, ritonavir hozzáadásával vagy anélkül. A virológiai szempontból sikertelen minták analízise a fent említett gyógyszerkombinációk esetén 4 fő rezisztencia-útvonalat határozott meg: V32I+I47V, I50V, I54L/M és I84V. További megfigyelt mutációk, amelyeknek szerepe lehet a rezisztenciában: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V, and I93L.

Amikor antiretrovirális kezelésben még nem részesült felnőtt betegeket kezeltek a jelenleg jóváhagyott dózisokban fozamprenavir/ritonavirral, csakúgy, mint egyéb, ritonavirral támogatott proteázgátló kezelések esetén, az említett mutációkat nem gyakran észlelték. Az ESS100732 vizsgálatban a vizsgált 434, antiretrovirális kezelésben még nem részesült, és naponta kétszer 700 mg fozamprenavirt és

100 mg ritonavirt kapó beteg közül 16-nál tapasztaltak sikertelen virológiai választ a vizsgálat 48. hetére, 14 izolátum genotipizálásával. A 14 izolátumból 3 bizonyult proteáz-rezisztens mutációnak. A három izolátum mindegyikében csupán egy rezisztencia-mutációt figyeltek meg: K20K/R, I54I/L és I93I/L.

A 81, PI-kezelésben még nem részesült, fozamprenavir/ritonavir kombinációval kezelt gyermekkorú beteg közül 15-nél állt fenn a protokoll szerint definiált virológiai kudarc az APV29005 vizsgálat 48 hetén át, valamint az APV20003 vizsgálat legfeljebb 108. hetéig. Kezelés közben kialakult jelentős, illetve APV-vel társult proteáz mutációkat figyeltek meg 2 betegből származó vírusizolátumban. A rezisztencia-jellemzők hasonlóak voltak a felnőtteknél tapasztaltakhoz.

b) PI-kezelésben már részesült betegek

#### Amprenavir

A PI-kezelésben már részesült felnőtt betegeken végzett PRO30017 vizsgálatban (naponta kétszer 600 mg amprenavir és 100 mg ritonavir az A és B alvizsgálatban, 80 illetve 37 beteg bevonásával) a virológiai választ nem mutató betegeknél a következő mutációk alakultak ki: 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 és I93L/M.

#### Fozamprenavir

A PI-kezelésben már részesült felnőtt betegeken végzett APV30003 vizsgálatban és annak kiterjesztésében, az APV30005-ben (fozamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg naponta kétszer adva: n=107), a virológiai választ nem mutató betegeknél a következő mutációk alakultak ki 96 hét alatt: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V és az L90M.

Az APV20003 és APV29005 gyermekgyógyászati vizsgálatban PI-kezelésben már részesült 77 beteget kezeltek fozamprenavir/ritonavir alapú terápiás protokoll szerint, és 43 betegnél álltak fenn a vizsgálatban definiált virológiai kudarc kritériumai az APV29005 vizsgálat 48 hetén át, valamint az APV20003 vizsgálat legfeljebb 108. hetéig. Kezelés közben kialakult jelentős proteáz, illetve APV-vel társult mutációkat figyeltek meg 1 betegből származó vírusizolátumban az APV29005 vizsgálatban, valamint 6 betegből származó vírusizolátumban az APV20003 vizsgálatban. A mutációs profil hasonló volt, mint amit a korábban PI-kezelésben részesült, fozamprenavir/ritonavir kombinációval kezelt felnőtteknél írtak le.

### **A genotípusos/fenotípusos rezisztencia szerinti antivirális aktivitás**

#### Genotípusos rezisztenciatesztek

Genotípus interpretációs rendszerek alkalmazhatók az amprenavir/ritonavir vagy a fozamprenavir/ritonavir aktivitásának becslésére olyan személyeknél, akikből PI-rezisztens izolátumokat nyertek. A fozamprenavirral/ritonavirral kapcsolatban jelenleg (2006. július) elfogadott ANRS AC-11 algoritmus úgy határozza meg a rezisztenciát, hogy jelen van a V32I+I47A/V, vagy a I50V mutáció, vagy a következő mutációk közül legalább négy: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V és L90M, ami a ritonavirral adott fozamprenavirral szemben fokozott fenotípusos rezisztenciával, és a virológiai válasz valószínűségének csökkenésével (rezisztencia) is jár. Az egyes mutációk és mutáció minták jelentőségével kapcsolatban levonható következtetések a további adatok birtokában változhatnak, és a rezisztenciatesztek eredményeinek elemzése során ajánlatos az elfogadott interpretációs rendszerek tanulmányozása.

#### Fenotípusos rezisztenciatesztek

Klinikailag validált fenotípus interpretációs rendszerek alkalmazhatók a genotípus adatokkal összefüggésben az amprenavir/ritonavir vagy a fozamprenavir/ritonavir aktivitásának becslésére olyan

betegeknél, akikből PI-rezisztens izolátumokat nyertek. A rezisztencia tesztelésével foglalkozó diagnosztikai cégek olyan klinikai fenotípusos határértékeket („cut-off”) fejlesztettek ki az FPV/RTV-re, amelyek révén interpretálhatók a rezisztencia vizsgálatok eredményei.

### Klinikai tapasztalatok

A ritonavirrel támogatott fozamprenavirral kapcsolatos klinikai tapasztalatok elsősorban két nyílt vizsgálatból származnak. Egy vizsgálatot antiretrovirális kezelésben még nem részesült betegeken (ESS100732 vizsgálat), egyet pedig antiretrovirális kezelésben már részesült betegeken végeztek (APV30003 vizsgálat). Mindkét vizsgálatban a fozamprenavir/ritonavirt hasonlították össze lopinavir/ritonavirral.

### Antiretrovirális kezelésben még nem részesült felnőtt betegek

Egy antiretrovirális kezelésben még nem részesült betegeken végzett, randomizált nyílt vizsgálatban (ESS100732 - KLEAN) fozamprenavirt (700 mg) adtak együtt kis dóziséjú ritonavirral (100 mg), naponta kétszeri adagolási rendben, hozzáadva naponta egyszer egy abakavir/lamivudin (600 mg/300 mg) fix dóziséjú kombinációs tablettát. A 48 hétig tartó kezelés során a hatásosság hasonló volt, mint a lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg) esetében, amelyet naponta kétszer adtak kombinációban abakavir/lamivudinnal (600 mg/300 mg naponta egyszer).

Nem igazoltak gyengébb hatást a ritonavirrel adott fozamprenavir és a lopinavir/ritonavir között, figyelembe véve azoknak a betegeknél az arányát, akiknél < 400 kópia/ml HIV-1 RNS-szinteket mértek a 48. héten (elsődleges végpont). Az ITT (E) populációra (ITT: intent-to-treat – kezelésbe bevont) vonatkozó Time to loss of virological response (TLOVR – a virológiai válasz megszűnéséig eltelt idő) analízisben azoknak a betegeknél az aránya, akiknél < 400 kópia/ml szinteket mértek, 73% volt (315/434) a fozamprenavirt ritonavirrel együtt kapó csoportban, összehasonlítva a lopinavir/ritonavirrel kezelteknél talált 71%-kal (317/444), és 95% volt a [-4,84%; 7,05%] különbség konfidencia-intervalluma.

A hatásossági eredményeket az alábbi táblázat alcsoportok szerint mutatja.

**1. táblázat. Hatásossági eredmények a 48. héten az ESS100732 vizsgálatban (antiretrovirális kezelésben még nem részesült betegek)**

	<b>FPV/RTV 700 mg/100 mg naponta kétszer (n = 434)</b>	<b>LPV/RTV 400 mg/100 mg naponta kétszer (n = 444)</b>
<b>ITT-E populáció TLOVR elemzés</b>	<400 kópia/ml HIV-1 RNS-szinttel rendelkezők aránya	
<b>Összes vizsgálati alany</b>	72,5%	71,4%
<b>Kiindulási HIV-1 RNS &lt;100 000 kópia/ml</b>	69,% (n = 197)	69,4% (n = 209)
<b>Kiindulási HIV-1 RNS ≥100 000 kópia/ml</b>	75,1% (n = 237)	73,2% (n = 235)
	<50 kópia/ml HIV-1 RNS-szinttel rendelkezők aránya	
<b>Összes vizsgálati alany</b>	66%	65%
<b>Kiindulási HIV-1 RNS &lt;100 000 kópia/ml</b>	67% (n = 197)	64% (n = 209)
<b>Kiindulási HIV-1 RNS ≥100 000 kópia/ml</b>	65% (n = 237)	66% (n =235)
	A CD4 sejtszám medián változása a kiindulási értékhez képest (sejt/μl)	
<b>ITT-E Obszervációs elemzés</b>	176 (n = 323)	191 (n = 336)

A 48 hetes kezelés befejezése után az Európában és Kanadában kezelt betegek részt vehettek a vizsgálat 144 hétig tartó kiterjesztésében, folytatva azt a kezelési rendet, melybe eredetileg randomizálták őket. Az eredeti KLEAN vizsgálati populációnak mindössze 22%-át vonták be a vizsgálat kiterjesztésébe.



A hatásossági eredményeket az alábbi táblázat tartalmazza.

**2. táblázat. Hatásossági eredmények a 96. és 144. héten az ESS100732 kiterjesztésében (antiretrovirális kezelésben még nem részesült betegek)**

	<b>FPV/RTV 700 mg/100 mg naponta kétszer (n = 105)</b>	<b>LPV/RTV 400 mg/100 mg naponta kétszer (n = 91)</b>
<b>ITT (Ext) populáció TLOVR elemzés</b>	<400 kópia/ml HIV-1 RNS-szinttel rendelkezők aránya	
<b>96. hét</b>	93%	87%
<b>144. hét</b>	83%	70%
	<50 kópia/ml HIV-1 RNS-szinttel rendelkezők aránya	
<b>96. hét</b>	85%	75%
<b>144. hét</b>	73%	60%
<b>ITT (Ext) Obszervációs elemzés</b>	A CD4 sejtszám medián változása a kiindulási értékhez képest (sejt/μl)	
<b>96. hét</b>	292 (n = 100)	286 (n = 84)
<b>144. hét</b>	300 (n = 87)	335 (n = 66)

Antiretrovirális kezelésben már részesült felnőtt betegek

Egy randomizált nyílt vizsgálatban (APV30003), proteázgátlókkal (kettő vagy kevesebb PI-vel) korábban virológiailag sikertelenül kezelt betegeknél a fozamprenavir és ritonavir kombináció (700/100 mg naponta kétszer vagy 1400/200 mg naponta egyszer) nem igazolt gyengébb hatást a lopinavir/ritonavirhoz képest a vírus szuppresszió tekintetében, melyet a HIV-1 RNS átlagos görbe alatti terület mínusz kiindulási érték (AAUCMB) alapján mértek 48 héten keresztül ( elsődleges végpont). Az eredmények kedvezőbbek voltak a lopinavir/ritonavirra nézve, a részleteket lásd alább.

Ebben a vizsgálatban minden betegnél sikertelen volt egy korábbi proteázgátló kezelés (vagyis a plazma HIV-1 RNS soha nem ment 1000 kópia/ml alá legalább 12 hetes folyamatos kezelést követően, vagy egy kezdeti szuppresszió után a HIV-1 RNS visszaállt  $\geq$  1000 kópia/ml-re). Azonban csak a betegek 65%-a kapott PI alapú kezelést a vizsgálatba való belépéskor.

A vizsgálatba bevont populáció túlnyomórészt korábban mérsékelt antiretrovirális kezelésben részesült betegekből állt. A korábbi NRTI (nukleozid-analóg reverztranszkriptáz-inhibitor) kezelés időtartama átlagosan 257 hét volt azoknál a betegeknél, akik fozamprenavirt kaptak ritonavirral naponta kétszer (79% kapott előzőleg 3 vagy több NRTI-t), és 210 hét a lopinavir/ritonavirt kapó betegeknél (64% kapott előzőleg 3 vagy több NRTI-t). A korábbi proteázgátló kezelés időtartama átlagosan 149 hét volt azoknál a betegeknél, akik fozamprenavirt kaptak ritonavirral naponta kétszer (49% kapott előzőleg kettő vagy több PI-t), és 130 hét a lopinavir/ritonavirt kapó betegeknél (40% kapott előzőleg kettő vagy több PI-t).

A 48. héten mért átlagos AAUCMB-értékeket ( $\log_{10}$  c/ml) az ITT (E) populációban (obszervációs elemzés, elsődleges végpont) és más hatásossági eredményeket alcsoportok szerint, a következő táblázatok mutatják be:

**3. táblázat. Hatásossági eredmények a 48. héten az APV30003 ITT(E) populációnál (antiretrovirális kezelésben már részesült betegek)**

	<b>FPV/RTV naponta kétszer (N = 107)</b>	<b>LPV/RTV naponta kétszer (N = 103)</b>
<b>AAUCMB obszervációs elemzés</b>	Átlag (n)	Átlag (n)
<b>Összes beteg</b>	-1,53 (105)	-1,76 (103)
<b>1000 – 10 000 kópia/ml</b>	-1,53 (41)	-1,43 (43)
<b>&gt;10 000 – 100 000 kópia/ml</b>	-1,59 (45)	-1,81 (46)
<b>&gt;100 000 kópia/ml</b>	-1,38 (19)	-2,61 (14)
<b>FPV/RTV naponta kétszer vs LPV/RTV naponta kétszer</b>	AAUCMB átlagos különbség (97,5%-os CI)	
<b>Összes beteg</b>	0,244 (-0,047, 0,536)	
<b>1000 – 10 000 kópia/ml</b>	-0,104 (-0,550, 0,342)	
<b>&gt;10 000 – 100 000 kópia/ml</b>	0,216 (-0,213, 0,664)	
<b>&gt;100 000 kópia/ml</b>	1,232 (0,512, 1,952)	
<b>AAUCMB obszervációs elemzés</b>	Átlag (n)	Átlag (n)
<b>Összes beteg</b>	-1,53 (105)	-1,76 (103)
<b>CD4-szám &lt;50</b>	-1,28 (7)	-2,45 (8)
<b>≥50</b>	-1,55 (98)	-1,70 (95)
<b>&lt;200</b>	-1,68 (32)	-2,07 (38)
<b>≥200</b>	-1,46 (73)	-1,58 (65)
<b>GSS to OBT<sup>1</sup> 0</b>	-1,42 (8)	-1,91 (4)
<b>1</b>	-1,30 (35)	-1,59 (23)
<b>≥2</b>	-1,68 (62)	-1,80 (76)
<b>Összes beteg, RD=F elemzés<sup>2</sup></b>	n (%)	n (%)
<b>&lt;50 kópia/ml plazma HIV-1 RNS-szinttel rendelkező vizsgálati alanyok (%)</b>	49 (46%)	52 (50%)
<b>&lt;400 kópia/ml plazma HIV-1 RNS-szinttel rendelkező vizsgálati alanyok (%)</b>	62 (58%)	63 (61%)

<b>Vizsgálati alanyok, akiknél a plazma HIV-1 RNS kiindulási értékhez viszonyított változása &gt;1 log<sub>10</sub></b>	62 (58%)	71 (69%)
<b>A CD4 sejtszám kiindulási értékhez viszonyított változása (sejt/μl)</b>	Medián (n)	Medián (n)
<b>Összes beteg</b>	81 (79)	91 (85)

Magyarázat: <sup>1</sup>GSS (genotype sensitivity score) to OBT (optimized background therapy): genotípus szenzitivitási pontszám az optimalizált háttérkezeléshez képest. A GSS-t az ANRS 2007 ajánlások segítségével határozták meg. <sup>2</sup>RD=F: „Rebound vagy a kezelés abbahagyása a kezelés sikertelenségének felel meg”-analízis, mely megegyezik a TLOVR-rel. FPV/RTV naponta kétszer – Fozamprenavir ritonavirral együtt adva naponta kétszer, LPV/RTV naponta kétszer – Lopinavir/ritonavir naponta kétszer.

#### **4. táblázat. AAUCMB a 48. héten a genotípus szenzitivitási pontszám szerint, optimalizált háttérkezeléssel és az FPV/RTV-hez viszonyított kiindulási rezisztencia szerint**

	<b>AAUCMB a 48. héten</b>		
	<b>(n)</b>		
<b>Genotípus szenzitivitási pontszám, optimalizált háttérkezeléssel</b>	<b>Összes alany</b>	<b>Érzékeny a FPV/RTV-re &lt;4 mutáció a pontszámból</b>	<b>Rezisztens az FPV/RTV-re ≥4 mutáció a pontszámból</b>
<b>0</b>	-1,42 (8)	-1,83 (4)	-1,01 (4)
<b>1</b>	-1,30 (35)	-1,42 (29)	-0,69 (6)
<b>≥2</b>	-1,68 (62)	-1,76 (56)	-0,89 (6)
<b>Összes beteg</b>	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)

Mint a fenti táblázat mutatja, az ANRS pontszám szerint csupán 16 beteg hordozott a vizsgálat megkezdésekor az FPV/RTV-vel szemben rezisztens vírust. Ezen kisszámú esetből származó adatokat, melyeket GSS-alcsoportonként tovább elemeztek, óvatosan kell értelmezni.

Nincs elegendő adat ahhoz, hogy a fozamprenavirt ritonavirral ajánlani lehessen többszörösen előkezelt betegeknek.

#### Gyermekek és serdülőkorú betegek, hat éves kor felett

A ritonavirral együtt, NRTI-kkel kombinációban alkalmazott fozamprenavir tablettát és felsőleges szuszpenziót értékelték proteázgátló kezelésben még nem részesült, valamint proteázgátlóval már kezelt gyermekeknél és serdülőknél. Az erre a korcsoportra vonatkozó kedvező eredmények elsősorban az APV29005 vizsgálatból származnak, amely nyílt elrendezésű, 48 hetes, HIV-1 fertőzött, proteázgátló kezelésben már részesült, valamint proteázgátlóval még nem kezelt 2-18 éves betegeknek naponta kétszer, ritonavirral adott fozamprenavir farmakokinetikai profilját, biztonságosságát és antivirális aktivitását értékelő vizsgálat. A 48 hetes kezelés eredményei az alábbiakban kerülnek bemutatásra.

Az APV29005 vizsgálatba bevontak közül 30 beteg 6-11 éves volt (ezek többsége naponta kétszer 18/3 mg/kg fozamprenavir/ritonavirt vagy pedig a felnőtteknek megfelelő adagban tablettát kapott), 40 beteg 12-18 éves volt (ezek többsége a felnőtteknek megfelelő adagban tablettát kapott).

**5. táblázat: Az APV29005 vizsgálat ITT (E) populációjának kiindulási jellemzői és hatásossági végpontjai a 48. héten**

	6-11 éves betegek N=30	12-18 éves betegek N=40
<b>Kiindulási jellemzők</b>		
ART/PI státusz, n (%)		
ART-kezelésben még nem részesült betegek	2 (7)	14 (35)
ART-kezelésben már részesült, PI-kezelésben még nem részesült betegek	8 (27)	12 (30)
PI-kezelésben már részesült betegek	20 (67)	14 (35)
Az előzetes ART-expozíció medián időtartama (hét)		
NRTI	386	409
PI	253	209
Plazma HIV-1 RNS log <sub>10</sub> kópia/ml medián értéke	4,6 (n=29)	4,7
>100 000 kópia/ml, n (%)	9 (31)	13 (33)
CD4 sejtszám/μl medián értéke	470	250
CD4 sejtszám < 350 sejt/μl, n (%)	10 (33)	27 (68)
<b>Hatásossági végpontok</b>		
<400 kópia/ml plazma HIV-1 RNS értékkel rendelkező betegeknél; Snapshot elemzés	16 (53%)	25 (63%)
A CD4 sejtszám (sejt/μl) kiindulási időponttól megfigyelt változásának medián értéke; megfigyelés elemzés	210 (n=21)	140 (n=35)

Ezeket az adatokat a szupportív APV20003 vizsgálat is megerősítette. Ugyanakkor ebben a vizsgálatban más volt az adagolási rend, mint amit az APV29005-vizsgálatban alkalmaztak.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Orális alkalmazás után a fozamprenavir hidrolízissel gyorsan és majdnem teljes mértékben amprenavirrá és szervesen foszfátá alakul, még mielőtt a szisztémás keringésbe jutna. A fozamprenavir átalakulása amprenavirrá valószínűleg főként a bél epitheliumában zajlik.

A Telzir ritonavirrel történő együttadását követően a amprenavir farmakokinetikai tulajdonságait egészséges felnőtteken és HIV-fertőzött betegeken vizsgálták, és nem találtak számottevő különbséget a két csoport között.

A Telzir-t tablettában és belsőleges szuszpenzióban éhgyomorra adva, mindkét esetben egyforma plazma amprenavir AUC<sub>∞</sub> értékek alakultak ki, és a Telzir belsőleges szuszpenzió adása után 14%-kal magasabb volt a plazma amprenavir C<sub>max</sub> a szájon át adott tablettá után mérthez képest.

### Felszívódás

Egyetlen adag fozamprenavir alkalmazását követően az amprenavir csúskoncentrációja a plazmában kb. két órával a bevétel után alakult ki. A fozamprenavir AUC értékei általában kevesebb, mint 1%-át érték el az amprenavirénak. A fozamprenavir abszolút biohasznosulása emberben még nem tisztázott.

Ekvivalens fozamprenavir és amprenavir adagok többszöri *per os* adását követően hasonló amprenavir AUC értékeket találtak; azonban a C<sub>max</sub> értékek mintegy 30%-kal alacsonyabbak és a C<sub>min</sub> értékek mintegy 28%-kal magasabbak voltak fozamprenavir adása után.

Az önmagában adott fozamprenavirhoz képest a ritonavir fozamprenavirral történő együttes adása közel kétszeresére növeli a plazma amprenavir AUC-értékét és 4-6-szorosára a  $C_{t,ss}$ -értéket.

Naponta kétszer 700 mg fozamprenavir és 100 mg ritonavir többszöri *per os* adását követően az amprenavir gyorsan felszívódott, a 6,08 (5,38-6,86)  $\mu\text{g/ml}$ -es mértani átlagos (95%-os CI) steady state plazma amprenavir koncentráció ( $C_{\max}$ ) kb. 1,5 (0,75-5,0) órával a bevétel után alakult ki ( $t_{\max}$ ). Az átlagos plazma amprenavir steady state koncentráció ( $C_{\min}$ ) 2,12 (1,77-2,54)  $\mu\text{g/ml}$ , és az  $\text{AUC}_{0-\tau}$  39,6 (34,5-45,3)  $\text{óra} \cdot \mu\text{g/ml}$  volt.

A fozamprenavir tablettá jóllakott állapotban történő bevétele (standard, nagy zsírtartalmú étel: 967 kcal, 67 gramm zsír, 33 gramm fehérje, 58 gramm szénhidrát) nem változtatta meg az amprenavir farmakokinetikáját a plazmában ( $C_{\max}$ ,  $T_{\max}$  vagy  $\text{AUC}_{0-\infty}$ ), ezen gyógyszerforma éhgyomorra történő beviteléhez képest. A Telzir tablettá bevehető tekintet nélkül az étkezésekre.

Az amprenavir grapefruitlével együtt történő bevétele nem okozott klinikailag jelentős változásokat az amprenavir plazma farmakokinetikájában.

