

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Telzir 700 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 700 mg fosamprenaviru vo forme fosamprenaviru vápenatého (čo zodpovedá približne 600 mg amprenaviru).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Ružové filmom obalené, podlhovasté, bikonvexné tablety na jednej strane s označením GXLL7.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Telzir v kombinácii s nízkodávkovým ritonavírom je indikovaný na liečbu dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 6 a viac rokov infikovaných vírusom ľudskej imunodeficiencie typ 1 (HIV-1) v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi.

U dospelých pacientov po predchádzajúcej stredne intenzívnej antiretrovírusovej liečbe sa nedokázalo, že Telzir v kombinácii s nízkodávkovým ritonavírom je taký účinný ako lopinavir / ritonavir. Neboli vykonané porovnávacie štúdie u detí alebo dospievajúcich.

U pacientov po predchádzajúcej intenzívnej liečbe nebolo používanie Telziru v kombinácii s nízkodávkovým ritonavírom dostatočne skúmané.

U pacientov po predchádzajúcej liečbe inhibítorom proteázy (PI) sa má voľba Telziru zakladať na individuálnom testovaní vírusovej rezistencie a na posúdení predchádzajúcej liečby (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Telzir sa musí podávať len s nízkodávkovým ritonavírom ako činiteľom, ktorý zvyšuje farmakokinetiku amprenaviru a v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi. Z tohto dôvodu sa pred začiatkom liečby Telzirom musí vziať do úvahy Súhrn charakteristických vlastností ritonaviru.

Liečbu má začať lekár so skúsenosťami v liečení HIV infekcie.

Fosamprenavir je pro-drug amprenaviru a nesmie sa podávať súčasne s inými liekmi obsahujúcimi amprenavir.

Všetkým pacientom sa musí zdôrazniť dôležitosť dodržiavania celého odporúčaného dávkovacieho režimu.

Opatrnosť sa odporúča, ak sa prekročia vyššie uvedené odporúčané dávky Telziru s ritonavírom (pozri časť 4.4).

Tableta Telziru sa podáva perorálne.

Tableta Telziru sa môže užiť s jedlom alebo nalačno.

Telzir je dostupný aj vo forme perorálnej suspenzie na použitie u pacientov, ktorí nie sú schopní prehĺtať tablety a u pediatrických pacientov, ktorí vážia menej ako 39 kg (prečítajte si, prosím, Súhrn charakteristických vlastností perorálnej suspenzie Telziru).

Dospelí

Odporúčaná dávka je 700 mg fosamprenaviru dvakrát denne so 100 mg ritonaviru dvakrát denne.

Pediatrickí pacienti vo veku od 6 rokov

Deti, ktoré vážia aspoň 39 kg a dokážu prehĺtať tablety, môžu užívať dávku pre dospelých, t.j. 700 mg tabletu Telziru dvakrát denne so 100 mg ritonaviru dvakrát denne.

Pre deti, ktoré vážia menej ako 39 kg je perorálna suspenzia Telziru odporúčaná možnosť pre najpresnejšie odmeranie dávky pre deti vypočítanej podľa telesnej hmotnosti (prečítajte si, prosím Súhrn charakteristických vlastností perorálnej suspenzie Telziru).

Deti mladšie ako 6 rokov

Telzir s ritonavírom sa neodporúča používať u detí mladších ako 6 rokov kvôli nedostatočným údajom o farmakokinetike, bezpečnosti a antivírusovej odpovedi (pozri časť 5.2).

Staršie osoby (vo veku nad 65 rokov)

U tejto populácie pacientov nebola farmakokinetika fosamprenaviru skúmaná (pozri časť 5.2). Preto nie je možné poskytnúť odporúčania pre túto populáciu pacientov.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U dospelých s miernou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh skóre: 5-6) je odporúčaná dávka fosamprenaviru 700 mg dvakrát denne so 100 mg ritonaviru **jedenkrát** denne.

U dospelých so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh skóre: 7-9) je odporúčaná dávka fosamprenaviru 450 mg dvakrát denne so 100 mg ritonaviru **jedenkrát** denne. Táto upravená dávka nebola hodnotená v klinickej štúdii a bola odvodená z extrapolácie (pozri časť 5.2). Vzhľadom na to, že túto dávku fosamprenaviru nie je možné dosiahnuť pomocou tabletovej formy, títo pacienti majú byť liečení perorálnou suspenziou fosamprenaviru.