### Megoszlás

Telzir adását követően az amprenavir látszólagos megoszlási térfogata kb. 430 liter (6 l/ttkg, 70 kg-os testtömeeggel számolva), ami nagy megoszlási térfogatra utal és arra, hogy az amprenavir szabadon penetrál a szövetekbe a szisztémás keringésből. Ez az érték kb. 40%-kal csökkent, amikor a Telzir-t ritonavirrel együtt adták, oka valószínűleg az amprenavir biohasznosulásának növekedése.

*In vitro* vizsgálatokban az amprenavir fehérjekötődése kb. 90% volt. Az amprenavir az alfa<sub>1</sub> savas-glikoproteinhez (AAG) és az albuminhoz kötődik, de nagyobb az affinitása az AAG-hez. Kimutatták, hogy az AAG koncentráció csökken az antiretrovirális terápia folyamán. Ezen változás következtében csökken a teljes hatóanyag-koncentráció a plazmában, de a szabad amprenavir, az aktív szerkezeti elem, mennyisége valószínűleg nem változik.

Az amprenavir penetrációja a CSF-be emberben elhanyagolható. Az amprenavir valószínűleg bejut a spermába, de itt alacsonyabb a koncentrációja, mint a plazmában.

### Biotranszformáció

Orális alkalmazás után a fozamprenavir gyorsan és majdnem teljes mértékben amprenavirrá és szervesen foszfátú alakul hidrolízissel, mivel a bél epitheliumából szívódik fel. Az amprenavirt elsődlegesen a máj metabolizálja, a vizelettel 1%-nál kevesebb választódik ki változatlan formában. A metabolizmust elsősorban a citokróm P450 3A4 enzim végzi. Az amprenavir metabolizmusát a ritonavir gátolja, a CYP3A4 gátlása útján, ennek következtében emelkedik az amprenavir plazmakoncentrációja. Emellett az amprenavir ugyancsak a CYP3A4 enzim inhibitora, bár kisebb mértékben, mint a ritonavir. Ezért óvatosan kell eljárni, ha a ritonavirrel adott Telzir-t olyan gyógyszerekkel adjuk együtt, melyek a CYP3A4 induktorai, inhibitorai vagy szubsztrátjai (lásd 4.3 és 4.5 pont).

### Elimináció

Telzir adását követően az amprenavir felezési ideje 7,7 óra. Ha a Telzir-t ritonavirrel adják együtt, az amprenavir felezési ideje 15-23 órára növekszik.

Az amprenavir eliminációja elsődlegesen a máj-metabolizmus útján történik, és kevesebb, mint 1%-a ürül változatlan formában a vizelettel. A metabolitok az alkalmazott amprenavir dózis kb. 14%-át teszik ki a vizeletben, míg kb. 75% a széklettel távozik.

## Különleges betegcsoportok

### Gyermekek

Egy klinikai vizsgálatban, amelyben a fozamprenavir farmakokinetikáját tanulmányozták gyermekgyógyászati betegeken, nyolc, 12-18 éves személy kapta a standard fozamprenavir felnőtt, tablettában adott adagját, naponta kétszer 700 mg dózisban (naponta kétszer 100 mg ritonavirrel). Összehasonlítva a korábbi tanulmányokban kezelt felnőtt populációval, amely 700/100 mg fozamprenavir/ritonavirt kapott naponta kétszer, a 12-18 éves személyeknél a plazma APV  $AUC_{(0-24)}$  20%-kal, a  $C_{max}$  23%-kal és a  $C_{min}$  20%-kal volt alacsonyabb. A 6-11 éves gyermekeknél (n=9), akik 18/3 mg/kg fozamprenavir/ritonavirt kaptak naponta kétszer, az  $AUC_{(0-24)}$  26%-kal magasabb, a  $C_{max}$  és a  $C_{min}$  pedig hasonló volt, összehasonlítva a korábbi tanulmányokban kezelt felnőtt populációval, amely 700/100 mg fozamprenavir/ritonavirt kapott naponta kétszer.

Az APV20002 egy 48-hetes, II. fázisú nyílt vizsgálat, amelyet a ritonavirrel vagy anélkül adott fozamprenavir farmakokinetikájának, biztonságosságának, tolerálhatóságának és antivirális aktivitásának 4 hetestől legfeljebb 2 éves korú gyermek betegekben történő értékelésére terveztek. Összehasonlítva a korábbi tanulmányokban kezelt felnőtt populációval, amely 700/100 mg fozamprenavir/ritonavirt kapott, egy 5 gyermekből álló alcsoportban (6-24 hónapos korúak, akik 45/7 mg/kg fozamprenavir/ritonavirt kaptak naponta kétszer) azt mutatták ki, hogy bár a fozamprenavir és ritonavir dózisok mg/kg alapon számítva kb. 5-szörösre emelkedtek, a gyermekekben a plazma amprenavir  $AUC_{(0-\tau)}$  kb. 48%-kal, a  $C_{max}$  26%-kal és a  $C_{\tau}$  29%-kal volt alacsonyabb. Az egészen kiskorú, 2 évesnél fiatalabb gyermekek számára nem adható dózisajánlás, és a Telzir ritonavirrel nem ajánlott ennek a betegpopulációnak a kezelésre (lásd 4.2 pont).

### Időskorúak

A ritonavirrel kombinációban adott fozamprenavir farmakokinetikáját nem vizsgálták 65 évesnél idősebb betegeknél.

### Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeken nem végeztek célzott vizsgálatokat. Az amprenavir terápiás adagjának kevesebb, mint 1%-a ürül változatlan formában a vizelettel. A ritonavir renális clearance-ugyancsak elhanyagolható, ezért a vesekárosodás hatása az amprenavir és a ritonavir kiválasztására valószínűleg minimális.

### Májkárosodás

A fozamprenavir emberben amprenavirrá alakul át. Az amprenavir és a ritonavir eliminációjának fő útja a májmetabolizmus.

Az amprenavir farmakokinetikáját a plazmában egy 14 napos, ismételt adagolással végzett vizsgálatban értékelték, amelybe enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő, HIV-1 fertőzött, és fozamprenavirt ritonavirrel kapó betegeket vontak be, hasonlóan kiválasztott, normális májműködésű egyénekkel összehasonlítva.

Enyhe májkárosodásban (Child-Pugh pontszám: 5-6) szenvedő egyéneknél a naponta kétszer 700 mg fozamprenavir adagolása a csökkentett gyakorisággal, naponta egyszer adagolt 100 mg ritonavirrel, kissé magasabb plazma amprenavir  $C_{max}$ -értéket (17%), kissé magasabb plazma amprenavir  $AUC_{(0-12)}$ -értéket (22%), hasonló plazma össz-amprenavir  $C_{12}$ -értéket és megközelítőleg 117%-kal magasabb szabad plazma amprenavir  $C_{12}$ -értéket eredményezett, összehasonlítva normális májműködésű egyénekkel, akiknél a standard, napi kétszeri 700 mg/100 mg fozamprenavir/ritonavir adagolási rendet alkalmazták.

Közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh pontszám: 7-9) szenvedő egyéneknél a naponta kétszer 450 mg-os, csökkentett adagú fozamprenavir a csökkentett gyakorisággal, naponta egyszer

adagolt 100 mg ritonavirrel, várhatóan hasonló plazma amprenavir  $C_{max}$ -értéket és plazma amprenavir AUC(0-12)-értéket, ugyanakkor megközelítőleg 35%-kal alacsonyabb plazma össz-amprenavir C12-értéket, és megközelítőleg 88%-kal magasabb szabad plazma amprenavir C12-értéket eredményez, mint a normális májműködésű egyéneknél, akiknél a standard, napi kétszeri 700 mg/100 mg fozamprenavir/ritonavir adagolási rendet alkalmazták. Az előrejelzett expozíciók a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél napi kétszer 300 mg fozamprenavir naponta egyszer 100 mg ritonavirrel történt alkalmazását követően megfigyelt adatok extrapolációján alapulnak.

Súlyos májkárosodásban szenvedőknél (Child-Pugh pontszám: 10-13) a fozamprenavir csökkentett, napi kétszeri 300 mg-os adagja, a csökkentett gyakorisággal, naponta egyszer adagolt 100 mg ritonavirrel együtt 19%-kal alacsonyabb plazma amprenavir  $C_{max}$ -, 23%-kal alacsonyabb AUC(0-12)- és 38%-kal alacsonyabb C12-értéket, de hasonló nem kötött plazma amprenavir C12-értéket eredményezett, mint a normális májműködésű egyéneknél, akiknél a standard, napi kétszeri 700 mg/100 mg fozamprenavir/ritonavir adagolási rendet alkalmazták. Annak ellenére, hogy a ritonavir adagolási gyakoriságát csökkentették, a súlyos májkárosodásban szenvedőknél 64%-kal magasabb ritonavir  $C_{max}$ -, 40%-kal magasabb ritonavir AUC(0-24)- és 38%-kal magasabb ritonavir C12-értéket értek el, mint a normális májműködésű egyéneknél, akiknél a standard, napi kétszeri 700 mg/100 mg fozamprenavir/ritonavir adagolási rendet alkalmazták.

A ritonavirrel adott fozamprenavirt az enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek általában jól tolerálták, és ezen kezelési rendek esetében hasonlóan alakultak a nemkívánatos események és a klinikai laboratóriumi eredmények, mint a korábbi vizsgálatokban a normális májműködésű HIV-1-fertőzött egyéneknél.

### Terhesség

Az amprenavir (APV) farmakokinetikáját naponta kétszer 700/100 mg FPV/RTV-t kapó, terhes nőknél vizsgálták a második trimeszterben (n = 6) vagy a harmadik trimeszterben (n = 9) és a szülést követően. Az APV expozíciója 25-35%-kal alacsonyabb volt a terhesség ideje alatt. Az APV mértani átlaga (95%-os CI) és  $C_T$ -értéke 1,31 (0,97, 1,77)  $\mu\text{g/ml}$  volt a második trimeszterben, 1,34 (0,95, 1,89)  $\mu\text{g/ml}$  a harmadik trimeszterben, 2,03 (1,46, 2,83)  $\mu\text{g/ml}$  a szülés utáni időszakban, és az FPV/RTV-t tartalmazó azonos kezelésekből részesülő, nem terhes betegeknél mért értékek tartományán belül volt.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A toxicitás hasonló volt az amprenaviréhoz, és alacsonyabb amprenavir plazmaszintek mellett jelentkezett, mint az emberben mért értékek, amikor a fozamprenavirt ritonavirrel kombinációban adták, az ajánlott adagolásban.

Felnőtt patkányokon és kutyákon ismételt adagolással végzett toxicitási vizsgálatokban a fozamprenavir emésztőrendszeri zavarok (salivatio, hányás és lágy-folyékony széklet) és májelváltozások (a máj súlyának növekedése, fokozott májenzim aktivitás és mikroszkópikus elváltozások mint máj-necrosis) jeleit váltotta ki. A felnőtt állatokhoz képest a toxicitás nem volt súlyosabb a fiatal állatok kezelésekor, de az adatok fokozottabb dózis-válaszra utalnak.

A reprodukciós toxicitási vizsgálatokban patkányoknál a hímek fertilitása nem változott. Vemhes nőstényekben, magasabb dózisoknál csökkent az uterus tömege (0-16%), feltehetően az ovariumban a sárgatestek számának, valamint a beágyazódások számának csökkenése miatt. Vemhes nyulakban és patkányokban az embrio-foetalis fejlődést lényegesen érintő hatások nem voltak. Azonban a vetélések száma emelkedett. Nyulakban a magas dózisszinteknél a szisztémás expozíció csak 0,3-szorosa volt az emberben a legnagyobb dózisok után kialakuló expozíciónak, és ezért a fozamprenavir egyedfejlődésre gyakorolt toxicitását nem lehetett teljesen feltárni. A pre- és postnatalisan fozamprenavir hatásának kitett patkányoknál a kölykök fizikai és funkcionális fejlődése romlott, és lassult a növekedésük. Csökkent a kölykök túlélése. Továbbá, csökkent az almonkénti petebeágyazódások száma, és elhúzódott a gestatio, amikor az ivarérett utódokat pároztatták.

A fozamprenavir nem volt mutagén vagy genotoxikus az *in vitro* és *in vivo* tesztek standard sorozatában. Patkányokon és egereken végzett hosszú távú carcinogenitási vizsgálatokban a hepatocellularis adenomák és hepatocellularis carcinomák száma emelkedett egerekben olyan expozíciós szinteknél, amelyek naponta kétszer 700 mg fozamprenavir és 100 mg ritonavir adása után az emberben elért 0,1-0,3-szeresének feleltek meg, patkányokban pedig a hepatocellularis adenomák és a pajzsmirigy follicularis sejt adenomák száma emelkedett olyan expozíciós szinteknél, amelyek naponta kétszer 700 mg fozamprenavir és 100 mg ritonavir adása után az emberben elért 0,3-0,6-szeresének feleltek meg. A rágsálóknál észlelt hepatocellularis jelenségek jelentősége emberek esetén bizonytalan. Mindazonáltal a klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatal utáni tapasztalatok nem utalnak arra, hogy ezeknek a felismeréseknek klinikai jelentősége lenne. Patkányokon fozamprenavir ismételt adagolásával végzett vizsgálatokban a májenzim-indukcióval megegyező hatások jelentkeztek, amelyek patkányoknál pajzsmirigydaganatok kialakulására hajlamosítanak. A pajzsmirigyet érintő tumorképző potenciál fajspecifikusnak tekinthető. Ezeknek a megfigyeléseknek a klinikai jelentősége nem ismert. Csak patkányoknál a hímegekben gyakoribb volt az interstitialis sejt hyperplasia olyan expozíciós szinteknél, amelyek az emberben elért 0,5-szeresének feleltek meg, és a nőstényekben gyakoribb volt az uterus endometrium adenocarcinoma olyan expozíciós szinteknél, amelyek az emberben elért 1,1-szeresének feleltek meg. Az endometrium esetén észlelt jelenségek gyakorisága kissé meghaladta a párhuzamos kontrollokét, de a nőstény patkányokra jellemző alaptartományon belül maradt. Az uterus endometrium adenocarcinoma jelentősége emberek esetén bizonytalan. Mindazonáltal a klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatal utáni tapasztalatok nem utalnak arra, hogy ezeknek a felismeréseknek klinikai jelentősége lenne.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Tabletta mag:

Mikrokristályos cellulóz  
Kroszkarmellóz-nátrium  
Povidon K30  
Magnézium-sztearát  
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid

A tabletta filmbevonata:

Hipromellóz  
Titán-dioxid (E171)  
Glicerín-triacetát  
Vörös vas-oxid (E172)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Polipropilén gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátott HDPE tartály, melyben 60 tabletta van.



## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Hollandia

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

EU/1/04/282/001

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2004. július 12.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2009. május 15.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A készítményről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Telzir 50 mg/ml belsőleges szuszpenzió

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A belsőleges szuszpenzió ml-enként 50 mg fozamprenavirt tartalmaz fozamprenavir-kalcium formájában (kb. 43 mg amprenavirnak felel meg).

Segédanyagok:

Metil-parahidroxibenzoát (E218)	1,5 mg/ml
Propil-parahidroxibenzoát (E216)	0,2 mg/ml

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Belsőleges szuszpenzió

A szuszpenzió fehér vagy majdnem fehér színű.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Telzir kis adagú ritonavirrel kombinálva 1-es emberi immunhiány vírussal (HIV-1) fertőzött felnőttek, serdülők és 6 éves vagy idősebb gyermekek kezelésére javallott, más antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban.

Korábban mérsékelt antiretrovirális kezelésben részesült felnőtteknél a Telzir kis dózisú ritonavirrel kombinációban nem bizonyult olyan hatásosnak, mint a lopinavir/ritonavir. Gyermekeknél és serdülőknél nem végeztek összehasonlító vizsgálatokat.

Előzőleg intenzív kezelésben részesült betegeken a Telzir és a kis dózisú ritonavir kombinációját még nem vizsgálták kellő részletességgel.

Proteázgátlókkal (PI) már kezelt betegek esetében a Telzir kezelés választásakor az egyéni vírusreziisztencia-vizsgálat eredményét és a beteg előzetes kezelését kell figyelembe venni (lásd 5.1 pont).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A Telzir csak kis dózisú ritonavirrel kombinálva adható – amely farmakokinetikai úton fokozza az amprenavir hatását –, továbbá kombinációban más antiretrovirális gyógyszerekkel. Ezért a Telzir-kezelés megkezdése előtt a ritonavir alkalmazási előírásában foglaltakat is figyelembe kell venni.

A terápiát a HIV-fertőzés kezelésében tapasztalattal rendelkező orvosnak kell elrendelnie.

A fozamprenavir az amprenavir pro-drug-ja, és nem adható egyidejűleg más, amprenavirt tartalmazó gyógyszerekkel.

A betegek figyelmét fel kell hívni a teljes előírt adagolás betartásának a fontosságára.

Óvatosság szükséges, amennyiben túllépik a ritonavirrel adott Telzir alábbiakban részletezett ajánlott adagjait (lásd 4.4 pont).

A Telzir szuszpenzió szájon át alkalmazandó.

Az első adag bevétele előtt a palackot 20 másodpercig, majd a következő adagok előtt 5 másodpercig erőteljesen fel kell rázni.

A Telzir 700 mg-os filmtabletta formában is forgalomban van.

### Felnőttek

Felnőtteknek a belsőleges szuszpenziót táplálék **nélkül** és üres gyomorra **kell** bevenni.

A felnőtteknek szóló adagolási ajánlásokat lásd az alábbi táblázatban.

### Pediátriai betegek 6 éves kortól

Gyermekkorú betegeknek a belsőleges szuszpenziót a jobb íz biztosítása és a beteg együttműködésének elősegítése érdekében **táplálékkal kell** bevenni (lásd 5.2 pont).

A Telzir belsőleges szuszpenzió az ajánlott készítmény gyermekeknek, a testtömeg alapján számított pontos adagolás érdekében.

A gyermekkorú betegeknek szóló adagolási ajánlásokat lásd az alábbi táblázatban.

25 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek részére nem adható dózisajánlás.

### Gyermekek 6 éves kor alatt

A Telzir adása ritonavirrel nem javasolt 6 év alatti gyermekek számára a farmakokinetikára, a biztonságosságra és az antivirális válaszra vonatkozó adatok elégtelensége miatt (lásd 5.2 pont).

### Dózisajánlás ritonavirrel együtt adott Telzir-hez

Életkor	Testtömeg	Telzir adag (NAPONTA KÉTSZER)	Ritonavir adag (NAPONTA KÉTSZER)
Felnőttek (18 éves kor felett)		Tabletta vagy felsőleges szuszpenzió  700 mg (1 tabletta vagy 14 ml szuszpenzió)  A felsőleges szuszpenziót táplálék <b>nélkül</b> kell bevenni	Kapszula vagy oldat  100 mg
6-17 év	39 kg felett	Tabletta vagy felsőleges szuszpenzió  700 mg (1 tabletta vagy 14 ml szuszpenzió)  A felsőleges szuszpenziót <b>táplálékkal</b> kell bevenni	Kapszula vagy oldat  100 mg
	33-38 kg	Belsőleges szuszpenzió  18 mg/kg (0,36 ml/kg); maximum 700 mg vagy 14 ml  A felsőleges szuszpenziót <b>táplálékkal</b> kell bevenni	Kapszula vagy oldat  100 mg
	25-32 kg	Belsőleges szuszpenzió  18 mg/kg (0,36 ml/kg)  A felsőleges szuszpenziót <b>táplálékkal</b> kell bevenni	Oldat  3 mg/kg
	25 kg alatt	Nincs dózisajánlás	
6 éves kor alatt		Nem ajánlott	

#### Időskorúak (65 éves kor felett)

A fozamprenavir farmakokinetikáját ebben a betegcsoportban nem vizsgálták (lásd 5.2 pont). Ezért ebben a betegcsoportban dózisajánlás nem adható.

#### Vesekárosodás

Nem tűnik szükségesnek az adag módosítása vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

#### Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban (Child-Pugh pontszám: 5-6) szenvedő felnőttek részére az ajánlott adag 700 mg fozamprenavir naponta kétszer és 100 mg ritonavir naponta **egyszer**.

Közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh pontszám: 7-9) szenvedő felnőttek részére az ajánlott adag 450 mg fozamprenavir (azaz 9 ml Telzir belsőleges szuszpenzió) naponta kétszer és 100 mg ritonavir naponta **egyszer**. Ezt a csökkentett dózist nem tanulmányozták klinikai vizsgálatokban, extrapolációból származik (lásd 5.2 pont).

Súlyos májkárosodásban (Child-Pugh pontszám 10-15) szenvedő felnőtteknél a fozamprenavir körültekintő alkalmazása szükséges, a fozamprenavirt alacsonyabb, 300 mg-os adagban kell alkalmazni naponta kétszer, naponta **egyszeri** 100 mg ritonavirrel.

Összességében, még a májkárosodásban szenvedő felnőtt betegeknek javasolt ezen dózismódosítás mellett is néhány, betegnél az egyének közötti fokozott variabilitás következtében a vártnál magasabb vagy alacsonyabb amprenavir-, illetve ritonavir-plazmakoncentrációk alakulhatnak ki, összehasonlítva a normális májműködésű betegekkel (lásd 5.2 pont), ezért a biztonságosság és a virológiai válasz gondos megfigyelése szükséges.

Ebben a betegpopulációban a belsőleges szuszpenziót táplálék **nélkül**, üres gyomorral **kell** bevenni.

Májkárosodásban szenvedő gyermekek és serdülők részére nem adható dózisajánlás, mivel ezekben a korcsoportokban nem végeztek vizsgálatokat.

### 4.3 Ellenjavallatok

A fozamprenavirral, amprenavirral vagy ritonavirrel vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

A Telzir nem adható együtt szűk terápiás ablakkal rendelkező gyógyszerekkel, melyek a citokróm P450 3A4 (CYP3A4) enzim szubsztrátjai, pl. alfuzozin, amiodaron, asztemizol, bepridil, ciszaprid, dihidroergotamin, ergotamin, pimoziid, kvetiapin, kinidin, terfenadin, *per os* midazolám (a parenterálisan alkalmazott midazolámmal kapcsolatos figyelmeztetéseket lásd a 4.5 pontban), *per os* triazolám, szildenafil, ha azt a pulmonális artériás hipertónia kezelésére alkalmazzák (a szildenafil alkalmazásáról erektilis diszfunkcióban szenvedő betegeknél, lásd 4.4 és 4.5 pont).

Az antipszichotikum lurazidon és a fozamprenavir/ritonavir (FPV/RTV) együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.5 pont).

A paritaprevir és a fozamprenavir/ritonavir (FPV/RTV) együttes alkalmazása ellenjavallt, a paritaprevir-expozíció várható növekedése és az ezen növekedés mértékére vonatkozó klinikai adatok hiánya miatt (lásd 4.5 pont).

A Telzir szimvasztatinnal vagy lovasztatinnal történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt a lovasztatin és a szimvasztatin plazmakoncentrációjának megemelkedése miatt, ami fokozhatja a myopathia, ezen belül a rhabdomyolysis kockázatát (lásd 4.5 pont).

A Telzir és a ritonavir nem adható együtt olyan szűk terápiás ablakú gyógyszerekkel, melyeknél a CYP2D6 metabolizmus nagyon meghatározó, pl. flekainid és propafenon (lásd 4.5 pont).

Rifampicin és a kis dóziséjú ritonavirrel együtt adott Telzir kombinációja ellenjavallt (lásd 4.5 pont).

Telzir-t kapó betegek nem szedhetnek orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövény készítményeket, mert az együttes alkalmazás során csökkenhet az amprenavir plazmakoncentrációja és terápiás hatása (lásd 4.5 pont).

### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Miközben az antriretrovirális kezeléssel biztosított hatásos vírus-szuppresszió bizonyítottan jelentősen csökkenti a szexuális úton történő vírusátvitelt, a vírus átadásának kockázata így sem zárható ki. Az átvitel megelőzésére óvintézkedéseket kell tenni a nemzeti irányelvekkel összhangban.

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a Telzir, illetve bármely más jelenlegi antiretrovirális terápia nem szünteti meg a HIV-fertőzést, és a szervezetükben még kialakulhatnak opportunistá fertőzések és a HIV-fertőzés egyéb szövődményei.

A fozamprenavir egy szulfonamid szerkezeti elemet tartalmaz. A szulfonamidok csoportjába tartozó gyógyszerek és a fozamprenavir közötti keresztérzékenység lehetősége nem ismert. A Telzir-rel végzett kulcsfontosságú vizsgálatok során a ritonavirrel együtt fozamprenavirt szedő beteg körében nem volt arra bizonyíték, hogy a bőrkiütések kockázata fokozódott volna azoknál a betegeknél, akiknek ismert volt a szulfonamid-allergiája, azokhoz viszonyítva, akik nem voltak allergiásak szulfonamidokra. Mindazonáltal, ismert szulfonamid-allergiás betegek esetében a Telzir alkalmazásakor óvatosság szükséges.

A Telzir belsőlegesen szuszpenzió propil- és metil-parahidroxibenzoátot tartalmaz. Ezek az anyagok egyes egyéneknél allergiás reakciót válthatnak ki. A reakció késleltetve is jelentkezhet.

A naponta kétszer 700 mg Telzir együttadását naponta kétszer 100 mg-nál nagyobb ritonavir adagokkal klinikai szempontból még nem értékelték. Nagyobb ritonavir adagok alkalmazása megváltoztathatja a kombináció gyógyszerbiztonsági profilját, és ezért nem ajánlott.

### Májbetegség

A Telzir óvatosan és csökkentett adagban adható enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő felnőtteknek (lásd 4.2 pont).

A krónikus hepatitis B-ben vagy C-ben szenvedő és kombinált antiretrovirális kezelésben részesülő betegeknél fokozott a májat érintő súlyos és potenciálisan fatális kimenetelű mellékhatások kockázata. A hepatitis B vagy C egyidejű antivirális kezelése esetén ezen gyógyszerek alkalmazási előírását is figyelembe kell venni.

Azoknál a betegeknél, akikben már előzetesen kialakult májműködési zavar, így krónikus aktív hepatitis, nagyobb gyakorisággal jelentkeznek májfunkció-rendellenességek a kombinált antiretrovirális kezelés során, és ezért állapotukat a szokásos módon ellenőrizni kell. Ha az ilyen betegek májbetegségének rosszabbodása tapasztalható, mérlegelni kell a kezelés megszakítását vagy leállítását.

### Gyógyszerkészítmények – interakciók

Telzir egyidejű alkalmazása nem ajánlott halofantrinnal vagy (szisztémás) lidokainnal (lásd 4.5 pont).

*Erectilis diszfunkció kezelésére alkalmazott PDE5-inhibitorok:* Telzir egyidejű alkalmazása nem ajánlott PDE5-inhibitorokkal (pl. szildenafil, tadalafil, vardenafil) (lásd 4.5 pont).

A Telzir együttadása alacsony dózisú ritonavirrel és ezekkel a gyógyszerekkel várhatóan jelentősen megnöveli azok koncentrációját és PDE5-inhibitorokkal összefüggő mellékhatásokat okozhat, úgy mint hypotonia, látászavar és priapismus (lásd 4.5 pont). Figyelembe kell venni, hogy a kis dózisú ritonavirrel adott Telzir együttadása a pulmonális arteriális hypertonia kezelésére alkalmazott szildenafilfillal ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A rifabutín adagjainak legalább 75%-os csökkentése ajánlott, ha Telzir-rel és ritonavirrel együtt alkalmazzák. A dózis további csökkentésére is szükség lehet (lásd 4.5 pont).

Mivel fozamprenavir, ritonavir és orális fogamzásgátlók együttadása esetén fokozott lehet a máj-transzaminázértékek emelkedésének kockázata, és a hormonszintek megváltozhatnak, ezért a fogamzóképes nőknek más, nem hormonális fogamzásgátló módszerek alkalmazása ajánlott (lásd 4.5 pont).

Nem állnak rendelkezésre adatok a fozamprenavir és ritonavir együttdadásáról hormonpótló kezelés céljából alkalmazott ösztrogénekkal és/vagy progeszto génekkal. Ezeknek e terápiáknak a hatásosságát és biztonságosságát fozamprenavirral és ritonavirral együtt adva, még nem állapították meg.

Antikonvulzív szerek (karbamazepin, fenobarbitál) alkalmazása esetén óvatosság szükséges.

A Telzir hatékonysága csökkenhet az amprenavir plazmakoncentrációjának csökkenése következtében azokban a betegekben, akik egyidejűleg szedik ezeket a gyógyszereket (lásd 4.5 pont).

Az immunszuppresszív gyógyszerek (ciklosporin, takrolimus, rapamicin) terápiás koncentrációjának monitorozása ajánlott, Telzir-rel történő együttdadásuk esetén (lásd 4.5 pont).

A triciklusos antidepresszánsok (pl. dezipramin és nortriptilin) terápiás koncentrációjának monitorozása ajánlott, Telzir-rel történő együttdadásuk esetén (lásd 4.5 pont).

Ha warfarint vagy más orális antikoagulánszt adnak Telzir-rel együtt, az INR (International Normalised Ratio) fokozott monitorozása szükséges (lásd 4.5 pont).

A Telzir-ritonavir kombináció és a flutikazon vagy más CYP3A4 által metabolizált glükokortikoidok együttdadása nem ajánlott, kivéve ha a kezelésből származó előny meghaladja a szisztémás kortikoszteroid hatás kockázatát, beleértve a Cushing-szindrómát és a mellékvese-szupressziót (lásd 4.5 pont).

A fozamprenavir/ritonavir és a CYP3A enzim által metabolizálódó egyéb daganatellenes szerek (pl. dazatinib, nilotinib, ibrutinib, vinblasztin és everolimusz) egyidejű alkalmazása megnövelheti ezen gyógyszerek koncentrációját, potenciálisan megnövelve az ezen gyógyszerekhez általában köthető mellékhatások előfordulásának kockázatát. Kérjük figyelembe venni a vonatkozó gyógyszerek alkalmazási előírását (lásd 4.5 pont).

*Hepatitis C vírus (HCV) proteázgátlók:* a fozamprenavir egyidejű alkalmazása ritonavirral és a HCV proteázgátló telaprevirrel vagy boceprevirrel, mind a fozamprenavir, mind a telaprevir vagy a boceprevir szubterápiás szintjeihez vezethet. Ezért a Telzir egyidejű alkalmazása ezekkel a HCV proteázgátlókkal nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

*Hepatitis C vírusra (HCV) direkt ható antivirális szerek:* Ha a hepatitis C vírusra direkt ható antivirális szereket (DAA), amelyeket a CYP3A4 metabolizál vagy a CYP3A4 induktorai/inhibitorai, együtt alkalmazzák fozamprenavir/ritonavirral, a gyógyszerek plazmakoncentrációjának változása várható, a CYP3A4 enzim aktivitásának gátlása vagy serkentése révén (lásd 4.3 és 4.5 pont).

### Kiütés/bőrreakciók

A legtöbb beteg, akin enyhe vagy közepesen súlyos bőrkiütés alakult ki, folytathatja a Telzir szedését. Megfelelő antihisztaminokkal (pl. cetirizin-dihidroklorid) a viszketés csökkenthető, és a kiütés megszűnése gyorsítható. Súlyos és életveszélyes bőrreakciókat, köztük Stevens–Johnson-szindrómát, a klinikai gyógyszerfejlesztési programba bevont betegek kevesebb, mint 1%-ánál jelentettek. A Telzir-t végleg le kell állítani súlyos kiütés jelentkezésekor, vagy ha a közepes súlyosságú kiütéshez szisztémás vagy nyálkahártyatünetek társulnak (lásd 4.8 pont).

### Haemophiliás betegek.

Proteázgátlókkal (PI-K) kezelt A és B típusú haemophiliás betegekben a vérzékenység fokozódását figyelték meg, beleértve spontán bőrhaematómák és haemarthrosisok jelentkezését. Egyes betegeknek VIII-as faktort kellett adni. A közölt esetek több mint felében a proteázgátló kezelést folytatták, vagy a megszakított kezelést újraindították. Oki összefüggés feltételeznek, bár a hatásmechanizmus még nem ismert. A haemophiliás betegekkel közölni kell, hogy fennáll a fokozott vérzés veszélye.

## Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

## Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (combination antiretroviral therapy, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista patogénekkal szemben gyulladáshoz vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis carinii* okozta pneumonia. Bármilyen gyulladáshoz vezető tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását szintén jelentették immunreaktiváció esetén, azonban a jelentések szerint a kialakulás időpontja változó, és akár több hónappal a kezelés megkezdése után is előfordulhatnak.

## Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (CART) részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget érzelnek.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

**Fozamprenavir és ritonavir együttes alkalmazása esetén a ritonavir metabolikus gyógyszerkölsönhatási profilja lehet a meghatározó, mivel a ritonavir az erősebb CYP3A4 inhibitor, ezért a ritonavir teljes alkalmazási előírását át kell tekinteni, mielőtt elkezdik a Telzir vagy ritonavir-kezelést. A ritonavir gátolja a CYP2D6 enzimet is, de kisebb mértékben, mint a CYP3A4-et. A ritonavir a CYP3A4, a CYP1A2, a CYP2C9, valamint a glukuronozil-transzferáz induktora.**

Továbbá, mind a fozamprenavir és aktív metabolitja, az amprenavir, mind a ritonavir elsősorban a májban a CYP3A4 enzimén metabolizálódik. Ezért azok a gyógyszerek, amelyek szintén itt metabolizálódnak vagy amelyek módosítják a CYP3A4 aktivitását, megváltoztathatják az amprenavir és a ritonavir farmakokinetikáját. Ugyanígy a fozamprenavir adása ritonavirrel, módosíthatja olyan egyéb gyógyszerek farmakokinetikáját, amelyek ugyanilyen módon metabolizálódnak.

Interakciós vizsgálatokat csak felnőtteken végeztek.

Ha másképp nincs jelezve, az alábbi vizsgálatokat a fozamprenavir/ritonavir ajánlott adagolásával végezték el (vagyis 700/100 mg naponta kétszer), és a kölsönhatásokat steady-state állapotban vizsgálták, amikor a gyógyszereket 10-21 napig alkalmazták.



Gyógyszerek terápiás terület szerint	Kölcsönhatás A változás mértani átlaga (%) (Lehetséges mechanizmus)	Együttes alkalmazásra vonatkozó javaslat
<b>ANTIRETROVIRÁLIS GYÓGYSZEREK</b> <i>Nem nukleozid reverz. transzkriptáz. gátlók:</i>		
<b>Efavirenz</b> 600 mg naponta egyszer	Nem észleltek klinikailag jelentős interakciót.	Adagmódosítás nem szükséges.
<b>Nevirapin</b> 200 mg naponta kétszer	Nem észleltek klinikailag jelentős interakciót.	Adagmódosítás nem szükséges.
<b>Etravirin</b>  (8 betegen végzett vizsgálat)	Amprenavir AUC ↑ 69% Amprenavir C <sub>min</sub> ↑ 77% Amprenavir C <sub>max</sub> ↑ 62%  Etravirin AUC ↔ <sup>a</sup> Etravirin C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> Etravirin C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup>  <sup>a</sup> Összehasonlítás történelmi kontrollok alapján.	A Telzir adagjának csökkentésére lehet szükség (belsőleges oldat alkalmazásával).
<i>Nukleozid/nukleotid reverz. transzkriptáz. gátlók:</i>		
<b>Abakavir</b> <b>Lamivudin</b> <b>Zidovudin</b>  Amprenavirral végzett vizsgálat.  Nem végeztek FPV/RTV interakciós vizsgálatokat.	Nem várható klinikailag jelentős interakció.	Adagmódosítás nem szükséges.
<b>Didanozin rágótabletta</b>  Nem végeztek interakciós vizsgálatokat.	Nem várható klinikailag jelentős interakció.	Adagszétválasztás vagy adagmódosítás nem szükséges (lásd Antacidok).
<b>Didanozin gyomorsav-rezisztens kapszula</b>  Nem végeztek interakciós vizsgálatokat.	Nem várható klinikailag jelentős interakció.	Adagmódosítás nem szükséges.
<b>Tenofovir-dizoproxil</b> 245 mg naponta egyszer	Nem észleltek klinikailag jelentős interakciót.	Adagmódosítás nem szükséges.

*Proteázgátlók:*

A jelenleg érvényes terápiás ajánlás szerint kettős terápia proteáz inhibitorokkal nem javasolt.

<b>Lopinavir/ritonavir</b> 400 mg/100 mg naponta kétszer	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: $C_{min}$ ↔* * napi kétszeri 400 mg/100 mg lopinavir/ritonavirral összehasonlítva	Egyidejű alkalmazásuk nem ajánlott.
<b>Lopinavir/ritonavir</b> 533 mg/133 mg naponta kétszer  (Telzir 1400 mg naponta kétszer)	Amprenavir: $C_{max}$ ↓ 13%* Amprenavir: AUC ↓ 26%* Amprenavir: $C_{min}$ ↓ 42%* * napi kétszeri 700 mg/100 mg fozamprenavir/ritonavirral összehasonlítva  (Vegyes CYP3A4 indukció/gátlás, Pgp indukció)	
<b>Indinavir Szakvinavir</b>  Nem végeztek interakciós vizsgálatokat.		Dózisajánlás nem adható.
<b>Atazanavir</b>  300 mg naponta egyszer	Atazanavir: $C_{max}$ ↓ 24%* Atazanavir: AUC ↓ 22%* Atazanavir: $C_{min}$ ↔* *napi egyszeri 300 mg/100 mg atazanavir/ ritonavirral összehasonlítva  Amprenavir: $C_{max}$ ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: $C_{min}$ ↔	Adagmódosítás nem szükséges.

<i>Integrásgátlók</i>		
<p><b>Raltegravir</b></p> <p>400 mg naponta kétszer</p>	<p><u>Éhomi állapotban</u></p> <p>Amprenavir:  <math>C_{max}</math> ↓ 14% (-36%; +15%)  AUC ↓ 16% (-36%; +8%)  <math>C_{min}</math> ↓ 19% (-42%; +13%)</p> <p>Raltegravir:  <math>C_{max}</math> ↓ 51% (-75%; -3%)  AUC ↓ 55% (-76%; -16%)  <math>C_{min}</math> ↓ 36 % (-57%; -3%)</p> <p><u>Étkezés után</u></p> <p>Amprenavir:  <math>C_{max}</math> ↓ 25% (-41%; -4%)  AUC ↓ 25% (-42%; -3%)  <math>C_{min}</math> ↓ 33% (-50%; -10%)</p> <p>Raltegravir:  <math>C_{max}</math> ↓ 56% (-70%; -34%)  AUC ↓ 54% (-66%; -37%)  <math>C_{min}</math> ↓ 54 % (-74%; -18%)</p>	<p>Egyidejű alkalmazásuk nem ajánlott. Az amprenavirnál és raltegravirnál egyaránt (különösen jóllakott állapotban) megfigyelt, jelentősen csökkent expozíció és <math>C_{min}</math>-érték következménye a betegeknek a virológiai válasz elmaradása lehet.</p>
<p><b>Dolutegravir</b></p> <p>50 mg naponta egyszer</p>	<p><u>Dolutegravir</u></p> <p><math>C_{max}</math> ↓ 24%  AUC ↓ 35%  <math>C_{\tau}</math> ↓ 49%</p> <p>Amprenavir: <math>C_{max}</math> ↔  Amprenavir: AUC ↔  Amprenavir: <math>C_{min}</math> ↔</p>	<p>A klinikai adatokban megfigyelt expozíció-válasz kapcsolat alapján nem javasolt a fozamprenavir, illetve a dolutegravir adagjának módosítása. Óvatosság szükséges és szoros monitorozás ajánlott, ha e kombinációt integrásgátlókkal szemben rezisztens betegeknek adják.</p>

<i>CCR5-receptor antagonisták</i>		
<b>Maravirok</b> 300 mg naponta kétszer	Maravirok: AUC <sub>12</sub> ↑ 2,49 Maravirok: C <sub>max</sub> ↑ 1,52 Maravirok: C <sub>12</sub> ↑ 4,74  Amprenavir: AUC <sub>12</sub> ↓ 0,65 Amprenavir: C <sub>max</sub> ↓ 0,66 Amprenavir: C <sub>12</sub> ↓ 0,64  Ritonavir: AUC <sub>12</sub> ↓ 0,66 Ritonavir: C <sub>max</sub> ↓ 0,61 Ritonavir: C <sub>12</sub> ↓ 0,86	Egyidejű alkalmazásuk nem ajánlott. Az amprenavir C <sub>min</sub> -értékében jelentős csökkenést figyeltek meg, amelynek következménye a betegeknél a virológiai válasz elmaradása lehet.
<i>Hepatitis C vírus-ellenes gyógyszerek</i>		
<b>Szimeprevir</b> <b>Daklatazvir</b>	Nem vizsgálták. Az egyéb HIV proteázgátlókkal és szimeprevirrel vagy daklatazvirral végzett vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy a fozamprenavir/ritonavirral történő egyidejű alkalmazása valószínűleg a szimeprevir vagy daklatazvir plazma expozíciójának növekedéséhez vezet, a CYP3A4 enzim gátlása miatt.	Nem ajánlott.
<b>Paritaprevir</b> <b>(kombinációs készítményben ritonavirral és ombitaszvirral, valamint együtt alkalmazva daszabuvirral)</b>	Nem vizsgálták. Az egyéb HIV proteázgátlókkal és paritaprevir/ritonavir/ombitaszvirral +/- daszabuvirral végzett vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy a fozamprenavir/ritonavir és paritaprevir/ritonavir/ombitaszvir +/- daszabuvir egyidejű alkalmazása valószínűleg a paritaprevir plazma expozíciójának növekedéséhez vezet, a CYP3A4 enzim gátlása és a magasabb ritonavir dózis miatt.	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
<b>ANTIARRHYTHMIÁS SZEREK</b>		
<b>Amiodaron</b> <b>Bepriidil</b> <b>Kinidin</b> <b>Flekainid</b> <b>Propafenon</b>	Amiodaron: ↑ várható Bepriidil: ↑ várható Kinidin: ↑ várható  (CYP indukció FPV/RTV-vel)  Flekainid: ↑ várható Propafenon: ↑ várható  (CYP2D6 gátlás RTV-vel)	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Súlyos és/vagy életet veszélyeztető reakciók lehetségesek, pl. szívritmuszavarok.

<b>ERGOT-SZÁRMAZÉKOK</b>		
<b>Dihidroergotamin Ergotamin Ergonovin Metilergonovin</b>	Dihidroergotamin: ↑ várható Ergonovin: ↑ várható Ergotamin: ↑ várható Metilergonovin: ↑ várható  (CYP3A4 gátlás FPV/RTV-vel)	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Súlyos és/vagy életveszélyes reakciók lehetségesek, pl. akut ergot toxicitás, amit perifériás vasospasmus és a végtagok és más szövetek ischaemiája jellemez.
<b>GASTROINTESTINALIS MOTILITÁSRA HATÓ SZEREK</b>		
<b>Ciszaprid</b>	Ciszaprid: ↑ várható  (CYP3A4 gátlás FPV/RTV-vel)	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Súlyos és/vagy életveszélyes reakciók lehetségesek, pl. szívritmuszavarok.
<b>ANTIHIKTAMINOK (HIKTAMIN H1 RECEPTOR ANTAGONISTÁK)</b>		
<b>Asztemizol Terfenadin</b>	Asztemizol: ↑ várható Terfenadin: ↑ várható  (CYP3A4 gátlás FPV/RTV-vel)	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Súlyos és/vagy életveszélyes reakciók lehetségesek, pl. szívritmuszavarok.
<b>NEUROLEPTIKUMOK</b>		
<b>Pimozid</b>	Pimozid: ↑ várható  (CYP3A4 gátlás FPV/RTV-vel)	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Súlyos és/vagy életveszélyes reakciók lehetségesek, pl. szívritmuszavarok.
<b>ANTIPSZICHOTIKUMOK</b>		
<b>Kvetiapin</b>	A Telzir CYP3A gátló hatásának következtében a kvetiapin-koncentráció várhatóan megnő.	A Telzir és kvetiapin egyidejű alkalmazása ellenjavallt, mivel megnövelheti a kvetiapinnal összefüggő toxicitást. A megnövekedett kvetiapin-plazmakoncentráció kómát idézhet elő.
<b>Lurazidon</b>  Nem végeztek FPV/RTV interakciós vizsgálatokat.	Lurazodin: ↑ várható (CYP3A4 gátlás)	A fozamprenavir/ritonavir és lurazidon egyidejű alkalmazása ellenjavallt, a lurazidonhoz köthető lehetséges súlyos és/vagy életveszélyes reakciók miatt (lásd 4.3 pont).
<b>FERTŐZÉS</b>		
<i>Antibakteriális szerek:</i>		
<b>Klaritromicin</b>  Amprenavirral végzett vizsgálat.  Nem végeztek FPV/RTV interakciós vizsgálatokat.	Klaritromicin: közepes ↑ várható  (CYP3A4 gátlás)	Alkalmazása során óvatosság szükséges.