U dospelých s ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh skóre: 10-15) sa má fosamprenavir používať opatrne a v zníženej dávke 300 mg fosamprenaviru dvakrát denne so 100 mg ritonaviru **jedenkrát** denne. Vzhľadom na to, že túto dávku fosamprenaviru nie je možné dosiahnuť pomocou tabletovej formy, títo pacienti majú byť liečení perorálnou suspenziou fosamprenaviru.

Celkovo možno konštatovať, že aj napriek týmto úpravám dávky u dospelých s poruchou funkcie pečene môžu mať niektorí pacienti v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene vyššie alebo nižšie ako predpokladané plazmatické koncentrácie amprenaviru a/alebo ritonaviru v dôsledku zvýšenej variability medzi jednotlivými pacientmi (pozri časť 5.2), preto sa musí prísne sledovať bezpečnosť a virologická odpoveď.

Nie je možné poskytnúť odporúčanie pre dávku pre deti a dospievajúcich s poruchou funkcie pečene, keďže v týchto vekových skupinách sa neuskutočnili žiadne štúdie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na fosamprenavir, amprenavir alebo ritonavir alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Telzir sa nesmie podávať súčasne s liekmi s úzkym terapeutickým oknom, ktoré sú substrátmi cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4), napr. s alfuzosínom, amiodarónom, astemizolom, bepridilom, cisapridom, dihydroergotamínom, ergotamínom, pimozidom, kvetiapínom, chinidínom, terfenadínom, perorálnym midazolamom (upozornenie týkajúce sa parenterálne podávaného midazolamu, pozri časť 4.5), perorálnym triazolamom, sildenafilom používaným na liečbu pulmonálnej arteriálnej hypertenzie (pre používanie sildenafilu u pacientov s erektilnou dysfunkciou, pozri časti 4.4 a 4.5).

Súbežné podávanie antipsychotického lieku obsahujúceho lurazidón a fosamprenaviru/ritonaviru (FPV/RTV) je kontraindikované (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie paritapreviru a fosamprenaviru/ritonaviru (FPV/RTV) je kontraindikované kvôli očakávanému zvýšeniu expozície paritapreviru a chýbajúcim klinickým údajom hodnotiacim veľkosť tohto zvýšenia (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie Telziru so simvastatínom alebo lovastatínom je kontraindikované kvôli zvýšenej plazmatickej koncentrácii lovastatínu a simvastatínu, čo môže zvýšiť riziko myopatie, vrátane rhabdomyolýzy (pozri časť 4.5).

Telzir s ritonavírom sa nesmie podávať súčasne s liekmi s úzkym terapeutickým oknom, ktoré sú vysoko závislé od metabolizmu CYP2D6, napr. flekainidom a propafenónom (pozri časť 4.5).

Kombinácia rifampicínu s Telzirom so súbežnou nízkou dávkou ritonaviru je kontraindikovaná (pozri časť 4.5).

Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) sa nesmú používať počas užívania Telziru z dôvodu rizika znížených plazmatických koncentrácií a znížených klinických účinkov amprenaviru (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti sa musia upozorniť na to, že liečba Telzirom alebo akákoľvek súčasná antiretrovírusová liečba nelieči HIV a že sa u nich môžu naďalej rozvíjať oportúnne infekcie a iné komplikácie HIV infekcie.

Fosamprenavir obsahuje sulfónamidový podiel. Potenciál pre skríženú citlivosť medzi liekmi v sulfónamidovej skupine a fosamprenavírom nie je známy. V pivotných štúdiách Telziru u pacientov užívajúcich fosamprenavir s ritonavírom neboli u pacientov s alergiou na sulfónamidy v anamnéze žiadne dôkazy o zvýšenom riziku ekzantémov oproti pacientom, ktorí nemali alergiu na sulfónamidy. Telzir sa napriek tomu musí používať opatrne u pacientov so známou alergiou na sulfónamidy.