<b>Eritromicin</b> Nem végeztek interakciós vizsgálatokat.	Eritromicin: ↑ várható (CYP3A4 gátlás FPV/RTV-vel)	Alkalmazása során óvatosság szükséges.
<i>Antimycobacterialis szerek:</i>		
<b>Rifabutin</b> 150 mg másnaponként	Rifabutin: $C_{max}$ ↓ 14%* Rifabutin: AUC(0-48) ↔*  25-O-dezacetilrifabutin: $C_{max}$ ↑ 6-szoros* 25-O-dezacetilrifabutin: AUC(0-48) ↑ 11-szeres* *napi egyszeri 300 mg rifabutinnal összehasonlítva  Amprenavir-kitettség változatlan a történelmi kontrollokkal összehasonlítva  (Vegyes CYP3A4 indukció/gátlás)	A 25-O-dezacetilrifabutin (aktív metabolit) emelkedése potenciálisan a rifabutinnal összefüggő mellékhatások, nevezetesen az uveitis, számának növekedéséhez vezethet.  A standard rifabutin adag 75%-os (vagyis másnaponként 150 mg-ra történő) csökkentése ajánlott. További dóziscsökkentésre is szükség lehet (lásd 4.4 pont).
<b>Rifampicin</b> 600 mg naponta egyszer  (Amprenavir ritonavir nélkül)  Nem végeztek FPV/RTV interakciós vizsgálatokat.	Amprenavir: AUC ↓ 82%  Jelentős ↓ APV várható  (CYP3A4 indukció rifampicinnel)	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont).  Az amprenavir AUC-érték csökkenésének következménye a virológiai válasz elmaradása és rezisztencia kialakulása lehet. Amikor az expozíció csökkenését a ritonavirrel adott egyéb proteázgátlók adagjának emelésével próbálták kivédeni, a májreakciók gyakoriságának növekedését észlelték.
<i>Gombaellenes szerek:</i>		
<b>Ketokonazol</b> 200 mg naponta egyszer 4 napig	Ketokonazol: $C_{max}$ ↑ 25% Ketokonazol: AUC ↑ 2,69-szeres.  Amprenavir: $C_{max}$ ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: $C_{min}$ ↔	Nagy (>200 mg/nap) ketokonazol vagy itrakonazol dózisok alkalmazása nem ajánlott.
<b>Itrakonazol</b> Nem végeztek interakciós vizsgálatokat.	Itrakonazol: ↑ várható (CYP3A4 gátlás FPV/RTV-vel)	

<b>ANTACIDOK, HISZTAMIN H<sub>2</sub> RECEPTOR ANTAGONISTÁK ÉS PROTON-PUMPA GÁTLÓK</b>		
<p><b>Egyetlen 30 ml antacid szuszpenzió adag (megfelel 3,6 g alumínium-hidroxidnak és 1,8 g magnézium-hidroxidnak)</b></p> <p>(Telzir egyetlen 1400 mg adag)</p> <p><b>Ranitidin</b> Egyetlen 300 mg adag</p> <p>(Telzir egyetlen 1400 mg adag)</p> <p><b>Ezomeprazol</b> 20 mg naponta egyszer</p>	<p>Amprenavir: C<sub>max</sub> ↓ 35%</p> <p>Amprenavir: AUC ↓ 18%</p> <p>Amprenavir: C<sub>min</sub> (C<sub>12óra</sub>) ↔</p> <p>Amprenavir: C<sub>max</sub> ↓ 51%</p> <p>Amprenavir: AUC ↓ 30%</p> <p>Amprenavir: C<sub>min</sub> (C<sub>12óra</sub>) ↔</p> <p>Amprenavir C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Amprenavir AUC ↔</p> <p>Amprenavir C<sub>min</sub> (C<sub>12óra</sub>) ↔</p> <p>(Gyomorsav pH emelkedés)</p>	<p>Antacidokkal, proton-pumpa gátlókkal vagy hisztamin H<sub>2</sub> receptor antagonistákkal történő együttadás esetén adagmódosítás nem szükséges.</p>
<b>ANTI-KONVULZÍV SZEREK</b>		
<p><b>Fenitoin</b> 300 mg naponta egyszer</p>	<p>Fenitoin: C<sub>max</sub> ↓ 20%</p> <p>Fenitoin: AUC ↓ 22%</p> <p>Fenitoin: C<sub>min</sub> ↓ 29%</p> <p>(Mérsékelt CYP3A4 indukció FPV/RTV-vel)</p> <p>Amprenavir: C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Amprenavir: AUC ↑ 20%</p> <p>Amprenavir: C<sub>min</sub> ↑ 19%</p>	<p>Ajánlatos a fenitoin plazmakoncentrációjának monitorozása, és a fenitoin adagjának megfelelő emelése.</p>
<p><b>Fenobarbitál</b> <b>Karbamazepin</b></p> <p>Nem végeztek interakciós vizsgálatokat.</p>	<p>Amprenavir: ↓ várható</p> <p>(Enyhe CYP3A4 indukció)</p>	<p>Alkalmazása során óvatosság szükséges (lásd 4.4 pont).</p>
<p><b>Lidokain</b> (szisztémásan adva)</p> <p>Nem végeztek interakciós vizsgálatokat.</p>	<p>Lidokain: ↑ várható</p> <p>(CYP3A4 gátlás FPV/RTV-vel)</p>	<p>Egyidejű alkalmazásuk nem ajánlott. Ez súlyos mellékhatásokat okozhat (lásd 4.4 pont).</p>
<p><b>Halofantrin</b></p> <p>Nem végeztek interakciós vizsgálatokat.</p>	<p>Halofantrin: ↑ várható</p> <p>(CYP3A4 gátlás FPV/RTV-vel)</p>	<p>Egyidejű alkalmazásuk nem ajánlott. Ez súlyos mellékhatásokat okozhat (lásd 4.4 pont).</p>

<b>PDE5-INHIBITOROK</b>		
<p><b>Szildenafil</b> <b>Vardenafil</b> <b>Tadalafil</b></p> <p>Nem végeztek interakciós vizsgálatokat.</p>	<p>PDE5 inhibitorok: ↑ várható (CYP3A4 gátlás FPV/RTV-vel)</p>	<p>Egyidejű alkalmazásuk nem ajánlott. A PDE5-inhibitorokkal összefüggő mellékhatások, köztük a hypotonia, látászavarok és priapismus, gyakorisága növekedhet (lásd a PDE5-inhibitorok alkalmazási előírását). PDE5-inhibitorok és Telzir/ritonavir együtt történő alkalmazása esetén a betegeket figyelmeztetni kell ezekre a lehetséges mellékhatásokra (lásd 4.4 pont). Figyelembe kell venni, hogy a kis dózisu ritonavirrel adott Telzir együttadása a pulmonális arteriális hipertonia kezelésére alkalmazott szildenafilnal ellenjavallt (lásd 4.3 pont).</p>
<b>INHALÁCIÓS/NASALIS SZTEROIDOK</b>		
<p><b>Flutikazon-propionát</b> 50 µg intranasalisan naponta 4-szer 7 napig  (Ritonavir 100 mg kapszula naponta kétszer 7 napig)</p>	<p>Flutikazon-propionát: ↑  Intrinsic kortizol-szintek: ↓ 86%.  A magas szisztémás flutikazon expozíció hatása a ritonavir plazmaszintekre nem ismert.  Nagyobb hatás várható a flutikazon-propionát belélegzésekor.  (CYP3A4 gátlás FPV/RTV-vel)</p>	<p>Egyidejű alkalmazásuk nem ajánlott, kivéve ha a kezelésből származó előny meghaladja a szisztémás kortikoszteroid-hatás kockázatát (lásd 4.4 pont). Mérlegelni kell a glükokortikoid adagjának csökkentését a lokális és a szisztémás hatások fokozott ellenőrzése mellett, vagy az áttérést egy olyan glükokortikoidra, amely nem a CYP3A4 szubsztrátja (pl. beklometazon). A glükokortikoidok megvonásakor az adagok fokozatos csökkentésére lehet szükség, amit hosszabb idő alatt kell elvégezni (lásd 4.4 pont).</p>
<b>ALFA-1-ADRENORECEPTOR ANTAGONISTÁK</b>		
<p>Alfuzozin</p>	<p>Az alfuzozin koncentrációja megemelkedhet, ami hypotoniát okozhat. A kölcsönhatás mechanizmusa: a fozamprenavir/ritonavir gátolja a CYP3A4-et .</p>	<p>A TELZIR/ritonavir együttadása alfuzozinnal ellenjavallt (lásd 4.3 pont).</p>



<b>GYÓGYNÖVÉNY KÉSZÍTMÉNYEK</b>		
<b>Orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>)</b>	Amprenavir ↓ várható  (CYP3A4 indukció FPV/RTV-vel)	Orbáncfüvet tartalmazó gyógynövénykészítményeket nem szabad Telzir-rel együtt adni (lásd 4.3 pont). Ha a beteg már szedi az orbáncfüvet, az amprenavir-, a ritonavir-, és a HIV RNS-szintet ellenőrizni kell, és le kell állítani az orbáncfű szedését. Az orbáncfű szedésének abbahagyása után az amprenavir- és a ritonavir-szintek emelkedhetnek. Az indukciós hatás az orbáncfű-kezelés abbahagyása után legalább 2 hétig tart.
<b>HMG-COA REDUKTÁZ INHIBITOROK</b>		
<b>Lovasztatin Szimvasztatin</b>  Nem végeztek interakciós vizsgálatokat.	Lovasztatin: ↑ várható  Szimvasztatin: ↑ várható  (CYP3A4 gátlás FPV/RTV-vel)	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont).  A HMG-CoA reduktáz gátlók megemelkedett koncentrációban myopathiát, így rhabdomyolysist okozhatnak.  A pravasztatin és a fluvasztatin ajánlott, mivel ezek metabolizmusa nem függ a CYP3A4 enzimtől, és nem várható kölcsönhatásuk proteázgátlókkal.
<b>Atorvasztatin</b> 10 mg naponta egyszer 4 napig	Atorvasztatin: $C_{max}$ ↑ 184% Atorvasztatin: AUC ↑ 153% Atorvasztatin: $C_{min}$ ↑ 73%  Amprenavir: $C_{max}$ ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: $C_{min}$ ↔  (CYP3A4 gátlás FPV/RTV-vel)	Az atorvasztatin adagja nem lehet nagyobb napi 20 mg-nál, az atorvasztatin toxicitás gondos monitorozása mellett.
<b>IMMUNSZUPPRESSZÍV SZEREK</b>		
<b>Ciklosporin Rapamicin Takrolimusz</b>  Nem végeztek interakciós vizsgálatokat.	Ciklosporin: ↑ várható Rapamicin: ↑ várható Takrolimusz: ↑ várható  (CYP3A4 gátlás FPV/RTV-vel)	Az immunszuppresszív szerek terápiás koncentrációinak gyakori monitorozása ajánlott, amíg a szintek stabilizálódnak (lásd 4.4 pont).

<b>BENZODIAZEPINEK</b>		
<b>Midazolám</b>  Nem végeztek interakciós vizsgálatokat.	Midazolám: ↑ várható (3-4-szeres a parenterális midazolám esetén)  Más proteázgátlókra vonatkozó adatok alapján várható, hogy a midazolám plazmakoncentrációja szájon át történő alkalmazás esetén lényegesen magasabb.  (CYP3A4 gátlás FPV/RTV-vel)	Telzir/ritonavir nem adható együtt <i>per os</i> adott midazolámmal (lásd 4.3 pont), míg Telzir/ritonavir és parenterális midazolám egyidejű alkalmazása esetén óvatosság szükséges.  Ha a Telzir/ritonavirt parenterális midazolámmal egyidejűleg alkalmazzák, ezt intenzív osztályon vagy hasonló körülmények között kell végezni, ahol légzésdepresszió és/vagy elhúzódó sedatio esetén a beteg gondos klinikai megfigyelése és megfelelő orvosi ellátása biztosítható. Mérlegelni kell a midazolám adagjának módosítását, különösen, ha nem csak egyetlen midazolám dózist alkalmaznak.
<b>TRICIKLUSOS ANTIDEPRESSZÁNSOK</b>		
<b>Dezipramin</b> <b>Nortriptilin</b>  Nem végeztek interakciós vizsgálatokat.	Triciklusos antidepresszáns: ↑ várható  (Enyhe RTV okozta CYP2D6 gátlás)	A triciklusos antidepresszánsok terápiás és mellékhatásainak gondos monitorozása ajánlott (lásd 4.4 pont).
<b>OPIOIDOK</b>		
<b>Metadon</b> ≤200 mg naponta egyszer	(R-) metadon: $C_{max}$ ↓ 21% (R-) metadon: AUC ↓ 18%  (CYP indukció FPV/RTV-vel)	Az (R-) metadon (aktív enantiomer) csökkenésének feltételezhetően nincs klinikai jelentősége. A betegeknél elővigyázatosságból figyelni kell az elvonási tünetekre.
<b>ORALIS ANTIKOAGULÁNSOK</b>		
<b>Warfarin</b> <b>Egyéb orális antikoagulánsok</b>  Nem végeztek interakciós vizsgálatokat.	Az antitrombotikus hatás ↓ vagy ↑ lehetséges.  (CYP indukció és vagy inhibíció FPV/RTV-vel)	Az International Normalised Ratio fokozott monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont).

<b>ORALIS FOGAMZÁSGÁTLÓK</b>		
<p><b>Etinilösztradiol</b> <b>0,035 mg/noretiszteron</b> <b>0,5 mg naponta egyszer</b></p>	<p>Etinilösztradiol: <math>C_{max}</math> ↓ 28% Etinilösztradiol: AUC ↓ 37%</p> <p>Noretiszteron: <math>C_{max}</math> ↓ 38% Noretiszteron: AUC ↓ 34% Noretiszteron e: <math>C_{min}</math> ↓ 26</p> <p>(CYP indukció FPV/RTV-vel)</p> <p>Amprenavir: <math>C_{max}</math> ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: <math>C_{min}</math> ↔* * történelmi adatokkal összehasonlítva</p> <p>Ritonavir: <math>C_{max}</math> ↑ 63%* Ritonavir: AUC ↑ 45%* * történelmi adatokkal összehasonlítva</p> <p>A máj-transzaminázértékek klinikailag jelentős emelkedése fordult elő néhány személynél.</p>	<p>Fogamzóképes nőknek más, nem hormonális fogamzásgátló módszerek alkalmazása ajánlott (lásd 4.4 pont).</p>
<b>SZELEKTÍV SZEROTONIN REUPTAKE INHIBITOROK (SSRI-K)</b>		
<p><b>Paroxetin</b></p> <p>20 mg naponta egyszer</p>	<p>Paroxetin: <math>C_{max}</math> ↓ 51% Paroxetin: AUC ↓ 55%</p> <p>Amprenavir: <math>C_{max}</math> ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: <math>C_{min}</math> ↔* * történelmi adatokkal összehasonlítva</p> <p>Mechanizmusa nem ismert.</p>	<p>A paroxetin dózisének a beállítását ajánlott az antidepresszív válasz klinikai értékelése alapján végezni. Azoknál a betegeknél, akiknél a paroxetin adagját már beállították, és elkezdik a Telzir- és ritonavir-kezelést, ellenőrizni kell az antidepresszív választ.</p>
<b>A CYP3A ÁLTAL METABOLIZÁLT DAGANATELLENES SZEREK</b>		
<p>Példák a daganatellenes szerekre: <b>dazatinib</b> <b>nilotinib</b> <b>ibrutinib</b> <b>vinblasztin</b> <b>everolimusz</b></p> <p>20 mg naponta egyszer</p>	<p>dazatinib: ↑ várható nilotinib: ↑ várható ibrutinib: ↑ várható vinblasztin: ↑ várható everolimusz: ↑ várható (CYP3A4 gátlás)</p>	<p>A CYP3A által metabolizált daganatellenes szerek és a fozamprenavir/ritonavir egyidejű alkalmazása esetén ezen daganatellenes szerek koncentrációja megnőhet, potenciálisan megnövelve az ezen gyógyszerekhez általában köthető mellékhatások előfordulásának kockázatát. A CYP3A által metabolizált daganatellenes szerek egyidejű alkalmazása esetén kérjük figyelembe venni a vonatkozó gyógyszerek alkalmazási előírását.</p>

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Terhesség

Általános szabályként, amikor terhes nők HIV-fertőzésének kezelése, és ezzel együtt a HIV fertőzés az újszülöttre való vertikális transzmissziója kockázatának csökkentésére antiretrovirális gyógyszerek alkalmazásáról kell dönteni, figyelembe kell venni az állatkísérletekből származó adatokat (lásd 5.3 pont), és a terhes nőkkel kapcsolatos klinikai tapasztalatokat is.

A fozamprenavir terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű klinikai információ áll rendelkezésre (kevesebb mint 300 terhességi kimenetel). Embereknél kimutatták az amprenavir átjutását a placentán.

Állatkísérletekben a Telzir-rel kezelt betegek terápiás expozíciójánál alacsonyabb amprenavir szisztémás plazmaszintek (AUC) esetében némi egyedfejlődési toxicitás megfigyelhető volt (lásd 5.3 pont). Tekintettel a reprodukciós toxicitási vizsgálatokban elért alacsony expozícióra, a Telzir egyedfejlődésre gyakorolt potenciális toxicitását még nem derítették fel teljesen.

Terhesség alatt a Telzir csak abban az esetben alkalmazható, ha a várható előnyök ellensúlyozzák a magzat várható veszélyeztetését.

### Szoptatás

Patkányok tejében találtak amprenavir-származékot, de az nem ismeretes, hogy az amprenavir kiválasztódik-e az anyatejbe. A pre-és postnatalisan amprenavir és fozamprenavir hatásnak kitett patkánykölykökön egyedfejlődési toxicitás jelentkezett (lásd 5.3 pont).

A HIV-fertőzés átterjedésének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők semmilyen körülmények között ne szoptassák csecsemőjüket.

### Termékenység

Nem állnak rendelkezésre adatok a fozamprenavir termékenységre gyakorolt hatásáról. Patkányoknál a fozamprenavir nem gyakorolt jelentős hatást a termékenységre vagy a reprodukciós teljesítményre (lásd 5.3 pont).

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Nem végeztek vizsgálatokat a ritonavirrel kombinációban adott Telzir-nek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásaival kapcsolatban. A Telzir mellékhatásprofilját figyelembe kell venni a beteg gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeinek mérlegelésekor (lásd 4.8 pont).

## **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

Meg kell jegyezni, hogy a Telzir belsőleges szuszpenzióval nem végeztek klinikai vizsgálatokat felnőtteken, és az e fejezetben leírt mellékhatásprofil a Telzir filmtablettával felnőtteknél szerzett tapasztalatokon alapszik.

### A biztonságossági profil összefoglalása

A mellékhatásprofil azonos volt az összes érintett, felnőtteken végzett vizsgálatban: az antiretrovirális kezelésben még nem részesült betegeknél (APV30002, ESS10732) és a proteázgátló kezelésben már részesült (napi kétszeri adagolás, APV30003) betegeknél. Ennek alapját annak az összesen 864 betegnek a biztonságossági adatai képezik, akik ebben a három vizsgálatban fozamprenavir/ritonavirt kaptak.

A fozamprenavir/ritonavir kombinációval kapcsolatban leggyakrabban (a kezelt felnőtt betegek >5%-ánál) jelentett mellékhatások a gasztrointesztinális hatások (hányinger, hasmenés, hasi fájdalom és hányás) és fejfájás voltak. A fozamprenavir/ritonavir kombinációs terápiával összefüggésbe hozható mellékhatások többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt, korán jelentkezett és ritkán korlátozta a kezelést. Súlyosabb mellékhatásokról, úgymint súlyos bőrkiütésekről és a máj transzaminázok szintjének emelkedéséről, is beszámoltak (vö. az Egyes, kiválasztott mellékhatások leírása c. résszel).

### **A mellékhatások összefoglalása táblázat formájában**

A mellékhatások a MedDRA szervrendszer szerinti osztályozása és az abszolút gyakoriság szerint vannak felsorolva. A gyakoriság meghatározása: nagyon gyakori (>1/10), gyakori (>1/100 – <1/10), nem gyakori ( $\geq 1/1000$  – <1/100), ritka ( $\geq 1/10\ 000$  – <1/1000) vagy nagyon ritka (<1/10 000) vagy nem ismert.

Az alábbi mellékhatások gyakorisági kategóriái a klinikai vizsgálatokon és a posztmarketing tapasztalatokon alapulnak.

Az alábbi mellékhatások többségét három, felnőtteken végzett nagy klinikai vizsgálat során jelentették, amelyekben a nemkívánatos hatások legalább közepes súlyosságúak voltak (2. fokozat vagy afelé), legalább a betegek 1%-ánál előfordultak, és a vizsgálók a vizsgálati gyógyszerekkel összefüggésbe hozhatónak jelentették.

Szervrendszer	Nemkívánatos hatás	Gyakoriság
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	Fejfájás, szédülés, orális paraesthesia	Gyakori
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	Hasmenés	Nagyon gyakori
	Laza széklet, hányinger, hányás, hasi fájdalom	Gyakori
<i>A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei és tünetei</i>	Stevens–Johnson-szindróma	Ritka
	Angio-oedema	Nem gyakori
	Bőrkiütés (lásd alább „Bőrkiütés/bőrreakciók”)	Gyakori
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	Fáradtság	Gyakori
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>	Emelkedett szérumszint koleszterinszint	Nagyon gyakori
	Emelkedett szérumszint triglicerid-szint	Gyakori
	Emelkedett	Gyakori

	alanin-aminotranszferáz-szint	
	Emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint	Gyakori
	Emelkedett lipázszint	Gyakori

### **Egyes, kiválasztott mellékhatások leírása**

**Bőrkiütés/bőrreakciók:** A kezelés alatt előfordulhatnak erythemás vagy maculopapulosus bőr eruptiók, viszketéssel vagy anélkül. A kiütés általában spontán megszűnik anélkül, hogy szükséges lenne a fozamprenavir- vagy ritonavir-kezelést leállítani.

Bőrreakciók súlyos vagy életveszélyes esetei, köztük Stevens–Johnson-szindróma, ritkán fordulnak elő. A ritonavirrel kombinált fozamprenavir kezelést feltétlenül le kell állítani, ha súlyos kiütés jelentkezik, vagy ha a közepes súlyosságú kiütéshez szisztémás vagy nyálkahártya tünetek társulnak (lásd 4.4 pont).

**Klinikai kémiai rendellenességek:** A ritonavirrel adott fozamprenavirral esetleg összefüggésbe hozható, a felnőtt betegek 1%-ánál vagy gyakrabban észlelt klinikai kémiai rendellenességek (3. és 4. fokozat) közé tartoznak: emelkedett GPT/ALT (*gyakori*), GOT/AST (*gyakori*), szérum lipáz (*gyakori*) és trigliceridek (*gyakori*).

**Anyagcsere-paraméterek:** Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

**Rhabdomyolysis:** Proteázgátlókkal, elsősorban a nukleozid-analógokkal kapcsolatosan, emelkedett CPK, myalgia, myositis és ritkán rhabdomyolysis fordult elő.

**Immunreaktivációs szindróma:** Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunist fertőzésekkel szemben gyulladáso reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását szintén jelentették immunreaktiváció esetén, azonban a jelentések szerint a kialakulás időpontja változó, és ezek az események akár több hónappal a kezelés megkezdése után is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

**Osteonecrosis:** Osteonecrosisos esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (CART) részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

### **Gyermekek/egyéb populációk**

**Gyermekek és serdülők:** A gyermekekre és serdülőkre vonatkozó mellékhatásprofil alapjául két vizsgálat (24 hetes adatok az APV29005-ből és 168 hetes adatok az APV20003- ból [végső adatok]) összesített biztonságossági adatai szolgálnak, amelyekben 158, HIV-1 fertőzésben szenvedő, 2-18 éves korú egyén kapott fozamprenavirt ritonavirral, nukleozid-reverz-transzkriptáz-inhibitor háttérkezelés mellett (az egyes korcsoportok adagolási rendjére vonatkozó információt lásd az 5.1 pontban). A kezelték 79%-ánál az expozíció meghaladta a 48 hetet.

A biztonságossági profil ennél a 158 gyermeknél és serdülőnél összességében hasonló volt ahhoz, amit a felnőtt populációban megfigyeltek. A gyermekkorú betegeknél gyakrabban fordult elő hányás. A gyógyszerrel összefüggő mellékhatások gyakoribbak voltak az APV20003 vizsgálatban (57%), amelyben naponta egyszer adták a fozamprenavir/ritonavirt, mint az APV29005 vizsgálatban (33%), amelyben naponta kétszer adták a fozamprenavir/ritonavirt.

Az APV29005, illetve az APV20002 vizsgálat 48 hetes adatainak elemzése során nem azonosítottak új biztonságossági problémát. Ebben az elemzésben 54, 4 hetes – < 2 éves korú beteg kapott naponta

kétszer fozamprenavir/ritonavir kombinációt nukleozid reverz-transzkriptázgátló háttérkezeléssel együtt, míg 5 beteg csak egyszeri fozamprenavir adagokat kapott ritonavirral vagy ritonavir nélkül.

**Haemophiliás betegek:** Antiretrovirális proteázgátlókat kapó haemophiliás betegeknek fokozódó spontán vérzésekről számoltak be (lásd 4.4 pont).

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

### **4.9 Túladagolás**

A Telzir-nek nincs ismert antidotuma. Nem ismeretes, hogy az amprenavir eltávolítható-e peritoneális dialízissel vagy hemodialízissel. Túladagolás esetén a beteget meg kell figyelni a toxicitás jelei szempontjából (lásd 4.8 pont), és szükség esetén standard szupportív kezelést kell alkalmazni.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek, proteáz-inhibitor; ATC kód: J05A E07

#### Hatásmechanizmus

A fozamprenavirral kapcsolatban megfigyelt *in vitro* antivirális aktivitás a nyomokban jelenlévő amprenavirnak köszönhető. Az amprenavir a HIV-1 proteáz kompetitív inhibitora. Az amprenavir a HIV-1 proteáz aktív helyéhez kötődik, és ezáltal megakadályozza a vírusokban a gag és gag-pol poliprotein prekursorok képződését, miáltal éretlen, nem fertőző vírusrészecskék jönnek létre.

Ha naponta kétszer 700 mg fozamprenavirt adnak naponta kétszer 100 mg ritonavirral, olyan plazmakoncentrációk alakulnak ki (az antiretrovirális kezelésben már részesült betegekben végzett APV30003 vizsgálat adatai), melyek 21,7 (1,19 és 240 között), ill. 3,21 (0,26 és 30,0 között)  $C_{min}/IC_{50}$  és  $C_{min}/IC_{95}$  protein korrigált arány mediánértéket eredményeznek.

#### *In vitro* antivirális aktivitás

Az amprenavir *in vitro* antivirális hatását HIV-1 IIIB-vel szemben vizsgálták, akutan és krónikusan fertőzött lymphoblast sejtvonalon (MT-4, CEM-CCRF, H9) és perifériás vérből származó lymphocytákon. Az 50%-os gátlást okozó amprenavir koncentráció ( $IC_{50}$ ) 0,012 és 0,08  $\mu M$  között volt akutan fertőzött sejtekben, és 0,41  $\mu M$  krónikusan fertőzött sejtekben (1  $\mu M$  = 0,50  $\mu g/ml$ ). Az amprenavir *in vitro* HIV-1-ellenes aktivitása és a HIV-1 replikáció gátlása közötti összefüggés emberben még nincs tisztázva.

#### **Rezisztencia**

##### *In vivo*

- a) Antiretrovirális vagy PI-kezelésben még nem részesült betegek

Különböző gyógyszerkombinációkat vizsgáltak az amprenavir/fozamprenavir fejlesztési programjai során, ritonavir hozzáadásával vagy anélkül. A virológiai szempontból sikertelen minták analízise a fent említett gyógyszerkombinációk esetén 4 fő rezisztencia-útvonalat határozott meg: V32I+I47V,

I50V, I54L/M és I84V. További megfigyelt mutációk, amelyeknek szerepe lehet a rezisztenciában: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L, Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V, and I93L.

Amikor antiretrovirális kezelésben még nem részesült felnőtt betegeket kezeltek a jelenleg jóváhagyott dózisokban fozamprenavir/ritonavirral, csakúgy, mint egyéb, ritonavirral támogatott proteázgátló kezelések esetén, az említett mutációkat nem gyakran észlelték. Az ESS100732 vizsgálatban a vizsgált 434, antiretrovirális kezelésben még nem részesült, és naponta kétszer 700 mg fozamprenavirt és 100 mg ritonavirt kapó beteg közül 16-nál tapasztaltak sikertelen virológiai választ a vizsgált 48. hetére, 14 izolátum genotipizálásával. A 14 izolátumból 3 bizonyult proteáz-rezisztens mutációnak. A három izolátum mindegyikében csupán egy rezisztencia-mutációt figyeltek meg: K20K/R, I54I/L és I93I/L.

A 81, PI-kezelésben még nem részesült, fozamprenavir/ritonavir kombinációval kezelt gyermekkorú beteg közül 15-nél állt fenn a protokoll szerint definiált virológiai kudarc az APV29005 vizsgálat 48 hetén át, valamint az APV20003 vizsgálat legfeljebb 108. hetéig. Kezelés közben kialakult jelentős, illetve APV-vel társult proteáz mutációkat figyeltek meg 2 betegből származó vírusizolátumban. A rezisztencia-jellemzők hasonlóak voltak a felnőtteknél tapasztaltakhoz.

b) PI-kezelésben már részesült betegek

#### Amprenavir

A PI-kezelésben már részesült felnőtt betegeken végzett PRO30017 vizsgálatban (naponta kétszer 600 mg amprenavir és 100 mg ritonavir az A és B alvizsgálatban, 80 illetve 37 beteg bevonásával) a virológiai választ nem mutató betegeknél a következő mutációk alakultak ki: 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 és az I93L/M.

#### Fozamprenavir

A PI-kezelésben már részesült felnőtt betegeken végzett APV30003 vizsgálatban és annak kiterjesztésében, az APV30005-ben (fozamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg naponta kétszer adva: n=107), a virológiai választ nem mutató betegeknél a következő mutációk alakultak ki 96 hét alatt: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V, és L90M.

Az APV20003 és APV29005 gyermekgyógyászati vizsgálatban PI-kezelésben már részesült 77 beteget kezeltek fozamprenavir/ritonavir alapú terápiás protokoll szerint, és 43 betegnél álltak fenn a vizsgálatban definiált virológiai kudarc kritériumai az APV29005 vizsgálat 48 hetén át, valamint az APV20003 vizsgálat legfeljebb 108. hetéig. Kezelés közben kialakult jelentős proteáz, illetve APV-vel társult mutációkat figyeltek meg 1 betegből származó vírusizolátumban az APV29005 vizsgálatban, valamint 6 betegből származó vírusizolátumban az APV20003 vizsgálatban. A mutációs profil hasonló volt, mint amit a korábban PI-kezelésben részesült, fozamprenavir/ritonavir kombinációval kezelt felnőtteknél írtak le.

### **A genotípusos/fenotípusos rezisztencia szerinti antivirális aktivitás**

#### Genotípus rezisztenciatesztek

Genotípus interpretációs rendszerek alkalmazhatók az amprenavir/ritonavir vagy a fozamprenavir/ritonavir aktivitásának becslésére olyan személyeknél, akikből PI-rezisztens izolátumokat nyertek. A fozamprenavirral/ritonavirral kapcsolatban jelenleg (2006. július) elfogadott ANRS AC-11 algoritmus úgy határozza meg a rezisztenciát, hogy jelen van a V32I+I47A/V, vagy a I50V mutáció, vagy a következő mutációk közül legalább négy: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V és L90M, ami a ritonavirral adott fozamprenavirral szemben fokozott fenotípusos rezisztenciával, és a virológiai válasz valószínűségének csökkenésével (rezisztencia) is jár. Az egyes mutációk és mutáció minták jelentőségével kapcsolatban levonható



következtetések a további adatok birtokában változhatnak, és a rezisztenciatesztek eredményeinek elemzése során ajánlatos az elfogadott interpretációs rendszerek tanulmányozása.

### Fenotípusos rezisztenciatesztek

Klinikailag validált fenotípus interpretációs rendszerek alkalmazhatók a genotípus adatokkal összefüggésben az amprenavir/ritonavir vagy a fozamprenavir/ritonavir aktivitásának becslésére olyan betegeknél, akikből PI-rezisztens izolátumokat nyertek. A rezisztencia tesztelésével foglalkozó diagnosztikai cégek olyan klinikai fenotípusos határértékeket („cut-off”) fejlesztettek ki az FPV/RTV-re, amelyek révén interpretálhatók a rezisztencia vizsgálatok eredményei.

### Klinikai tapasztalatok

A ritonavirrel támogatott fozamprenavirral kapcsolatos klinikai tapasztalatok elsősorban két nyílt vizsgálatból származnak. Egy vizsgálatot antiretrovirális kezelésben még nem részesült betegeken (ESS100732 vizsgálat), egyet pedig antiretrovirális kezelésben már részesült betegeken végeztek (APV30003 vizsgálat). Mindkét vizsgálatban a fozamprenavir/ritonavirt hasonlították össze lopinavir/ritonavirral.

### Antiretrovirális kezelésben még nem részesült felnőtt betegek

Egy antiretrovirális kezelésben még nem részesült betegeken végzett, randomizált nyílt vizsgálatban (ESS100732 - KLEAN) fozamprenavirt (700 mg) adtak együtt kis dózisú ritonavirrel (100 mg), naponta kétszeri adagolási rendben, hozzáadva naponta egyszer egy abakavir/lamivudin (600 mg/300 mg) fix dózisú kombinációs tablettát. 48 hétig tartó kezelés során a hatásosság hasonló volt, mint a lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg) esetében, amelyet naponta kétszer adtak kombinációban abakavir/lamivudinnal (600 mg/300 mg naponta egyszer).

Nem igazoltak gyengébb hatást a ritonavirrel adott fozamprenavir és a lopinavir/ritonavir között, figyelembe véve azoknak a betegeknél az arányát, akiknél < 400 kópia/ml HIV-1 RNS szinteket mértek a 48. héten (elsődleges végpont). Az ITT (E) populációra (ITT: intent-to-treat – kezelésbe bevont) vonatkozó Time to loss of virological response (TLOVR – a virológiai válasz megszűnéséig eltelt idő) analízisben azoknak a betegeknél az aránya, akiknél < 400 kópia/ml szinteket mértek, 73% volt (315/434) a fozamprenavirt ritonavirrel együtt kapó csoportban, összehasonlítva a lopinavir/ritonavirrel kezelteknél talált 71%-kal (317/444), és 95% volt a [-4,84%; 7;05%] különbség konfidenciaintervalluma.

A hatásossági eredményeket az alábbi táblázat alcsoportok szerint mutatja.

### **1. táblázat. Hatásossági eredmények a 48. héten az ESS100732 vizsgálatban (antiretrovirális kezelésben még nem részesült betegek)**

	<b>FPV/RTV 700 mg/100 mg naponta kétszer (n = 434)</b>	<b>LPV/RTV 400 mg/100 mg naponta kétszer (n = 444)</b>
<b>ITT-E populáció TLOVR elemzés</b>	<400 kópia/ml HIV-1 RNS-szinttel rendelkezők aránya	
<b>Összes vizsgálati alany</b>	72,5%	71,4%
<b>Kiindulási HIV-1 RNS &lt;100 000 kópia/ml</b>	69,% (n = 197)	69,4% (n = 209)
<b>Kiindulási HIV-1 RNS ≥100 000 kópia/ml</b>	75,1% (n = 237)	73,2% (n = 235)

	<50 kópia/ml HIV-1 RNS-szinttel rendelkezők aránya	
<b>Összes vizsgálati alany</b>	66%	65%
<b>Kiindulási HIV-1 RNS &lt;100 000 kópia/ml</b>	67% (n = 197)	64% (n = 209)
<b>Kiindulási HIV-1 RNS ≥100 000 kópia/ml</b>	65% (n = 237)	66% (n = 235)
	A CD4 sejtszám medián változása a kiindulási értékhez képest (sejt/μl)	
<b>ITT-E Obszervációs elemzés</b>	176 (n = 323)	191 (n = 336)

A 48 hetes kezelés befejezése után az Európában és Kanadában kezelt betegek részt vehettek a vizsgálat 144 hétig tartó kiterjesztésében, folytatva azt a kezelési rendet, melybe eredetileg randomizálták őket. Az eredeti KLEAN vizsgálati populációnak mindössze 22%-át vonták be a vizsgálat kiterjesztésébe.

A hatásossági eredményeket az alábbi táblázat tartalmazza.

**2. táblázat. Hatásossági eredmények a 96. és 144. héten az ESS100732 kiterjesztésében (antiretrovirális kezelésben még nem részesült betegek)**

	<b>FPV/RTV 700 mg/100 mg naponta kétszer (n=105)</b>	<b>LPV/RTV 400 mg/100 mg naponta kétszer (n = 91)</b>
<b>ITT (Ext) populáció TLOVR elemzés</b>	<400 kópia/ml HIV-1 RNS-szinttel rendelkezők aránya	
<b>96. hét</b>	93%	87%
<b>144. hét</b>	83%	70%
	<50 kópia/ml HIV-1 RNS-szinttel rendelkezők aránya	
<b>96. hét</b>	85%	75%
<b>144. hét</b>	73%	60%
<b>ITT (Ext) Obszervációs elemzés</b>	A CD4 sejtszám medián változása a kiindulási értékhez képest (sejt/μl)	
<b>96. hét</b>	292 (n = 100)	286 (n = 84)
<b>144. hét</b>	300 (n = 87)	335 (n = 66)

Antiretrovirális kezelésben már részesült felnőtt betegek

Egy randomizált nyílt vizsgálatban (APV30003), proteázgátlókkal (kettő vagy kevesebb PI-vel) korábban virológiailag sikertelenül kezelt betegeknél a fozamprenavir és ritonavir kombináció

(700/100 mg naponta kétszer vagy 1400/200 mg naponta egyszer) nem igazolt gyengébb hatást a lopinavir/ritonavirhoz képest a vírus szupresszió tekintetében, melyet a HIV-1 RNS átlagos görbe alatti terület mínusz kiindulási érték (AAUCMB) alapján mértek 48 héten keresztül (elsődleges végpont). Az eredmények kedvezőbbek voltak a lopinavir/ritonavirra nézve, a részleteket lásd alább.

Ebben a vizsgálatban minden betegnél sikertelen volt egy korábbi proteázgátló kezelés (vagyis a plazma HIV-1 RNS soha nem ment 1000 kópia/ml alá legalább 12 hetes folyamatos kezelést követően, vagy egy kezdeti szupresszió után a HIV-1 RNS visszaállt  $\geq 1000$  kópia/ml-re). Azonban csak a betegek 65%-a kapott PI alapú kezelést a vizsgálatba való belépéskor.

A vizsgálatba bevont populáció túlnyomórészt korábban mérsékelt antiretrovirális kezelésben részesült betegekből állt. A korábbi NRTI (nukleozid-analóg reverztranszkriptáz-inhibitor) kezelés időtartama átlagosan 257 hét volt azoknál a betegeknél, akik fozamprenavirt kaptak ritonavirral naponta kétszer (79% kapott előzőleg 3 vagy több NRTI-t), és 210 hét a lopinavir/ritonavirt kapó betegeknél (64% kapott előzőleg 3 vagy több NRTI-t). A korábbi proteázgátló kezelés időtartama átlagosan 149 hét volt azoknál a betegeknél, akik fozamprenavirt kaptak ritonavirral naponta kétszer (49% kapott előzőleg kettő vagy több PI-t), és 130 hét a lopinavir/ritonavirt kapó betegeknél (40% kapott előzőleg kettő vagy több PI-t).

A 48. héten mért átlagos AAUCMB-értékeket ( $\log_{10}$  c/ml) az ITT (E) populációban (obszervációs elemzés, elsődleges végpont) és más hatásossági eredményeket alcsoportok szerint, a következő táblázatok mutatják be:

### 3. táblázat. Hatásossági eredmények a 48. héten az APV30003 ITT(E) populációnál (antiretrovirális kezelésben már részesült betegek)

	<b>FPV/RTV naponta kétszer (N = 107)</b>	<b>LPV/RTV naponta kétszer (N = 103)</b>
<b>AAUCMB obszervációs elemzés</b>	Átlag (n)	Átlag (n)
<b>Összes beteg</b>	-1,53 (105)	-1,76 (103)
<b>1000 – 10 000 kópia/ml</b>	-1,53 (41)	-1,43 (43)
<b>&gt;10 000 – 100 000 kópia/ml</b>	-1,59 (45)	-1,81 (46)
<b>&gt;100 000 kópia/ml</b>	-1,38 (19)	-2,61 (14)
<b>FPV/RTV BID vs LPV/RTV BID</b>	AAUCMB átlagos különbség (97,5%-os CI)	
<b>Összes beteg</b>	0,244 (-0,047, 0,536)	
<b>1000 – 10 000 kópia/ml</b>	-0,104 (-0,550, 0,342)	
<b>&gt;10 000 – 100 000 kópia/ml</b>	0,216 (-0,213, 0,664)	
<b>&gt;100 000 kópia/ml</b>	1,232 (0,512, 1,952)	
<b>AAUCMB obszervációs elemzés</b>	Átlag (n)	Átlag (n)
<b>Összes beteg</b>	-1,53 (105)	-1,76 (103)
<b>CD4-szám &lt;50</b>	-1,28 (7)	-2,45 (8)

$\geq 50$	-1,55 (98)	-1,70 (95)
$< 200$	-1,68 (32)	-2,07 (38)
$\geq 200$	-1,46 (73)	-1,58 (65)
<b>GSS to OBT<sup>1</sup></b>		
<b>0</b>	-1,42 (8)	-1,91 (4)
<b>1</b>	-1,30 (35)	-1,59 (23)
<b><math>\geq 2</math></b>	-1,68 (62)	-1,80 (76)
<b>Összes beteg, RD=F elemzés<sup>2</sup></b>	n (%)	n (%)
<b><math>&lt; 50</math> kópia/ml plazma HIV-1 RNS-szinttel rendelkező vizsgálati alanyok (%)</b>	49 (46%)	52 (50%)
<b><math>&lt; 400</math> kópia/ml plazma HIV-1 RNS-szinttel rendelkező vizsgálati alanyok (%)</b>	62 (58%)	63 (61%)
<b>Vizsgálati alanyok, akiknél a plazma HIV-1 RNS kiindulási értékhez viszonyított változása <math>&gt; 1 \log_{10}</math></b>	62 (58%)	71 (69%)
<b>A CD4 sejtszám kiindulási értékhez viszonyított változása (sejt/<math>\mu</math>l)</b>	Medián (n)	Medián (n)
<b>Összes beteg</b>	81 (79)	91 (85)

Magyarázat: <sup>1</sup>GSS (genotype sensitivity score) to OBT (optimized background therapy): genotípus szenzitivitási pontszám az optimalizált háttérkezeléshez képest. A GSS-t az ANRS 2007 ajánlások segítségével határozták meg. <sup>2</sup>RD=F: „Rebound vagy a kezelés abbahagyása a kezelés sikertelenségének felel meg”-analízis, mely megegyezik a TLOVR-rel. FPV/RTV naponta kétszer – Fozamprenavir ritonavirrel együtt adva naponta kétszer, LPV/RTV naponta kétszer – Lopinavir/ritonavir naponta kétszer.

**4. táblázat. AAUCMB a 48. héten a genotípus szenzitivitási pontszám szerint, optimalizált háttérkezeléssel és az FPV/RTV-hez viszonyított kiindulási rezisztencia szerint**

	AAUCMB a 48. héten		
	(n)		
Genotípus szenzitivitási pontszám, optimalizált háttérkezeléssel	Összes alany	Érzékeny a FPV/RTV-re <4 mutáció a pontszámból	Rezisztens az FPV/RTV-re ≥4 mutáció a pontszámból
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)
Összes beteg	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)

Mint a fenti táblázat mutatja, az ANRS pontszám szerint csupán 16 beteg hordozott a vizsgálat megkezdésekor az FPV/RTV-vel szemben rezisztens vírust. Ezen kisszámú esetből származó adatokat, melyeket GSS-alcsoportonként tovább elemeztek, óvatosan kell értelmezni.

Nincs elegendő adat ahhoz, hogy a fozamprenavirt ritonavirrel ajánlani lehessen többszörösen előkezelt betegeknek.

Gyermekek és serdülőkorú betegek, hat éves kor felett

A ritonavirral együtt, NRTI-kkel kombinációban alkalmazott fozamprenavir tablettát és belsőleges szuszpenziót értékelték proteázgátló kezelésben még nem részesült, valamint proteázgátlóval már kezelt gyermekeknél és serdülőknél. Az erre a korcsoportra vonatkozó kedvező eredmények elsősorban az APV29005 vizsgálatból származnak, amely nyílt elrendezésű, 48 hetes, HIV-1 fertőzött, proteázgátló kezelésben már részesült, valamint proteázgátlóval még nem kezelt 2-18 éves betegeknek naponta kétszer, ritonavirrel adott fozamprenavir farmakokinetikai profilját, biztonságosságát és antivirális aktivitását értékelő vizsgálat. A 48 hetes kezelés eredményei az alábbiakban kerülnek bemutatásra.

Az APV29005 vizsgálatba bevontak közül 30 beteg 6-11 éves volt (ezek többsége naponta kétszer 18/3 mg/kg fozamprenavir/ritonavirt vagy pedig a felnőtteknek megfelelő adagban tablettát kapott), 40 beteg 12-18 éves volt (ezek többsége a felnőtteknek megfelelő adagban tablettát kapott).

**5. táblázat: Az APV29005 vizsgálat ITT (E) populációjának vizsgálat kiindulási jellemzői és hatásossági végpontjai a 48. héten**

	6-11 éves betegek N=30	12-18 éves betegek N=40
<b>Kiindulási jellemzők</b>		
ART/PI státusz, n (%)		
ART-kezelésben még nem részesült betegek	2 (7)	14 (35)
ART-kezelésben már részesült, PI-kezelésben még nem részesült betegek	8 (27)	12 (30)
PI-kezelésben már részesült betegek	20 (67)	14 (35)
Az előzetes ART-expozíció medián időtartama (hét)		

NRTI	386	409
PI	253	209
Plazma HIV-1 RNS log <sub>10</sub> kópia/ml medián értéke	4,6 (n=29)	4,7
>100 000 kópia/ml, n (%)	9 (31)	13 (33)
CD4 sejtszám/μl medián értéke	470	250
CD4 sejtszám < 350 sejt/μl, n (%)	10 (33)	27 (68)
<b>Hatásossági végpontok</b>		
<400 kópia/ml plazma HIV-1 RNS értékkel rendelkező betegeknél; Snapshot elemzés	16 (53%)	25 (63%)
A CD4 sejtszám (sejt/μl) kiindulási időponttól megfigyelt változásának medián értéke; megfigyelés elemzés	210 (n=21)	140 (n=35)

Ezeket az adatokat a szupportív APV20003 vizsgálat is megerősítette. Ugyanakkor ebben a vizsgálatban más volt az adagolási rend, mint amit az APV29005 vizsgálatban alkalmaztak.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Orális alkalmazás után a fozamprenavir hidrolízissel gyorsan és majdnem teljes mértékben amprenavirra és szervesen foszfátú alakul, még mielőtt a szisztémás keringésbe jutna. A fozamprenavir átalakulása amprenavirra valószínűleg főként a bél epithéliumában zajlik.