Súčasné podávanie Telziru 700 mg dvakrát denne s ritonavírom v dávkach vyšších ako 100 mg dvakrát denne nebolo klinicky vyhodnotené. Použitie vyšších dávok ritonaviru by mohlo zmeniť bezpečnostný profil kombinácie, a preto sa neodporúča.

Ochorenie pečene

Telzir s ritonavírom sa musí používať opatrne a v znížených dávkach u dospelých s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Pacienti s chronickou hepatitídou B alebo C a liečení kombinovanou antiretrovírusovou liečbou sú vystavení zvýšenému riziku ťažkých a potenciálne fatálnych hepatálnych nežiaducich reakcií.

V prípade súčasnej antiretrovírusovej liečby hepatitídy B alebo C sa, prosím, riad'te aj príslušným Súhrnom charakteristických vlastností pre tieto lieky.

Pacienti s už existujúcou dysfunkciou pečene, vrátane chronickej aktívnej hepatitídy, majú počas kombinovanej antiretrovírusovej liečby zvýšenú frekvenciu abnormalít funkcie pečene a majú sa monitorovať v súlade so štandardným postupom. V prípade, že u takýchto pacientov existujú dôkazy o zhoršovaní ochorenia pečene, musí sa zväžiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

Lieky - interakcie

Použitie Telziru súčasne s halofantrínom alebo lidokaínom (systémovým) sa neodporúča (pozri časť 4.5).

PDE5 inhibítory používané na liečbu erektilnej dysfunkcie: Použitie Telziru súčasne s inhibítormi PDE5 (napr. sildenafilom, tadalafilom, vardenafilom) sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Predpokladá sa, že súbežné podávanie Telziru s nízkymi dávkami ritonaviru a s týmito liekmi bude podstatne zvyšovať koncentráciu týchto liekov a môže mať za následok zvýšenie výskytu nežiaducich reakcií spojených s inhibítorom PDE5, vrátane hypotenzie, zmien videnia a priapizmu (pozri časť 4.5). Uvedomte si, že súbežné podávanie Telziru s nízkymi dávkami ritonaviru so sildenafilom používaným na liečbu pulmonálnej arteriálnej hypertenzie je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Odporúča sa zníženie dávkovania rifabutínu najmenej o 75 %, keď sa podáva s Telzirom s ritonavírom. Ďalšia redukcia dávky môže byť potrebná (pozri časť 4.5).

Vzhľadom na to, že pri súčasnom podávaní fosamprenaviru, ritonaviru a perorálnych kontraceptív môže existovať zvýšené riziko vzostupov pečeneých transamináz a môžu byť zmenené hormonálne hladiny, ženám vo fertílnom veku sa odporúčajú alternatívne nehormonálne metódy antikoncepcie (pozri časť 4.5).

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o súčasnom podávaní fosamprenaviru a ritonaviru s estrogénmi a/alebo progestagénmi, keď sa používajú ako lieky na hormonálnu substitučnú terapiu. Účinnosť a bezpečnosť týchto liekov pri používaní fosamprenaviru a ritonaviru nebola stanovená.

Antikonvulzíva (karbamazepín, fenobarbital) sa musia používať opatrne. Telzir môže byť menej účinný z dôvodu znížených plazmatických koncentrácií amprenaviru u pacientov, ktorí súčasne užívajú tieto lieky (pozri časť 4.5).

Keď sa súčasne s Telzirom podávajú imunosupresívne lieky (cyklosporín, takrolimus, rapamycín), odporúča sa sledovanie ich terapeutických koncentrácií (pozri časť 4.5).

Keď sa súčasne s Telzirom podávajú tricyklické antidepresíva (napr. desipramín a nortriptylín), odporúča sa sledovanie ich terapeutických koncentrácií (pozri časť 4.5).

Keď sa warfarín alebo iné perorálne antikoagulancia podávajú súčasne s Telzirom, odporúča sa zosilnené monitorovanie INR (medzinárodného normalizovaného pomeru) (pozri časť 4.5).

Súčasné použitie Telziru s ritonavírom a flutikazónu alebo iných glukokortikoidov, ktoré sú metabolizované CYP3A4 sa neodporúča, pokiaľ potenciálny benefit liečby neprevýši riziko systémových účinkov kortikosteroidov, vrátane Cushingovho syndrómu a supresie nadobličiek (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie fosamprenaviru/ritonaviru s inými antineoplastikami metabolizovanými CYP3A (napríklad dasatinib, nilotinib, ibrutinib, vinblastín a everolimus) môže zvyšovať koncentrácie týchto látok, čo môže zvyšovať riziko vzniku nežiaducich udalostí, ktoré sú zvyčajne spájané s týmito látkami. Pozrite si, prosím, príslušné informácie o lieku pre tieto lieky (pozri časť 4.5).

Priamo pôsobiace antivirotiká proti vírusu hepatitídy C (HCV): Keď sa priamo pôsobiace antivirotiká (direct-acting antivirals, DAA) proti vírusu hepatitídy C, ktoré sú metabolizované pomocou CYP3A4

alebo ktoré sú induktormi/inhibítormi CYP3A4, podávajú súbežne s fosamprenavirom/ritonavirom, očakávajú sa zmenené plazmatické koncentrácie liekov v dôsledku inhibície alebo indukcie aktivity enzýmu CYP3A4 (pozri časti 4.3 a 4.5).

Ekzantém / kožné reakcie

Väčšina pacientov s miernym alebo stredne ťažkým ekzantémom môže pokračovať v užívaní Telziru. Vhodné antihistaminiká (napr. cetirizín dihydrochlorid) môžu zredukovať pruritus a urýchliť vymiznutie ekzantému. Ťažké a život ohrozujúce kožné reakcie, zahŕňajúce Stevensov-Johnsonov syndróm, boli hlásené u menej ako u 1 % pacientov zaradených v programe klinického vývoja. Telzir sa musí natrvalo vysadiť v prípade ťažkého ekzantému, alebo v prípade ekzantému stredne ťažkej intenzity so systémovými alebo mukotickými príznakmi (pozri časť 4.8).

Hemofilickí pacienti

U pacientov s hemofiliou typu A a B liečených inhibítormi proteázy (PI) boli zaznamenané prípady zvýšeného krvácania vrátane spontánnych kožných hematómov a hemartróz. U niektorých pacientov bolo potrebné podanie ďalšieho faktora VIII. U viac ako u polovice hlásených prípadov sa v liečbe inhibítormi proteázy pokračovalo, alebo bola po prerušení znovu začatá. Uvádza sa príčinná súvislosť, i keď mechanizmus účinku nebol objasnený. Hemofilickí pacienti sa preto musia informovať o možnosti zvýšeného krvácania.

Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

Syndróm imunitnej reaktívácie

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie ("Combination Antiretroviral Therapy", CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Takéto reakcie sú pozorované počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po zahájení CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis carinii*. Akékoľvek zápalové symptómy sa musia zhodnotiť a v prípade potreby sa musí nasadiť liečba. V kontexte imunitnej reaktívácie bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (akou je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); hlásený čas ich vzniku je však premenlivejší a môžu sa vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou CART. Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Keď sa fosamprenavir a ritonavir podávajú súčasne, je možné, že profil metabolických liekových interakcií ritonaviru bude prevládať, pretože ritonavir je silnejším inhibítorom CYP3A4. Pred začiatkom liečby Telzirom s ritonavikom sa preto musia vziať do úvahy kompletne informácie pre predpisovanie ritonaviru. Ritonavir inhibuje aj CYP2D6 ale v menšom rozsahu ako CYP3A4. Ritonavir indukuje CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 a glukuronozyltransferázu.

Amprenavir, aktívny metabolit fosamprenaviru, aj ritonavir sú okrem toho primárne metabolizované v pečeni prostredníctvom CYP3A4. Akékoľvek lieky, ktoré buď zdieľajú túto metabolickú cestu, alebo modifikujú aktivitu CYP3A4, preto môžu ovplyvňovať farmakokinetiku amprenaviru a ritonaviru. Podanie fosamprenaviru s ritonavikom môže podobne modifikovať farmakokinetiku iných liečiv, ktoré zdieľajú túto metabolickú cestu.

Interakčné štúdie sa vykonali len u dospelých.