A Telzir ritonavirrel történő együttadását követően a amprenavir farmakokinetikai tulajdonságait egészséges felnőtteken és HIV-fertőzött betegeken vizsgálták, és nem találtak számottevő különbséget a két csoport között.

A Telzir-t tablettában és belsőleges szuszpenzióban éhgyomorra adva, mindkét esetben egyforma plazma amprenavir AUC<sub>∞</sub> értékek alakultak ki, és a Telzir belsőleges szuszpenzió adása után 14%-kal magasabb volt a plazma amprenavir C<sub>max</sub> a szájon át adott tablettá után mérthez képest. A bioegyenértékűség azonban nem volt kimutatható, amennyiben a belsőleges szuszpenzió bevétele étkezés közben történt. Ezért a felnőtt betegeknél a Telzir belsőleges szuszpenziót **táplálék nélkül**, üres gyomorra kell bevenni (lásd 4.2 pont).

### Felszívódás

Egyetlen adag fozamprenavir alkalmazását követően az amprenavir csúcskoncentrációja a plazmában kb. két órával a bevétel után alakult ki. A fozamprenavir AUC értékei általában kevesebb, mint 1%-át érték el az amprenavirénak. A fozamprenavir abszolút biohasznosulása emberben még nem tisztázott.

Ekvivalens fozamprenavir és amprenavir adagok többszöri *per os* adását követően hasonló amprenavir AUC értékeket találtak; azonban a C<sub>max</sub> értékek mintegy 30%-kal alacsonyabbak és a C<sub>min</sub> értékek mintegy 28%-kal magasabbak voltak fozamprenavir adása után.

Az önmagában adott fozamprenavirhoz képest a ritonavir fozamprenavirral történő együttes adása közel kétszeresére növeli a plazma amprenavir AUC-értékét és 4-6-szorosára a C<sub>τ,ss</sub>-értéket.

Naponta kétszer 700 mg fozamprenavir és 100 mg ritonavir többszöri *per os* adását követően az amprenavir gyorsan felszívódott, a 6,08 (5,38-6,86) μg/ml-es mértani átlagos (95%-os CI) steady state plazma amprenavir koncentráció (C<sub>max</sub>) kb. 1,5 (0,75-5,0) órával a bevétel után alakult ki (t<sub>max</sub>). Az átlagos plazma amprenavir steady state koncentráció (C<sub>min</sub>) 2,12 (1,77-2,54) μg/ml, és az AUC<sub>0-tau</sub> 39,6 (34,5-45,3) óra\*μg/ml volt.

A fozamprenavir belsőleges szuszpenzió nagy zsírtartalmú étellel történő bevétele (967 kcal, 67 gramm zsír, 33 gramm fehérje, 58 gramm szénhidrát) az amprenavir AUC<sub>(0-∞)</sub>-értékét 28%-kal, a C<sub>max</sub>-értéket 46%-kal csökkentette, a T<sub>max</sub> pedig 0,72 órával hosszabb lett. Felnőtteknek a

fozamprenavir felsőleges szuszpenziót **táplálék nélkül** és üres gyomorra kell bevenni. Gyermeknek és serdülőknek a fozamprenavir felsőleges szuszpenziót **táplálékkal** kell bevenni. Ebben a populációban a dóziszajánlásnál figyelembe kell venni a táplálék ezt a megfigyelt hatását (lásd 4.2 pont).

Az amprenavir grapefruitlével együtt történő bevétele nem okozott klinikailag jelentős változásokat az amprenavir plazma farmakokinetikájában.

### Megoszlás

Telzir adását követően az amprenavir látszólagos megoszlási térfogata kb. 430 liter (6 l/ttkg, 70 kg-os testtömeeggel számolva), ami nagy megoszlási térfogatra utal és arra, hogy az amprenavir szabadon penetrál a szövetekbe a szisztémás keringésből. Ez az érték kb. 40%-kal csökkent, amikor a Telzir-t ritonavirrel együtt adták, oka valószínűleg az amprenavir biohasznosulásának növekedése.

*In vitro* vizsgálatokban az amprenavir fehérjekötődése kb. 90%-volt. Az amprenavir az alfa<sub>1</sub> savas-glikoproteinhez (AAG) és az albuminhoz kötődik, de nagyobb az affinitása az AAG-hez. Kimutatták, hogy az AAG koncentráció csökken az antiretrovirális terápia folyamán. Ezen változás következtében csökken a teljes hatóanyag-koncentráció a plazmában, de a szabad amprenavir, az aktív szerkezeti elem, mennyisége valószínűleg nem változik.

Az amprenavir penetrációja a CSF-be emberben elhanyagolható. Az amprenavir valószínűleg bejut a spermába, de itt alacsonyabb a koncentrációja, mint a plazmában.

### Biotranszformáció

Orális alkalmazás után a fozamprenavir gyorsan és majdnem teljes mértékben amprenavirrá és szerves foszfát alakul hidrolízissel, mivel a bél epithéliumból szívódik fel. Az amprenavirt elsődlegesen a máj metabolizálja, a vizelettel 1%-nál kevesebb választódik ki változatlan formában. A metabolizmust elsősorban a citokróm P450 3A4 enzim végzi. Az amprenavir metabolizmusát a ritonavir gátolja, a CYP3A4 gátlása útján, ennek következtében emelkedik az amprenavir plazmakoncentrációja. Emellett az amprenavir ugyancsak a CYP3A4 enzim inhibitora, bár kisebb mértékben, mint a ritonavir. Ezért óvatosan kell eljárni, ha a ritonavirrel adott Telzir-t olyan gyógyszerekkel adjuk együtt, melyek a CYP3A4 induktorai, inhibitorai vagy szubsztrátjai (lásd 4.3 és 4.5 pont).

### Elimináció

Telzir adását követően az amprenavir felezési ideje 7,7 óra. Ha a Telzir-t ritonavirrel adják együtt, az amprenavir felezési ideje 15-23 órára növekszik.

Az amprenavir eliminációja elsődlegesen a máj-metabolizmus útján történik, és kevesebb, mint 1%-a ürül változatlan formában a vizelettel. A metabolitok az alkalmazott amprenavir dózis kb. 14%-át teszik ki a vizeletben, míg kb. 75% a széklettel távozik.

### Különleges betegcsoportok

#### Gyermekek

Egy klinikai vizsgálatban, amelyben a fozamprenavir farmakokinetikáját tanulmányozták gyermekgyógyászati betegeken, nyolc, 12-18 éves személy kapta a standard fozamprenavir felnőtt, tablettában adott adagját, naponta kétszer 700 mg dózisban (naponta kétszer 100 mg ritonavirrel). Összehasonlítva a korábbi tanulmányokban kezelt felnőtt populációval, amely 700/100 mg fozamprenavir/ritonavirt kapott naponta kétszer, a 12-18 éves személyeknél a plazma APV AUC(0-24) 20%-kal, a C<sub>max</sub> 23%-kal és a C<sub>min</sub> 20%-kal volt alacsonyabb. A 6-11 éves gyermekeknél (n=9), akik 18/3 mg/kg fozamprenavir/ritonavirt kaptak naponta kétszer, az AUC(0-24) 26%-kal magasabb, a C<sub>max</sub> és a C<sub>min</sub> pedig hasonló volt, összehasonlítva a korábbi tanulmányokban kezelt felnőtt populációval, amely 700/100 mg fozamprenavir/ritonavirt kapott naponta kétszer.

Az APV20002 egy 48-hetes, II. fázisú nyílt vizsgálat, amelyet a ritonavirrel vagy anélkül adott fozamprenavir farmakokinetikájának, biztonságosságának, tolerálhatóságának és antivirális aktivitásának 4 hetestől legfeljebb 2 éves korú gyermek betegekben történő értékelésére terveztek. Összehasonlítva a korábbi tanulmányokban kezelt felnőtt populációval, amely 700/100 mg fozamprenavir/ritonavirt kapott, egy 5 gyermekből álló alcsoportban (6-24 hónapos korúak, akik 45/7 mg/kg fozamprenavir/ritonavirt kaptak naponta kétszer) azt mutatták ki, hogy bár a fozamprenavir és ritonavir dózisok mg/kg alapon számítva kb. 5-szörösre emelkedtek, a gyermekekben a plazma amprenavir AUC(0- $\tau$ ) kb. 48%-kal, a  $C_{max}$  26%-kal és a  $C\tau$  29%-kal volt alacsonyabb. Az egészen kiskorú, 2 évesnél fiatalabb gyermekek számára nem adható dózisaajánlás, és a Telzir ritonavirrel nem ajánlott ennek a betegpopulációnak a kezelésre (lásd 4.2 pont).

### Időskorúak

A ritonavirrel kombinációban adott fozamprenavir farmakokinetikáját nem vizsgálták 65 évesnél idősebb betegeknél.

### Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeken nem végeztek célzott vizsgálatokat. Az amprenavir terápiás adagjának kevesebb, mint 1%-a ürül változatlan formában a vizelettel. A ritonavir renális clearance-  
ugyancsak elhanyagolható, ezért a vesekárosodás hatása az amprenavir és a ritonavir kiválasztására valószínűleg minimális.

### Májkárosodás

A fozamprenavir emberben amprenavirrá alakul át. Az amprenavir és a ritonavir eliminációjának fő útja a májmetabolizmus.

Az amprenavir farmakokinetikáját a plazmában egy 14 napos, ismételt adagolással végzett vizsgálatban értékelték, amelybe enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő, HIV-1-fertőzött és fozamprenavirt ritonavirrel kapó beteget vontak be, hasonlóan kiválasztott, normális májműködésű egyénekkel összehasonlítva.

Enyhe májkárosodásban (Child-Pugh pontszám: 5-6) szenvedő egyéneknél a naponta kétszer 700 mg fozamprenavir adagolása a csökkentett gyakorisággal, naponta egyszer adagolt 100 mg ritonavirrel, kissé magasabb plazma amprenavir  $C_{max}$ -értéket (17%), kissé magasabb plazma amprenavir AUC(0-12)-értéket (22%), hasonló plazma össz-amprenavir C12-értéket és megközelítőleg 117%-kal magasabb szabad plazma amprenavir C12-értéket eredményezett, összehasonlítva normális májműködésű egyénekkel, akiknél a standard, napi kétszeri 700 mg/100 mg fozamprenavir/ritonavir adagolási rendet alkalmazták.

Közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh pontszám: 7-9) szenvedő egyéneknél a naponta kétszer 450 mg-os csökkentett adagú fozamprenavir a csökkentett gyakorisággal, naponta egyszer adagolt 100 mg ritonavirrel, várhatóan hasonló plazma amprenavir  $C_{max}$ -értéket és plazma amprenavir AUC(0-12)-értéket, ugyanakkor megközelítőleg 35%-kal alacsonyabb plazma össz-amprenavir C12-értéket és megközelítőleg 88%-kal magasabb szabad plazma amprenavir C12-értéket eredményez, mint a normális májműködésű egyéneknél, akiknél a standard, napi kétszeri 700 mg/100 mg fozamprenavir/ritonavir adagolási rendet alkalmazták. Az előrejelzett expozíciók a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél napi kétszer 300 mg fozamprenavir naponta egyszer 100 mg ritonavirrel történt alkalmazását követően megfigyelt adatok extrapolációján alapulnak.

Súlyos májkárosodásban szenvedőknél (Child-Pugh pontszám 10-13) a fozamprenavir csökkentett, napi kétszeri 300 mg-os adagja, a csökkentett gyakorisággal, naponta egyszer adagolt 100 mg ritonavirrel együtt 19%-kal alacsonyabb plazma amprenavir  $C_{max}$ -, 23%-kal alacsonyabb AUC(0-12)- és 38%-kal alacsonyabb C12-értéket, de hasonló nem kötött plazma amprenavir C12-értéket eredményezett, mint a normális májműködésű egyéneknél, akiknél a standard, napi kétszeri



700 mg/100 mg fozamprenavir/ritonavir adagolási rendet alkalmazták. Annak ellenére, hogy a ritonavir adagolási gyakoriságát csökkentették, a súlyos májkárosodásban szenvedőknél 64%-kal magasabb ritonavir  $C_{max}$ -, 40%-kal magasabb ritonavir AUC(0-24)- és 38%-kal magasabb ritonavir C12-értéket értek el, mint a normális májműködésű egyéneknél, akiknél a standard, napi kétszeri 700 mg/100 mg fozamprenavir/ritonavir adagolási rendet alkalmazták.

A ritonavirrel adott fozamprenavirt az enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek általában jól tolerálták, és ezen kezelési rendek esetében hasonlóan alakultak a nemkívánatos események és a klinikai laboratóriumi eredmények, mint a korábbi vizsgálatokban a normális májműködésű HIV-1-fertőzött egyéneknél.

### Terhesség

Az amprenavir (APV) farmakokinetikáját naponta kétszer 700/100 mg FPV/RTV-t kapó, terhes nőknél vizsgálták a második trimeszterben (n = 6) vagy a harmadik trimeszterben (n = 9) és a szülést követően. Az APV expozíciója 25-35%-kal alacsonyabb volt a terhesség ideje alatt. Az APV mértani átlaga (95%-os CI) és  $C_r$ -értéke 1,31 (0,97, 1,77)  $\mu\text{g/ml}$  volt a második trimeszterben, 1,34 (0,95, 1,89)  $\mu\text{g/ml}$  a harmadik trimeszterben, 2,03 (1,46, 2,83)  $\mu\text{g/ml}$  a szülés utáni időszakban, és az FPV/RTV-t tartalmazó azonos kezelésekből részesülő, nem terhes betegekénél mért értékek tartományán belül volt.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A toxicitás hasonló volt az amprenaviréhoz, és alacsonyabb amprenavir plazmaszintek mellett jelentkezett, mint az emberben mért értékek, amikor a fozamprenavirt ritonavirrel kombinációban adták, az ajánlott adagolásban.

Felnőtt patkányokon és kutyákon ismételt adagolással végzett toxicitási vizsgálatokban a fozamprenavir emésztőrendszeri zavarok (salivatio, hányás és lágy-folyékony széklet) és májelváltozások (a máj súlyának növekedése, fokozott májenzim aktivitás és mikroszkópikus elváltozások mint máj-necrosis) jeleit váltotta ki. A felnőtt állatokhoz képest a toxicitás nem volt súlyosabb a fiatal állatok kezelésekor, de az adatok fokozottabb dózis-válaszra utalnak.

A reprodukciós toxicitási vizsgálatokban patkányoknál a hímek fertilitása nem változott. Vemhes nőstényekben, magasabb dózisoknál csökkent az uterus tömege (0-16%), feltehetően az ovariumban a sárgatestek számának, valamint a beágyazódások számának csökkenése miatt. Vemhes nyulakban és patkányokban az embrio-foetalis fejlődést lényegesen érintő hatások nem voltak. Azonban a vetélések száma emelkedett. Nyulakban a magas dózisszinteknél a szisztémás expozíció csak 0,3-szorosa volt az emberben a legnagyobb dózisok után kialakuló expozíciónak, és ezért a fozamprenavir egyedfejlődésre gyakorolt toxicitását nem lehetett teljesen feltárni. A pre-és postnatalisan fozamprenavir hatásának kitett patkányoknál a kölykök fizikai és funkcionális fejlődése romlott, és lassult a növekedésük. Csökkent a kölykök túlélése. Továbbá, csökkent az almonkénti petebeágyazódások száma, és elhúzódott a gestatio, amikor az ivarérett utódokat pároztatták.

A fozamprenavir nem volt mutagén vagy genotoxikus az *in vitro* és *in vivo* tesztek standard sorozatában. Patkányokon és egereken végzett hosszú távú carcinogenitási vizsgálatokban a hepatocellularis adenomák és hepatocellularis carcinomák száma emelkedett egerekben olyan expozíciós szinteknél, amelyek naponta kétszer 700 mg fozamprenavir és 100 mg ritonavir adása után az emberben elért 0,1-0,3-szeresének feleltek meg, patkányokban pedig a hepatocellularis adenomák és a pajzsmirigy follicularis sejt adenomák száma emelkedett olyan expozíciós szinteknél, amelyek naponta kétszer 700 mg fozamprenavir és 100 mg ritonavir adása után az emberben elért 0,3-0,6-szeresének feleltek meg. A rágszálóknál észlelt hepatocelluláris jelenségek jelentősége emberre nézve bizonytalan. Mindazonáltal a klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatal utáni tapasztalatok nem utalnak arra, hogy ezeknek a felismeréseknek klinikai jelentősége lenne. Patkányokon fozamprenavir ismételt adagolásával végzett vizsgálatokban a májenzim-indukcióval megegyező hatások jelentkeztek, amelyek patkányoknál pajzsmirigydaganatok kialakulására hajlamosítanak. A pajzsmirigyet érintő tumorképző potenciál fajspecifikusnak tekinthető. Ezeknek a

megfigyeléseknek a klinikai jelentősége nem ismert. Csak patkányoknál a hímegekben gyakoribb volt az interstitialis sejt hyperplasia olyan expozíciós szinteknél, melyek az emberben elért 0,5-szeresének feleltek meg, és a nőstényekben gyakoribb volt az uterus endometrium adenocarcinoma olyan expozíciós szinteknél, amelyek az emberben elért 1,1-szeresének feleltek meg. Az endometrium esetén észlelt jelenségek gyakorisága kissé meghaladta a párhuzamos kontrollokét, de a nőstény patkányokra jellemző alaptartományon belül maradt. Az uterus endometrium adenocarcinoma jelentősége emberek esetén bizonytalan. Mindazonáltal a klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatal utáni tapasztalatok nem utalnak arra, hogy ezeknek a felismeréseknek klinikai jelentősége lenne.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Hipromellóz  
Szukralóz  
Propilénglikol  
Metil-parahidroxibenzoát (E218)  
Propil-parahidroxibenzoát (E216)  
Poliszorbát 80  
Kalcium-klorid-dihidrát  
Mesterséges szőlő rágógumi aroma  
Természetes borsmenta aroma  
Tisztított víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

Mivel nem történtek kompatibilitási vizsgálatok, ez a gyógyszerkészítmény nem keverhető más gyógyszerkészítményekkel.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

2 év  
Felbontás után 28 nappal ki kell önteni.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Nem fagyasztható!

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Polipropilén gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátott HDPE palack, melyben 225 ml belsőleges szuszpenzió van.

A csomagolás tartalmaz még egy polietilén csatlakozó feltétet a fecskendőhöz, és egy 10 ml-es orális adagoló fecskendőt is, amely (ml-es beosztású) polipropilén hengerből és polietilén dugattyúból áll.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Hollandia

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

EU/1/04/282/002

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2004. július 12.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2009. május 15.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A készítményről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

### Filmtabletta:

Glaxo Wellcome Operations, Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, Nagy-Britannia

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

### Belsőleges szuszpenzió:

Aspen Bad Oldesloe GmbH, Industriestrasse 32-36, D-23843, Bad Oldesloe, Németország

vagy

Glaxo Operations UK Ltd (trading as GlaxoWellcome Operations), Harmire Road, Barnard Castle, Co. Durham DL12 8DT, Nagy-Britannia

vagy

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont)

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy elvégzi a forgalomba hozatali engedély 1.8.2. moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

Frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**



**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****TABLETTA KÜLSŐ DOBOZ****1. GYÓGYSZER NEVE**

Telzir 700 mg filmtabletta  
Fozamprenavir

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Minden filmtabletta 700 mg fozamprenavirt tartalmaz fozamprenavir-kalcium formájában (kb. 600 mg amprenavirnak felel meg).

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

60 filmtabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra

Olvassa el a mellékelt tájékoztatót, mielőtt szedni kezdi a gyógyszert!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/04/282/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

telzir 700 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****TABLETTA TARTÁLY CÍMKE****1. GYÓGYSZER NEVE**

Telzir 700 mg filmtabletta  
Fozamprenavir

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Minden filmtabletta 700 mg fozamprenavirt tartalmaz fozamprenavir-kalcium formájában (kb. 600 mg amprenavirnak felel meg).

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

60 filmtabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra

Olvassa el a mellékelt tájékoztatót, mielőtt szedni kezdi a gyógyszert!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/04/282/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Csak a külső csomagoláson szükséges

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **BELSŐLEGES SZUSZPENZIÓ KÜLSŐ DOBOZ**

#### **1. GYÓGYSZER NEVE**

Telzir 50 mg/ml belsőleges szuszpenzió  
Fozamprenavir

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

A belsőleges szuszpenzió ml-enként 50 mg fozamprenavirt tartalmaz fozamprenavir-kalcium formájában (kb. 43 mg amprenavirnak felel meg).

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

A készítményben konzerválószeres is vannak:  
metil-parahidroxibenzoát (E218) és propil-parahidroxibenzoát (E216), további információért lásd a betegtájékoztatót.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

225 ml belsőleges szuszpenzió palackonként.

Egy 10 ml-es beosztású adagoló fecskendő és egy csatlakozó feltét is van a dobozban.

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra

Olvassa el a mellékelt tájékoztatót, mielőtt szedni kezdi a gyógyszert!

Alkalmazás előtt jól fel kell rázni!

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

Felbontás után 28 nappal ki kell önteni.

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Nem fagyasztható!

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/04/282/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRASSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

telzir 50 mg/ml

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## 18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:  
SN:  
NN:

## **A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **BELSŐLEGES SZUSZPENZIÓ PALACK CÍMKE**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Telzir 50 mg/ml belsőleges szuszpenzió  
Fozamprenavir

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

A belsőleges szuszpenzió ml-enként 50 mg fozamprenavirt tartalmaz fozamprenavir-kalcium formájában (kb. 43 mg amprenavirnak felel meg).

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

A készítményben konzerválószeres is vannak:  
metil-parahidroxibenzoát (E218) és propil-parahidroxibenzoát (E216), további információkért lásd a betegtájékoztatót.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

225 ml belsőleges szuszpenzió palackonként.

Egy 10 ml-es beosztású adagoló fecskendő és egy csatlakozó feltét is van a dobozban.

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra

Olvassa el a mellékelt tájékoztatót, mielőtt szedni kezdi a gyógyszert!

Alkalmazás előtt jól fel kell rázni!

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**



**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

Felbontás után 28 nappal ki kell önteni.

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Nem fagyasztható!

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/04/282/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRASSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Csak a külső csomagoláson szükséges

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Telzir 700 mg filmtabletta

Fozamprenavir

**Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- **Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.**

**A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Telzir és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Telzir szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Telzir-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Telzir-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Telzir és milyen betegségek esetén alkalmazható?

**A Telzir-t a humán immunhiány vírus (HIV) okozta fertőzés kezelésére alkalmazzák.**

A Telzir az úgynevezett antiretrovirális (retrovírus-ellenes) gyógyszerek csoportjába tartozik. Együtt alkalmazzák egy kis adagban adott másik gyógyszerrel, a ritonavirral, amely megemeli a Telzir vérszintjét. A Telzir az antiretrovirális gyógyszerek azon csoportjába tartozik, melyeket *proteázgátlóknak* neveznek. A proteáz egy, a HIV által termelt enzim, amelyik lehetővé teszi, hogy az Ön vérében lévő fehérvérsejtekben (*CD4 sejtek*) a vírusok felszaporodjanak. A proteáz működésének megakadályozásával a Telzir megállítja a HIV szaporodását és további CD4 sejtek megfertőződését.