Pokiaľ nie je uvedené inak, nižšie popísané štúdie sa vykonali s odporúčaným dávkovaním fosamprenaviru/ritonaviru (t.j. 700/100 mg dvakrát denne) a interakcia sa hodnotila v podmienkach rovnovážneho stavu, keď sa lieky podávali počas 10 až 21 dní.

Lieky podľa terapeutickej oblasti	Interakcia Geometricky priemerná zmena (%) (Možný mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
ANTIRETROVÍRUSOVÉ LIEKY <i>Nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy:</i>		
Efavirenz 600 mg jedenkrát denne	Nepozorovala sa žiadna klinicky významná interakcia.	Nie je potrebná úprava dávkovania.
Nevirapín 200 mg dvakrát denne	Nepozorovala sa žiadna klinicky významná interakcia.	Nie je potrebná úprava dávkovania.

Etravirín (Štúdia vykonaná s 8 pacientmi)	Amprenavir AUC ↑ 69 % Amprenavir C _{min} ↑ 77 % Amprenavir C _{max} ↑ 62 % Etravirín AUC ↔ ^a Etravirín C _{min} ↔ ^a Etravirín C _{max} ↔ ^a ^a Porovnanie založené na pôvodnej kontrole.	Telzir môže vyžadovať zníženie dávky (použitím perorálnej suspenzie).
<i>Nukleozidové / Nukleotidové inhibitory reverznej transkriptázy:</i>		
Abakavir Lamivudín Zidovudín Štúdia sa vykonala s amprenavirom. Žiadne štúdie liekových interakcií s fosamprenavirom (FPV)/ritonavirovom (RTV).	Neočakáva sa žiadna klinicky významná interakcia.	Nie je potrebná úprava dávkovania.
Didanozín, žuvacia tableta Žiadne štúdie liekových interakcií.	Neočakáva sa žiadna klinicky významná interakcia.	Nie je potrebné oddelené podávanie ani úprava dávkovania (pozri Antacidá).
Didanozín, gastrorezistentná kapsula Žiadne štúdie liekových interakcií.	Neočakáva sa žiadna klinicky významná interakcia.	Nie je potrebná úprava dávkovania.
Tenofovir dizoproxyl 245 mg jedenkrát denne	Nepozorovala sa žiadna klinicky významná interakcia.	Nie je potrebná úprava dávkovania.

<i>Inhibitory proteáz:</i> Na základe súčasných liečebných postupov sa duálna liečba všeobecne neodporúča s inhibítormi proteáz.		
Lopinavir / ritonavir 400 mg/100 mg dvakrát denne	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} ↔* * v porovnaní s lopinavirom / ritonavirovom 400 mg/100 mg dvakrát denne	Súbežné použitie sa neodporúča.

<p>Lopinavir / ritonavir 533 mg/133 mg dvakrát denne</p> <p>(Telzir 1 400 mg dvakrát denne)</p>	<p>Amprenavir: C_{max} ↓ 13 %* Amprenavir: AUC ↓ 26 %* Amprenavir: C_{min} ↓ 42 %* * v porovnaní s fosamprenavirom / ritonavirovom 700 mg/100 mg dvakrát denne</p> <p>(Zmiešaná indukcia/inhibícia CYP3A4, indukcia Pgp)</p>	
<p>Indinavir Sakvinavir</p> <p>Žiadne štúdie liekových interakcií.</p>		<p>Nie je možné poskytnúť žiadne odporúčania pre dávku.</p>
<p>Atazanavir</p> <p>300 mg jedenkrát denne</p>	<p>Atazanavir: C_{max} ↓ 24 %* Atazanavir: AUC ↓ 22 %* Atazanavir: C_{min} ↔* * v porovnaní s atazanavirom/ ritonavirovom 300 mg/100 mg jedenkrát denne</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔</p>	<p>Nie je potrebná úprava dávkovania.</p>
<p><i>Inhibitory integrázy</i></p>		
<p>Raltegravir</p> <p>400 mg dvakrát denne</p>	<p><u>Nalačno</u></p> <p>Amprenavir: C_{max} ↓ 14 % (-36 %; +15 %) AUC ↓ 16 % (-36 %; +8 %) C_{min} ↓ 19 % (-42 %; +13 %)</p> <p>Raltegravir: C_{max} ↓ 51 % (-75 %; -3 %) AUC ↓ 55 % (-76 %; -16 %) C_{min} ↓ 36 % (-57 %; -3 %)</p> <p><u>Po jedle</u></p> <p>Amprenavir: C_{max} ↓ 25 % (-41 %; -4 %) AUC ↓ 25 % (-42 %; -3 %) C_{min} ↓ 33 % (-50 %; -10 %)</p> <p>Raltegravir: C_{max} ↓ 56 % (-70 %; -34 %) AUC ↓ 54 % (-66 %; -37 %) C_{min} ↓ 54 % (-74 %; -18 %)</p>	<p>Súbežné použitie sa neodporúča. Významné zníženie expozície a C_{min}, ktoré sa pozorovalo tak u amprenaviru ako aj u raltegraviru (hlavne po jedle) môže viesť k virologickému zlyhaniu u pacientov.</p>