A Telzir-t kis adagú ritonavirral együtt, más antiretrovirális gyógyszerekkel kombinálva alkalmazzák („kombinációs kezelés”) HIV-fertőzésben szenvedő felnőttek, serdülők és 6 éves vagy idősebb gyermekek kezelésére.

A HIV ellenállóvá (rezisztenssé) válhat a HIV-ellenes gyógyszerekkel szemben. Ennek elkerülése és a betegség súlyosbodásának megakadályozása érdekében nagyon fontos, hogy minden gyógyszerét pontosan az orvos előírásának megfelelően szedje.

A Telzir nem akadályozza meg, hogy Ön továbbadja másoknak a HIV-et. A HIV-fertőzés vagy fertőzött egyénnel folytatott szexuális kapcsolat, vagy fertőzött vérrrel történő átvitel (pl. közös injekciós tű használata) útján terjed.

#### 2. Tudnivalók a Telzir szedése előtt

**A Telzir-t kis adagú ritonavirral és más antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban kell szedni.** Ezért fontos, hogy olvassa el figyelmesen ezeknek a gyógyszereknek a dobozában található betegtájékoztatót. Ha további kérdései vannak a ritonavirral vagy valamely másik felírt gyógyszerrel kapcsolatban, kérjük, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

### Ne szedje a Telzir-t:

- **ha allergiás** fozamprenavirra, amprenavirra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére vagy a ritonavirra.
- **ha a következő gyógyszerek közül bármelyiket szedi:**
  - alfuzozin ( **prosztatata problémák** kezelésére alkalmazzák);
  - asztemizol vagy terfenadin (gyakran használják  **allergiás** tünetek kezelésére – ezek a gyógyszerek esetleg vény nélkül is kaphatók);
  - pimozid ( **skizofrénia** kezelésére alkalmazzák);
  - kvetiapin ( **skizofrénia, bipoláris betegség és major depresszív zavar** kezelésére alkalmazzák);
  - lurazidon ( **skizofrénia és bipoláris betegség** kezelésére alkalmazzák);
  - ciszaprid ( **emésztési zavarok** enyhítésére alkalmazzák);
  - ergot-származékok ( **fejfájás** kezelésére alkalmazzák);
  - rifampicin ( **tuberkulózis** kezelésére alkalmazzák);
  - amiodaron, kinidin, flekainid és propafenon ( **szívgyógyszerek**);
  - bepridil ( **magas vérnyomás** kezelésére alkalmazzák);
  - szájon át szedett midazolám vagy triazolám ( **szorongás** kezelésére alkalmazzák);
  - orbáncfű (*Hypericum perforatum*) tartalmú készítmények;
  - lovasztatin, szimvasztatin (a  **koleszterin** szintjének csökkentésére alkalmazzák);
  - szildenafil, ha a  **pulmonális artériás hipertónia** (a vért a tüdőbe szállító erek betegsége) kezelésére alkalmazzák;
  - paritaprevir (hepatitisz C vírus fertőzés kezelésére alkalmazzák).

→ **Értesítse kezelőorvosát, ha ezek bármelyike érvényes Önre.**

### A Telzir fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

#### A Telzir szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- **Ha allergiás szulfonamid-tartalmú gyógyszerekre.** Lehet, hogy a Telzir-re is allergiás.
- **Ha májbetegsége van.** Kezelőorvosa a májkárosodás mértékétől függően csökkentheti a Telzir és a ritonavir adagját. Önt rendszeresen ellenőrizni fogják a Telzir szedése alatt. Ha májbetegsége rosszabbodik, lehet, hogy a Telzir szedését átmenetileg vagy véglegesen abba kell hagynia. Azoknál, akik krónikus hepatitisz B vagy C betegségben szenvednek és kombinációs kezelést kapnak, fokozott a súlyos májproblémák jelentkezésének kockázata.
- **Ha Önnek alvadási zavarból eredő vérzékenysége van (hemofiliás).** Proteázgátlók (mint a Telzir) szedése alatt előfordulhat a vérzékenység fokozódása. Ennek az oka nem ismert. Lehet, hogy több VIII-as faktort kell kapnia vérzékenysége kezelésére.
- **Ha Ön cukorbeteg.** Egyes antivirális gyógyszereket, így proteázgátlókat szedő betegeknél előfordult a vércukorszint emelkedése vagy a cukorbetegség (diabétesz) súlyosbodása. Az is előfordult, hogy néhány betegnél ezen gyógyszerek szedése közben alakult ki diabétesz.
- Ha bármilyen egyéb gyógyszert szed. Lásd az „Egyéb gyógyszerek és a Telzir” részt.

→ **Mondja el kezelőorvosának, ha a fentiek bármelyike érvényes Önre.** A gyógyszer szedése alatt soron kívüli ellenőrző vizsgálatokra, így vérvizsgálatokra lesz szüksége.

Orvosa ellenőrizni fogja az Ön vércukorszintjét a Telzir-kezelés előtt és annak folyamán.

### Figyeljen a fontos tünetekre

A HIV-fertőzés gyógyszeres kezelése alatt egyes embereknél egyéb – akár súlyos – állapotok is kialakulhatnak. Ezek a következők:

- régi fertőzések fellángolása
- testalkatváltozás
- csontrendszeri problémák.

Önnek ismernie kell a fontos jeleket és tüneteket, hogy azokra odafigyelhessen, mialatt szedi a Telzir-t.

**Kérjük olvassa el ennek a tájékoztatónak a 4. fejezetében „A HIV kombinációs kezelésével kapcsolatos további mellékhatások” részben foglaltakat.** Ha bármilyen kérdése van ezzel az információval vagy a tanácsokkal kapcsolatban:

→ **Beszéljen kezelőorvosával.**

**Bőrkiütés előfordulhat.** A Telzir-t azonban tovább szedheti. Antihisztaminokkal kezelhető a kiütés. Ritkán súlyos vagy nagyon súlyos lehet a bőrkiütés (*Stevens–Johnson-szindróma*). Ilyen esetben a Telzir szedését azonnal abba kell hagynia, és soha többet nem szedheti.

**Mások védelme.** A HIV-fertőzés fertőzött személlyel létesített szexuális kapcsolat, illetve fertőzött vérrel történő átvitel útján terjed (például közösen használt injekciós tű által). E gyógyszer szedése ellenére Ön továbbra is terjesztheti a HIV-fertőzést, habár hatásos retrovírus-ellenes kezelés ennek kockázatát csökkenti. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy milyen óvintézkedések szükségesek mások megfertőzésének elkerülése érdekében.

### **Egyéb gyógyszerek és a Telzir**

**Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről** – beleértve a gyógynövény készítményeket vagy a vény nélkül kapható gyógyszereket is. Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy ezeket a gyógyszereket szedheti-e Telzir-rel és ritonavirrel együtt. Ez **nagyon fontos**, mivel a Telzir vagy a ritonavir erősítheti vagy gyengítheti más gyógyszerek hatását. Ez néha súlyos egészségügyi problémákhoz vezethet.

**Van néhány gyógyszer, amelyet nem szabad Telzir-rel együtt szedni.** Ellenőriznie kell a gyógyszerek felsorolását ennek a beteg tájékoztatónak a 2. fejezete elején, a „Ne szedje a Telzir-t” részben.

### **Az alábbi gyógyszerek szedése nem ajánlott Telzir/ritonavirrel együtt:**

- ketokonazol és itrakonazol, naponta 200 mg-nál nagyobb adagban (**gombás fertőzések** kezelésére alkalmazzák);
- rifabutin, másodnaponként 150 mg-nál nagyobb adagban (**antibiotikum**);
- lidokain, injekcióban beadva;
- halofantrin (**malária** kezelésére alkalmazzák);
- szildenafil, vardenafil vagy tadalafil (**merevedési zavarok** kezelésére alkalmazzák);
- naponta 20 mg-nál nagyobb adagban atorvasztatin (a **koleszterin** szintjének csökkentésére alkalmazzák);
- flutikazon-propionát és az **asztma** kezelésére szolgáló hasonló gyógyszerek, kivéve ha alkalmazásuk feltétlenül szükséges. Ebben az esetben gondos ellenőrzésre van szükség.
- lopinavir és ritonavir kombinációja (**HIV-fertőzés** kezelésére alkalmazzák);
- raltegravir (**HIV-fertőzés** kezelésére alkalmazzák);
- szimeprevir, daklatazvir (**hepatitisz C vírus fertőzés** kezelésére alkalmazzák);
- maravirok (**HIV-fertőzés** kezelésére alkalmazzák).

### **Az Ön állapotát gondosan ellenőrizni fogják, ha az alábbi gyógyszereket szedi Telzir/ritonavirrel együtt:**

- atorvasztatin, legfeljebb napi 20 mg adagban (a **koleszterin** szintjének csökkentésére alkalmazzák);
- karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin (**epilepszia** kezelésére alkalmazzák);
- ciklosporin, rapamicin, takrolimusz (**az immunrendszer** erejét csökkentik);
- dolutegravir (**HIV-fertőzés** kezelésére alkalmazzák);
- dezipramin, nortriptilin, paroxetin és hasonló gyógyszerek (**depresszió** kezelésére alkalmazzák);
- warfarin és egyéb **véralvadásgátló** gyógyszerek;
- injekcióban alkalmazott midazolám (**szorongás** kezelésére alkalmazzák);
- klaritromicin, eritromicin (**antibiotikum**);
- metadon (**heroin-helyettesítő**);
- dazatinib, nilotinib, ibrutinib, vinblasztin és everolimusz (**daganatos betegségek néhány típusának** a kezelésére alkalmazzák).

**Az Ön Telzir adagjának megváltoztatására lehet szükség, ha a következő gyógyszert szedi:**

- etravirin (**HIV-fertőzés** kezelésére alkalmazzák).

#### **Hormonális fogamzásgátlás**

Ha a Telzir-t és a ritonavirt fogamzásgátló tabletta szedése mellett kapja, ez károsíthatja a májat, és csökkentheti a fogamzásgátló hatását.

→ **Válasszon más, nem hormonális fogamzásgátló módszert, pl. óvszer használatát.**

Telzir/ritonavir és más hormonkezelések, pl. hormonpótló kezelés egyidejű alkalmazásával kapcsolatosan nem végeztek vizsgálatokat.

#### **Terhesség**

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne:

→ A gyógyszer szedése előtt **beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.**

#### **Szoptatás**

**A HIV-pozitív nőknek nem szabad szoptatniuk**, mert a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre. Nem ismert, hogy a Telzir hatóanyagai kiválasztódhatnak-e az Ön anyatejébe. Amennyiben Ön szoptat vagy tervezi, hogy szoptasson:

→ **Haladéktalanul beszéljen kezelőorvosával.**

**A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Telzir szédülést okozhat, és más mellékhatásai is vannak, amelyek csökkenthetik az éberséget.

→ **Ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépet**, csak ha jól érzi magát.

#### **Maradjon rendszeres kapcsolatban kezelőorvosával**

A Telzir segít az Ön állapotának kezelésében, de nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést. Rendszeresen szednie kell minden nap annak érdekében, hogy megakadályozza a betegség rosszabbodását. Továbbra is előfordulhat, hogy egyéb fertőzések vagy a HIV-fertőzéssel kapcsolatban más betegségek alakulnak ki szervezetében.

→ **Tartsa a kapcsolatot kezelőorvosával, és ne hagyja abba a Telzir szedését**, hacsak kezelőorvosa nem tanácsolja.

### **3. Hogyan kell szedni a Telzir-t?**

**A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje.** Nagyon fontos, hogy a Telzir és a ritonavir **teljes** napi adagját bevegye, ahogyan azt az orvos előírta. **Ne vegyen be többet** az ajánlott adagnál. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

**A tablettákat egészben kell lenyelni vízzel vagy egyéb itallal.** A Telzir tablettákat be lehet venni étellel vagy anélkül egyaránt. A Telzir folyadék (belsőleges szuszpenzió) formájában is kapható azok számára, akik nem tudják lenyelni a tablettát. (Olvassa el a Telzir belsőleges szuszpenzió betegtájékoztatóját arra vonatkozóan, hogy étellel vagy anélkül kell-e bevenni.)

#### **Felnőttek**

Az ajánlott adag **egy 700 mg-os Telzir tabletta naponta kétszer** és 100 mg ritonavir naponta kétszer.

#### **Gyermekek 6 éves kor felett és ha testtömegük legalább 39 kg**

Gyermekek kaphatják a felnőtteknek előírt adagot: **egy 700 mg-os Telzir tabletta naponta kétszer**, naponta kétszer 100 mg ritonavirrel együtt, ha le tudják egészben nyelni a tablettát.

#### **Gyermekek 6 éves kor felett és 39 kg-nál kisebb testtömeggel**

A Telzir belsőleges szuszpenziót kell alkalmazni.

### **Májbetegségben szenvedő felnőttek**

Ha Önnek enyhe májbetegsége van, a szükséges adag: **egy Telzir tabletta (700 mg) naponta kétszer**, együtt 100 mg ritonavirrel **csak naponta egyszer**. Közepesen súlyos vagy súlyos májbetegség esetén a Telzir adagját csökkenteni kell. Ezt az adagmódosítást a Telzir tablettával nem lehet megoldani. Önnek Telzir belsőleges szuszpenziót kell kapnia.

### **Ha az előírtnál több Telzir-t vett be**

Ha több Telzir-t vett be, mint az előírt adag:

→ **Azonnal forduljon tanácsért kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.**

### **Ha elfelejtette bevenni a Telzir-t**

Ha elfelejti bevenni a Telzir egy adagját, pótolja ezt, mihamarabb észébe jut, és ezt követően folytassa az előírások szerint a gyógyszer szedését. **Ne vegyen be kétszeres adagot az elfelejtett adag pótlására.**

### **Ne hagyja abba a Telzir szedését utasítás nélkül**

Mindaddig folytassa a Telzir szedését, ameddig azt kezelőorvosa javasolja. Nem szabad abbahagynia anélkül, hogy kezelőorvosával ezt megbeszélne.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérsírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. HIV-fertőzés kezelése esetén sokszor nehéz megállapítani, hogy a mellékhatásokat a Telzir vagy az egyidejűleg szedett egyéb gyógyszerek vagy maga a HIV-betegség okozza-e. Ezért nagyon fontos, hogy az **egészségi állapotában bekövetkezett bármilyen változásról tájékoztassa kezelőorvosát.**

### **Nagyon gyakori mellékhatások**

Ezek **10 beteg közül több mint 1-nél** jelentkezhetnek:

- Hasmenés
- A *koleszterin* (a vérsírok egyik fajtája) szintjének emelkedése.

### **Gyakori mellékhatások**

Ezek **10 beteg közül legfeljebb 1-nél** jelentkezhetnek:

- A *trigliceridek* (a vérsírok egyik fajtája) szintjének emelkedése.
- Hányinger, hányás, gyomorfájdalom, laza széklet;
- Bőrkiütés (vörös, kidudorodó vagy viszkető) – ha a bőrkiütés súlyos, lehet, hogy abba kell hagynia ennek a gyógyszernek a szedését;
- Fejfájás, szédülés;
- Fáradtságérzés;
- A májban termelődő *transzamináz* nevű enzimek, valamint a hasnyálmirigy által termelt *lipáz* nevű enzim szintjének emelkedése;
- A száj és az ajkak körüli zsibbadás, érzészavar.

### **Nem gyakori mellékhatások**

Ezek **100 beteg közül legfeljebb 1-nél** jelentkezhetnek:

- Az arc, az ajak vagy a nyelv duzzanata (*angioödéma*).

### **Ritka mellékhatások**

Ezek **1000 beteg közül legfeljebb 1-nél** jelentkezhetnek:

- Súlyos vagy életveszélyes bőrreakció (*Stevens–Johnson-szindróma*).

### **Izompanaszok jelentkezhetnek**

Izomfájdalom, nyomásérzékenység vagy izomgyengeség előfordult, főleg olyan betegeknél, akik antiretrovirális gyógyszereket, köztük proteázgátlókat és nukleozid-analógokat szedtek. Az izomrendellenességek ritkán súlyosak lehetnek (*rabdomiolízis*). Ha Ön izompanaszokat észlel:

→ **Értesítse kezelőorvosát.**

### **Hemofiliásoknál a vérzékenység fokozódhat**

Proteázgátlóval kezelt **A és B típusú hemofiliás** betegeknél előfordult a vérzékenység fokozódása, mialatt proteázgátlókat szedtek.

Ha ez Önnél is előfordul:

→ **Azonnal értesítse kezelőorvosát.**

### **Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik**

→ **Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.** Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

### **A HIV kombinációs kezelésével kapcsolatos további mellékhatások**

#### **A régi fertőzések fellángolhatnak**

Az előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegek immunrendszere gyenge, és nagyobb az esélyük súlyos fertőzések (opportunisták fertőzések) kialakulására. Ha ezek a betegek elkezdik a kezelést, lehet, hogy régi, rejtett fertőzéseik fellángolnak, ezért gyulladás jelei és tünetei léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer megerősödik, és a szervezet felveszi a harcot ezekkel a fertőzésekkel szemben.

Az opportunisták fertőzéseken kívül autoimmun betegségek (olyan kórképek, amelyekben az immunrendszer a test egészséges szöveteire támad) is előfordulhatnak, amikor Ön elkezdni szedni a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszereket. Az autoimmun betegségek akár hónapokkal a kezelés megkezdését követően is kialakulhatnak. Ha Ön fertőzésre utaló vagy egyéb tüneteket észlel, pl. izomgyengeséget, a kezekben és a lábokban kezdődő, majd a törzs felé előrehaladó gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást, kérjük, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát a megfelelő kezelés érdekében.

#### **Amennyiben bármilyen, fertőzésre utaló tüneteket vagy gyulladásra utaló jeleket észlel:**

→ **Azonnal értesítse kezelőorvosát. A fertőzés kezelésére ne vegyen be egyéb gyógyszert, amíg nem kérte kezelőorvosa tanácsát.**

#### **Csontrendszeri problémái lehetnek**

Egyes betegeknél, akik a HIV-re kombinált kezelést kapnak, egy *oszteonekrózis* nevű betegség (csontelhalás) alakulhat ki. Ez a csontszövet részleges elhalását jelenti, a csontok vérellátásának csökkenése miatt.

A betegeknél nagyobb valószínűséggel alakul ki ez az állapot:

- ha hosszú időn keresztül kapnak kombinációs kezelést;
- ha egyidejűleg gyulladáscsökkentő gyógyszereket, úgynevezett kortikoszteroidokat is szednek;
- ha alkoholt fogyasztanak;
- ha immunrendszerük nagyon legyengült;
- ha túlsúlyosak.

#### **Jelek, amelyekre figyelnie kell:**

- **ízületi merevség,**
- **ízületi fájdalom** (különösen a csípő, a térd és a váll környékén),
- **mozgási nehézség.**



Ha bármelyik fenti tünetet észleli:

→ **Értesítse kezelőorvosát.**

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Telzir-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon és a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne szedje a gyógyszert.

A Telzir nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Telzir**

- **A hatóanyag a fozamprenavir.** Minden tablettát 700 mg fozamprenavirt tartalmaz fozamprenavir-kalcium formájában (kb. 600 mg amprenavirnak felel meg).
- Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, povidon K30, magnézium-sztearát, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, hipromellóz, titán-dioxid (E171), glicerin-triacetát, vörös vas-oxid (E172).

### **Milyen a Telzir külleme és mit tartalmaz a csomagolás**

A Telzir 60 filmtablettát tartalmazó műanyag tartályban kapható. A tablettát kapszula alakú, mindkét oldalon domború, rózsaszínű, egyik oldalon „GXLL7” jelzéssel.

A Telzir belsőleges szuszpenzió formájában is rendelkezésre áll olyan betegek részére, akik nem tudják lenyelni a tablettát.

## A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

### Gyártó

Glaxo Wellcome Operations  
Priory Street  
Ware  
Hertfordshire SG12 0DJ  
Egyesült Királyság

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

### Forgalomba hozatali engedély jogosultja

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Hollandia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

#### **België/Belgique/Belgien**

ViiV Healthcare sprl/bvba  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

#### **Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: + 370 5 264 90 00  
info.lt@gsk.com

#### **България**

ГлаксoСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

#### **Luxembourg/Luxemburg**

ViiV Healthcare sprl/bvba  
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**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0)30 6986060  
contact-nl@viihealthcare.com

#### **Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: + 372 6676 900  
estonia@gsk.com

#### **Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

#### **Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

#### **Österreich**

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

**España**

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: + 34 902 051 260  
es-ci@viivhealthcare.com

**France**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 385 1 6051 999

**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 9212611

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00  
gskcyprus@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
lv-epasts@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  
viiiv.fi.pt@viivhealthcare.com

**România**

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.  
Tel: + 4021 3028 208

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 280 25 00  
medical.x.si@gsk.com

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
repcia.sk@gsk.com

**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**

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Telzir 50 mg/ml belsőleges szuszpenzió

Fozamprenavir

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- **Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.**

**A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Telzir és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Telzir szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Telzir-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Telzir-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Telzir és milyen betegségek esetén alkalmazható?

**A Telzir-t a humán immunhiány vírus (HIV) okozta fertőzés kezelésére alkalmazzák.**

A Telzir az úgynevezett antiretrovirális (retrovírus-ellenes) gyógyszerek csoportjába tartozik. Együtt alkalmazzák egy kis adagban adott másik gyógyszerrel, a ritonavirral, amely megemeli a Telzir vérszintjét. A Telzir az antiretrovirális gyógyszerek azon csoportjába tartozik, melyeket *proteázgátlóknak* neveznek. A proteáz egy, a HIV által termelt enzim, amelyik lehetővé teszi, hogy az Ön vérében lévő fehérvérsejtekben (*CD4 sejtek*) a vírusok felszaporodjanak. A proteáz működésének megakadályozásával a Telzir megállítja a HIV szaporodását és további CD4 sejtek megfertőződését.

A Telzir-t kis adagú ritonavirral együtt, más antiretrovirális gyógyszerekkel kombinálva alkalmazzák („kombinációs kezelés”) HIV-fertőzésben szenvedő felnőttek, serdülők és 6 éves vagy idősebb gyermekek kezelésére.

A HIV ellenállóvá (rezisztenssé) válhat a HIV-ellenes gyógyszerekkel szemben. Ennek elkerülése és a betegség súlyosbodásának megakadályozása érdekében nagyon fontos, hogy minden gyógyszerét pontosan az orvos előírásának megfelelően szedje.

A Telzir nem akadályozza meg, hogy Ön továbbadja másoknak a HIV-et. A HIV-fertőzés vagy fertőzött egyénnel folytatott szexuális kapcsolat, vagy fertőzött vérrrel történő átvitel (pl. közös injekciós tű használata) útján terjed.