<p>Dolutegravir</p> <p>50 mg jedenkrát denne</p>	<p><u>Dolutegravir</u></p> <p>C_{max} ↓ 24 % AUC ↓ 35 % C_t ↓ 49 %</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔</p>	<p>Na základe klinických údajov o pozorovanom vzťahu medzi expozíciou liečivu a odpoveďou na liečbu sa neodporúča žiadna úprava dávkovania fosamprenaviru alebo dolutegraviru. Je potrebná obozretnosť a odporúča sa pozorné monitorovanie, keď sa táto kombinácia podáva pacientom rezistentným na inhibítory integrázy.</p>
<p><i>Antagonisty receptora CCR5</i></p>		
<p>Maravirok</p> <p>300 mg dvakrát denne</p>	<p>Maravirok: AUC_{12} ↑ 2,49 Maravirok: C_{max} ↑ 1,52 Maravirok: C_{12} ↑ 4,74</p> <p>Amprenavir: AUC_{12} ↓ 0,65 Amprenavir: C_{max} ↓ 0,66 Amprenavir: C_{12} ↓ 0,64</p> <p>Ritonavir: AUC_{12} ↓ 0,66 Ritonavir: C_{max} ↓ 0,61 Ritonavir: C_{12} 0,86</p>	<p>Súbežné použitie sa neodporúča. Pozorovali sa významné poklesy C_{min} amprenaviru, ktoré u pacientov môžu viesť k virologickému zlyhaniu.</p>
<p><i>Lieky proti vírusu hepatitídy C</i></p>		
<p>Simeprevir Daklatasvir</p>	<p>Nesledovali sa. Výsledky zo štúdií s inými inhibítormi HIV proteázy a simeprevirom alebo daklatasvirom naznačujú, že súbežné podanie fosamprenaviru/ritonaviru pravdepodobne bude viesť k zvýšenej plazmatickej expozícii simepreviru alebo daklatasviru v dôsledku inhibície enzýmu CYP3A4.</p>	<p>Neodporúča sa.</p>
<p>Paritaprevir (vo fixnej kombinácii s ritonavírom a ombitasvirom a podávaný súbežne s dasabuvírom)</p>	<p>Nesledoval sa. Výsledky zo štúdií s inými inhibítormi HIV proteázy a paritaprevirom/ritonavírom/ombitasvirom +/- dasabuvir naznačujú, že súbežné podanie fosamprenaviru/ritonaviru s paritaprevirom/ritonavírom/ombitasvirom +/- dasabuvir pravdepodobne bude viesť k zvýšenej plazmatickej expozícii paritapreviru v dôsledku inhibície enzýmu CYP3A4 a vyššej dávky ritonaviru.</p>	<p>Kontraindikované (pozri časť 4.3).</p>