## 2. Tudnivalók a Telzir szedése előtt

**A Telzir-t kis adagú ritonavirrel és más antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban kell szedni.** Ezért fontos, hogy olvassa el figyelmesen ezeknek a gyógyszereknek a dobozában található betegtájékoztatót. Ha további kérdései vannak a ritonavirrel vagy valamely másik felírt gyógyszerrel kapcsolatban, kérjük forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

### Ne szedje a Telzir-t:

- **ha allergiás** fozamprenavirra, amprenavirra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére vagy ritonavirra.
- **ha a következő gyógyszerek közül bármelyiket szedi:**
  - alfuzozin ( **prosztatata problémák** kezelésére alkalmazzák);
  - asztemizol vagy terfenadin (gyakran használják  **allergiás** tünetek kezelésére – ezek a gyógyszerek esetleg vény nélkül is kaphatók);
  - pimozid ( **skizofrénia** kezelésére alkalmazzák);
  - kvetiapin ( **skizofrénia, bipoláris betegség** és  **major depresszív zavar** kezelésére alkalmazzák);
  - lurazidon ( **skizofrénia** és  **bipoláris betegség** kezelésére alkalmazzák);
  - ciszaprid ( **emésztési zavarok** enyhítésére alkalmazzák);
  - ergot-származékok ( **fejfájás** kezelésére alkalmazzák);
  - rifampicin ( **tuberkulózis** kezelésére alkalmazzák);
  - amiodaron, kinidin, flekainid és propafenon ( **szívgyógyszerek**);
  - bepridil ( **magasvérnyomás** kezelésére alkalmazzák);
  - szájon át szedett midazolám vagy triazolám ( **szorongás** kezelésére alkalmazzák);
- orbáncfü (*Hypericum perforatum*) tartalmú készítmények;
- lovasztatin, szimvasztatin (a  **koleszterin** szintjének csökkentésére alkalmazzák);
- szildenafil, ha a  **pulmonális artériás hipertónia** (a vért a tüdőbe szállító erek betegsége) kezelésére alkalmazzák;
- paritaprevir (hepatitisz C vírus fertőzés kezelésére alkalmazzák).

→**Értesítse kezelőorvosát, ha ezek bármelyike érvényes Önre.**

### A Telzir fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

#### A Telzir szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- **Ha allergiás szulfonamid-tartalmú gyógyszerekre.** Lehet, hogy a Telzir-re is allergiás.
- **Ha májbetegsége van.** Kezelőorvosa a májkárosodás mértékétől függően csökkentheti a Telzir és a ritonavir adagját. Önt rendszeresen ellenőrizni fogják a Telzir szedése alatt. Ha májbetegsége rosszabbodik, lehet, hogy a Telzir szedését átmenetileg vagy véglegesen abba kell hagynia. Azoknál, akik krónikus hepatitisz B vagy C betegségben szenvednek és kombinációs kezelést kapnak, fokozott a súlyos májproblémák jelentkezésének kockázata.
- **Ha Önnek alvadási zavarból eredő vérzékenysége van (hemofiliás).** Proteázgátlók (mint a Telzir) szedése alatt előfordulhat a vérzékenység fokozódása. Ennek az oka nem ismert. Lehet, hogy több VIII-as faktort kell kapnia vérzékenysége kezelésére.
- **Ha Ön cukorbeteg.** Egyes antivirális gyógyszereket, így proteázgátlókat szedő betegeknél előfordult a vércukorszint emelkedése vagy a cukorbetegség (diabétesz) súlyosbodása. Az is előfordult, hogy néhány betegnél ezen gyógyszerek szedése közben alakult ki diabétesz.
- Ha bármilyen egyéb gyógyszert szed. Lásd alább az „Egyéb gyógyszerek és a Telzir” részt.

→ **Mondja el kezelőorvosának, ha a fentiek bármelyike érvényes Önre.** A gyógyszer szedése alatt soron kívüli ellenőrző vizsgálatokra, így vérvizsgálatokra lesz szüksége.

Orvosa ellenőrizni fogja az Ön vércukorszintjét a Telzir-kezelés előtt és annak folyamán.

### **Figyeljen a fontos tünetekre**

A HIV-fertőzés gyógyszeres kezelése alatt egyes embereknél egyéb – akár súlyos – állapotok is kialakulhatnak. Ezek a következők:

- régi fertőzések fellángolása
- testalkatváltozás
- csontrendszeri problémák.

Önnek ismernie kell a fontos jeleket és tüneteket, hogy azokra odafigyelhessen, mielőtt szedi a Telzir-t.

**Kérjük olvassa el ennek a tájékoztatónak a 4. fejezetében „A HIV kombinációs kezelésével kapcsolatos további mellékhatások” részben foglaltakat.** Ha bármilyen kérdése van ezzel az információval vagy a tanácsokkal kapcsolatban:

→ **Beszéljen kezelőorvosával.**

### **Bőrkiütés előfordulhat.**

A Telzir-t azonban tovább szedheti. Antihisztaminokkal kezelhető a kiütés. Ritkán súlyos vagy nagyon súlyos lehet a bőrkiütés (*Stevens–Johnson-szindróma*). Ilyen esetben a Telzir szedését azonnal abba kell hagynia, és soha többet nem szedheti.

### **Mások védelme**

A HIV-fertőzés fertőzött személlyel létesített szexuális kapcsolat, illetve fertőzött vérrrel történő átvitel útján terjed (például közösen használt injekciós tű által). E gyógyszer szedése ellenére Ön továbbra is terjesztheti a HIV-fertőzést, habár hatásos retrovírus-ellenes kezelés ennek kockázatát csökkenti. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy milyen óvintézkedések szükségesek mások megfertőzésének elkerülése érdekében.

### **Egyéb gyógyszerek és a Telzir**

**Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről** – beleértve a gyógynövény készítményeket vagy a vény nélkül kapható gyógyszereket is. Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy ezeket a gyógyszereket szedheti-e Telzir-rel és ritonavirrel együtt. Ez **nagyon fontos**, mivel a Telzir vagy a ritonavir erősítheti vagy gyengítheti más gyógyszerek hatását. Ez néha súlyos egészségügyi problémákhoz vezethet.

**Van néhány gyógyszer, amelyet nem szabad Telzir-rel együtt szedni.** Ellenőriznie kell a gyógyszerek felsorolását ennek a beteg tájékoztatónak a 2. fejezete elején, a „Ne szedje a Telzir-t” részben.

### **Az alábbi gyógyszerek szedése nem ajánlott Telzir/ritonavirrel együtt:**

- ketokonazol és itrakonazol, naponta 200 mg-nál nagyobb adagban (**gombás fertőzések** kezelésére alkalmazzák);
- rifabutin, másodnaponként 150 mg-nál nagyobb adagban (**antibiotikum**);
- lidokain, injekcióban beadva;
- halofantrin (**malária** kezelésére alkalmazzák);
- szildenafil, vardenafil vagy tadalafil (**merevedési zavarok** kezelésére alkalmazzák);
- naponta 20 mg-nál nagyobb adagban atorvasztatin (a **koleszterin** szintjének csökkentésére alkalmazzák);
- flutikazon-propionát és az **asztma** kezelésére szolgáló hasonló gyógyszerek, kivéve ha alkalmazásuk feltétlenül szükséges. Ebben az esetben gondos ellenőrzésre van szükség.
- lopinavir és ritonavir kombinációja (**HIV-fertőzés** kezelésére alkalmazzák);
- raltegravir (**HIV-fertőzés** kezelésére alkalmazzák);
- szimeprevir, daklataszvir (**hepatitisz C vírus fertőzés** kezelésére alkalmazzák);
- maravirok (**HIV-fertőzés** kezelésére alkalmazzák).

**Az Ön állapotát gondosan ellenőrizni fogják, ha az alábbi gyógyszereket szedi Telzir/ritonavirrel együtt:**

- atorvasztatin, legfeljebb napi 20 mg adagban (a **koleszterin** szintjének csökkentésére alkalmazzák);

- karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin (**epilepszia** kezelésére alkalmazzák);
- ciklosporin, rapamicin, takrolimusz (**az immunrendszer** erejét csökkentik);
- dolutegravir (**HIV-fertőzés** kezelésére alkalmazzák);
- dezipramin, nortriptilin, paroxetin és hasonló gyógyszerek (**depresszió** kezelésére alkalmazzák);
- warfarin és egyéb, **véralvadásgátló** gyógyszerek;
- injekcióban alkalmazott midazolám (**szorongás** kezelésére alkalmazzák);
- klaritromicin, eritromicin (**antibiotikum**);
- metadon (**heroin-helyettesítő**);
- dazatinib, nilotinib, ibrutinib, vinblasztin és everolimusz (**daganatos betegségek néhány típusának** a kezelésére alkalmazzák).

**Az Ön Telzir adagjának megváltoztatására lehet szükség, ha a következő gyógyszert szedi:**

- etravirin (**HIV-fertőzés** kezelésére alkalmazzák).

### **Hormonális fogamzásgátlás**

Ha a Telzir-t és a ritonavirt fogamzásgátló tabletta szedése mellett kapja, ez károsíthatja a májat, és csökkentheti a fogamzásgátló hatását.

→ **Válasszon más, nem hormonális fogamzásgátló módszert, pl. óvszer használatát.**

Telzir/ritonavir és más hormonkezelések, pl. hormonpótló kezelés egyidejűleg történő alkalmazásával kapcsolatosan nem végeztek vizsgálatokat.

### **A Telzir bevétele étellel**

**Felnőtteknek** a Telzir belsőleges szuszpenziót **étel nélkül** és üres gyomorra kell bevenni.

**Gyermekeknek és serdülőknek** a Telzir belsőleges szuszpenziót **étellel** kell bevenni.

### **Terhesség**

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne:

→ A gyógyszer szedése előtt **beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.**

### **Szoptatás**

**HIV-pozitív nőknek nem szabad szoptatniuk**, mert a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre. Nem ismert, hogy a Telzir hatóanyagai kiválasztódhatnak-e az Ön anyatejébe.

Amennyiben Ön szoptat vagy tervezi, hogy szoptasson:

→ **Haladéktalanul beszéljen kezelőorvosával.**

### **Fontos információk a Telzir belsőleges szuszpenzió összetevőiről**

A Telzir belsőleges szuszpenzió **propil- és metil-parahidroxibenzoátot** tartalmaz. Ezek az összetevők allergiás reakciót válthatnak ki (amely esetleg késleltetve is jelentkezhethet).

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Telzir szédülést okozhat, és más mellékhatásai is vannak, amelyek csökkenthetik az éberséget.

→ **Ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépet**, csak ha jól érzi magát.

### **Maradjon rendszeres kapcsolatban kezelőorvosával**

A Telzir segít az Ön állapotának kezelésében, de nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést. Rendszeresen szednie kell minden nap annak érdekében, hogy megakadályozza a betegség rosszabbodását. Továbbra is előfordulhat, hogy egyéb fertőzések vagy a HIV-fertőzéssel kapcsolatban más betegségek alakulnak ki szervezetében.

→ **Tartsa a kapcsolatot kezelőorvosával, és ne hagyja abba a Telzir szedését**, hacsak kezelőorvosa nem tanácsolja.

## **3. Hogyan kell szedni a Telzir-t?**

**A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje.** Nagyon fontos, hogy a Telzir és a ritonavir **teljes** napi adagját bevegye, ahogyan azt az orvos

előírta. **Ne vegyen be többet** az ajánlott adagnál. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az első adag bevétele előtt a palackot fel kell rázni 20 másodpercig. A további adagok előtt a palackot 5 másodpercig kell rázni.

Az adagok pontos kiméréséhez egy 10 ml-es beosztású adagoló fecskendő is van a dobozban.

### **Felnőttek**

**Felnőtteknek** a Telzir belsőleges szuszpenziót **étel nélkül** és üres gyomorral kell bevenni. Az ajánlott adag **14 ml Telzir belsőleges szuszpenzió** (700 mg fozamprenavir) **naponta kétszer**, együtt naponta kétszer 100 mg ritonavirrel (kapszula vagy belsőleges oldat formájában).

**Gyermekek 6 éves kor felett és ha testtömegük legalább 25 kg.**

**Gyermekeknek** a Telzir belsőleges szuszpenziót **étellel** kell bevenni.

Az adagot a **testtömeg** alapján a kezelőorvos számolja ki.

Az ajánlott adag **0,36 ml** Telzir belsőleges szuszpenzió **testtömeg-kilogrammonként** (18 mg fozamprenavir testtömeg-kilogrammonként) **naponta kétszer**, együtt adva naponta kétszer 3 mg/testtömeg-kilogramm ritonavir belsőleges oldattal.

25 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek részére nem adható dózisajánlás.

Gyermekek kaphatják a ritonavir kapszula felnőtt adagját (100 mg naponta kétszer), ha testtömegük legalább 33 kg, és le tudják egészben nyelni a kapszulát.

### **Más lehetőség a Telzir belsőleges szuszpenzió adása helyett:**

Gyermekek kaphatják a felnőtteknek előírt adagot: **egy 700 mg-os Telzir tablettát naponta kétszer** (naponta kétszer 100 mg ritonavirrel együtt), ha testtömegük legalább 39 kg, és le tudják egészben nyelni a tablettát.

### **Gyermekek 6 éves kor alatt**

A Telzir adása 6 évesnél fiatalabb gyermekeknek nem ajánlott.

### **Májbetegségben szenvedő felnőttek**

Ha Önnek enyhe májbetegsége van, az adag **14 ml Telzir belsőleges szuszpenzió** (700 mg fozamprenavir) **naponta kétszer**, együtt 100 mg ritonavirrel **csak naponta egyszer**. Közepesen súlyos májbetegség esetén az adag **9 ml Telzir belsőleges szuszpenzió** (450 mg fozamprenavir) naponta kétszer, együtt 100 mg ritonavirrel **csak naponta egyszer**. Súlyos májbetegség esetén az adag 6 ml Telzir belsőleges szuszpenzió (300 mg fozamprenavir) naponta kétszer, együtt 100 mg ritonavirrel **csak naponta egyszer**.

### **Lépésenkénti alkalmazási útmutató**

A Telzir-t ne keverje más gyógyszerrel sem a palackban, sem az adagoló fecskendőben.

1. **A palackot jól rázza fel**, mielőtt alkalmazza a gyógyszert
2. **Vegye le** és tegye félre a **kupakot**
3. **Tolja a műanyag csatlakozó feltétet a palack nyakába**, miközben erősen tartja a palackot.
4. **A fecskendőt helyezze** erős mozdulattal a csatlakozó feltétbe.
5. **Fordítsa** nyílásával lefelé a **palackot**.
6. **Addig húzza a fecskendő dugattyúját**, míg a fecskendő meg nem telik a teljes adag első részletével.
7. **Fordítsa vissza** nyílásával felfelé a **palackot**, és vegye le a fecskendőt a feltétről.



8. **A fecskendő t vegye a szájába**, nekitámasztva a szájüreg falának. **Lassan nyomja be a fecskendő dugattyúját**, hogy legyen ideje a folyadék lenyeléséhez. Ne nyomja erősen, a folyadék ne lövelljen a torok mélyére, mert fuldoklást okozhat!
9. **Ismételje meg a 4.-8. pontban leírtakat, amíg a teljes adagot nem vette be.**
10. **Használat után ne hagyja a fecskendőt a palackban.** Vegye ki a fecskendőt és az adagoló feltétet, és mossa meg azokat alaposan, tiszta vízzel. Teljesen szárítsa meg ezeket, mielőtt újra használná.
11. **A kupakot szorosan csavarja vissza a palackra.**

#### **Ha az előírtnál több Telzir-t vett be**

Ha több Telzir-t vett be, mint az előírt adag:

→Azonnal forduljon tanácsért kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Telzir-t**

Ha elfelejti bevenni a Telzir egy adagját, pótolja ezt, mihamarabb észébe jut, és ezt követően folytassa az előírások szerint a gyógyszer szedését. **Ne vegyen be kétszeres adagot az elfelejtett adag pótlására.**

#### **Ne hagyja abba a Telzir szedését utasítás nélkül**

Mindaddig folytassa a Telzir szedését, ameddig azt kezelőorvosa javasolja. Nem szabad abbahagynia anélkül, hogy kezelőorvosával ezt megbeszélne.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendezésével, illetve a vérsírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

Mint minden gyógyszer, így a Telzir is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. HIV-fertőzés kezelése esetén sokszor nehéz megállapítani, hogy a mellékhatásokat a Telzir vagy az egyidejűleg szedett egyéb gyógyszerek vagy maga a HIV-betegség okozza-e. Ezért nagyon fontos, hogy az **egészségi állapotában bekövetkezett bármilyen változásról tájékoztassa kezelőorvosát.**

#### **Nagyon gyakori mellékhatások**

Ezek **10 beteg közül több mint 1-nél** jelentkezhetnek:

- Hasmenés;
- A *koleszterin* (a vérsírok egyik fajtája) szintjének emelkedése.

#### **Gyakori mellékhatások**

Ezek **10 beteg közül legfeljebb 1-nél** jelentkezhetnek:

- A *trigliceridek* (a vérsírok egyik fajtája) szintjének emelkedése.
- Hányinger, hányás, gyomorfájdalom, laza széklet;
- Bőrkiütés (vörös, kidudorodó vagy viszkető) – ha a bőrkiütés súlyos, lehet, hogy abba kell hagynia ennek a gyógyszernek a szedését;
- Fejfájás, szédülés;
- Fáradtságérzés;
- A májban termelődő *transzamináz* nevű enzimek, valamint a hasnyálmirigy által termelt *lipáz* nevű enzim szintjének emelkedése;
- A száj és az ajkak körüli zsibbadás, érzészavar.

#### **Nem gyakori mellékhatások**

Ezek **100 beteg közül legfeljebb 1-nél** jelentkezhetnek:

- Az arc, az ajkak vagy a nyelv duzzanata (*angioödéma*).

### **Ritka mellékhatások**

Ezek **1000 beteg közül legfeljebb 1-nél** jelentkezhetnek:

- Súlyos vagy életveszélyes bőrreakció (*Stevens–Johnson-szindróma*).

### **Izompanaszok jelentkezhetnek**

Izomfájdalom, nyomásérzékenység vagy izomgyengeség előfordult, főleg olyan betegeknél, akik antiretrovirális gyógyszereket, köztük proteázgátlókat és nukleozid-analógokat szedtek. Az izomrendellenességek ritkán súlyosak lehetnek (*rabdomiolízis*). Ha Ön izompanaszokat észlel:

→ **Értesítse kezelőorvosát.**

### **Hemofiliásoknál a vérzékenység fokozódhat**

Proteázgátlóval kezelt **A és B típusú hemofiliás** betegeknél előfordult a vérzékenység fokozódása, mialatt a proteázgátlókat szedték.

Ha ez Önnél is előfordul:

→ **Azonnal értesítse kezelőorvosát.**

### **Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik**

→ **Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.** Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

### **A HIV-ellenes kombinált kezelés további, lehetséges mellékhatásai**

#### **A régi fertőzések fellángolhatnak**

Az előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegek immunrendszere gyenge, és nagyobb az esélyük súlyos fertőzések (opportunist fertőzések) kialakulására. Ha ezek a betegek elkezdik a kezelést, lehet, hogy régi, rejtett fertőzéseik fellángolnak, ezért gyulladás jelei és tünetei léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer megerősödik, és a szervezet felveszi a harcot ezekkel a fertőzésekkel szemben.

Az opportunist fertőzéseken kívül autoimmun betegségek (olyan kórképek, amelyekben az immunrendszer a test egészséges szöveteire támad) is előfordulhatnak, amikor Ön elkezdi szedni a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszereket. Az autoimmun betegségek kialakulhatnak akár hónapokkal a kezelés megkezdését követően. Ha Ön fertőzésre utaló vagy egyéb tüneteket észlel, pl. izomgyengeséget, a kezekben és a lábakban kezdődő, majd a törzs felé előrehaladó gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást, kérjük, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát a megfelelő kezelés érdekében.

#### **Amennyiben bármilyen, fertőzésre utaló tüneteket vagy gyulladásra utaló jeleket észlel:**

→ **Azonnal értesítse kezelőorvosát.** A fertőzés kezelésére ne vegyen be egyéb gyógyszert, amíg nem kérte kezelőorvosa tanácsát.

#### **Csontrendszeri problémái lehetnek**

Egyes betegeknél, akik a HIV-re kombinált kezelést kapnak, egy *oszteonekrózis* nevű betegség (csontelhalás) alakulhat ki. Ez a csontszövet részleges elhalását jelenti, a csontok vérellátásának romlása miatt.

A betegeknél nagyobb valószínűséggel alakul ki ez az állapot:

- ha hosszú időn keresztül kapnak kombinációs kezelést;
- ha egyidejűleg gyulladáscsökkentő gyógyszereket, úgynevezett kortikoszteroidokat is szednek;
- ha alkoholt fogyasztanak;
- ha immunrendszerük nagyon legyengült;
- ha túlsúlyosak.

#### **Jelek, amelyekre figyelnie kell:**

- **ízületi merevség,**

- **ízületi fájdalom** (különösen a csípő, a térd és a váll környékén),
- **mozgási nehézség.**

Ha bármelyik fenti tünetet észleli:

→ **Értesítse kezelőorvosát.**

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Telzir-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Nem fagyasztható. A Telzir nem igényel egyéb különleges tárolást.

A palackon és a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne szedje a gyógyszert.

**A palackot 28 nappal a felbontás után dobja el**, de semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Telzir**

- **A hatóanyag a fozamprenavir.** A szuszpenzió ml-enként 50 mg fozamprenavirt tartalmaz fozamprenavir-kalcium formájában (kb. 43 mg amprenavirnak felel meg).
- Egyéb összetevők: hipromellóz, szukralóz, poliszorbát 80, kalcium-klorid-dihidrát, mesterséges szőlő rágógumi aroma, természetes borsmenta aroma, tisztított víz, propilén-glikol, metil-parahidroxibenzoát (E218), propil-parahidroxibenzoát (E216).

### **Milyen a Telzir külleme és mit tartalmaz a csomagolás**

A Telzir 225 ml belsőleges szuszpenziót tartalmazó műanyag palackban kapható. Egy 10 ml-es beosztású adagoló fecskendő és egy csatlakozó feltét is van a dobozban. A szuszpenzió fehér vagy majdnem fehér színű.

A Telzir 700 mg-os filmtabletta formájában is rendelkezésre áll.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó**

#### **Gyártó**

Aspen Bad Oldesloe GmbH  
Industriestrasse 32-36  
D-23843 Bad Oldesloe  
Németország

#### **Forgalomba hozatali engedély jogosultja**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Hollandia

vagy

Glaxo Operations UK Ltd  
(trading as GlaxoWellcome  
Operations)  
Harmire Road  
Barnard Castle  
Co. Durham DL12 8DT  
Egyesült Királyság

vagy

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien**

ViiV Healthcare sprl/bvba  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

**Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: + 370 5 264 90 00  
info.lt@gsk.com

**България**

ГлаксoСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Luxembourg/Luxemburg**

ViiV Healthcare sprl/bvba  
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**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Danmark**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

**Deutschland**

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

**Nederland**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0)30 6986060  
contact-nl@viihealthcare.com

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: + 372 6676 900  
estonia@gsk.com

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: + 34 902 051 260  
es-ci@viivhealthcare.com

**France**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 385 1 6051 999

**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 9212611

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00  
gskcyprus@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
lv-epasts@gsk.com

**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  
vii.v.fi.pt@vii.vhealthcare.com

**România**

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.  
Tel: + 4021 3028 208

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 280 25 00  
medical.x.si@gsk.com

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
repcia.sk@gsk.com

**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**

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.