ANTIARYTMIKÁ		
Amiodarón Bepridil Chinidín Flekainid Propafenón	Amiodarón: očakáva sa ↑ Bepridil: očakáva sa ↑ Chinidín: očakáva sa ↑ Inhibícia CYP3A4 prostredníctvom FPV/RTV Flekainid: očakáva sa ↑ Propafenón: očakáva sa ↑ Inhibícia CYP2D6 prostredníctvom RTV	Kontraindikované (pozri časť 4.3). Možnosť závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií, ako napríklad srdcových arythmií.
DERIVÁTY ERGOTU		
Dihydroergotamín Ergotamín Ergonovín Metylergonovín	Dihydroergotamín: očakáva sa ↑ Ergonovín: očakáva sa ↑ Ergotamín: očakáva sa ↑ Metylergonovín: očakáva sa ↑ (Inhibícia CYP3A4 prostredníctvom FPV/RTV)	Kontraindikované (pozri časť 4.3). Možnosť závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií, ako napríklad akútna ergotová toxicita charakterizovaná periférnym vazospazmom a ischémiou končatín a iných tkanív.
LÁTKY OVPLYVŇUJÚCE GASTROINTESTINÁLNU MOTILITU		
Cisaprid	Cisaprid: očakáva sa ↑ (Inhibícia CYP3A4 prostredníctvom FPV/RTV)	Kontraindikované (pozri časť 4.3). Možnosť závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií, ako napríklad srdcových arythmií.
ANTIISTAMINIKÁ (ANTAGONISTY H₁ HISTAMÍNOVÉHO RECEPTORA)		
Astemizol Terfenadín	Astemizol: očakáva sa ↑ Terfenadín: očakáva sa ↑ (Inhibícia CYP3A4 prostredníctvom FPV/RTV)	Kontraindikované (pozri časť 4.3). Možnosť závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií, ako napríklad srdcových arythmií.
NEUROLEPTIKÁ		
Pimozid	Pimozid: očakáva sa ↑ (Inhibícia CYP3A4 prostredníctvom FPV/RTV)	Kontraindikované (pozri časť 4.3). Možnosť závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií, ako napríklad srdcových arythmií.

ANTIPSYCHOTIKÁ		
Kvetiapín	Vzhľadom na inhibíciu CYP3A prostredníctvom Telziru sa očakáva zvýšenie koncentrácií kvetiapínu.	Súbežné podávanie Telziru a kvetiapínu je kontraindikované, keďže môže zvýšiť toxicitu súvisiacu s kvetiapínom. Zvýšené plazmatické koncentrácie kvetiapínu môžu viesť ku kóme.
Lurazidón Žiadne štúdie liekových interakcií s FPV/RTV.	Lurazidón: očakáva sa ↑ (Inhibícia CYP3A4)	Súbežné podávanie fosamprenaviru/ritonaviru s lurazidónom je kontraindikované z dôvodu možnosti vzniku závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií spájaných s lurazidónom (pozri časť 4.3).
INFEKCIA <i>Antibakteriálne látky:</i>		
Klaritromycín Štúdia sa vykonala s amprenavirom. Žiadne štúdie liekových interakcií s FPV/RTV.	Klaritromycín: očakáva sa stredne závažné ↑ (Inhibícia CYP3A4)	Používajte s opatnosťou.
Erytromycín Žiadne štúdie liekových interakcií.	Erytromycín: očakáva sa ↑ (Inhibícia CYP3A4 prostredníctvom FPV/RTV)	Používajte s opatnosťou.

<i>Antimykobakteriálne látky:</i>		
<p>Rifabutín 150 mg každý druhý deň</p>	<p>Rifabutín: C_{max} ↓ 14 %* Rifabutín: $AUC_{(0-48)}$ ↔*</p> <p>25-O-desacetylriľabutín: C_{max} ↑ 6-násobne* 25-O-desacetylriľabutín: $AUC_{(0-48)}$ ↑ 11-násobne* * v porovnaní s rifabutínom 300 mg jedenkrát denne</p> <p>Nezmenená expozícia amprenaviru v porovnaní s historickými kontrolami.</p> <p>(Zmiešaná indukcia/inhibícia CYP3A4)</p>	<p>Zvýšenie hladín 25-O-desacetylriľabutínu by potenciálne mohlo viesť k zvýšeniu výskytu nežiaducich udalostí spojených s rifabutínom, najmä uveitídy.</p> <p>Odporúča sa 75 % zníženie štandardnej dávky rifabutínu (t.j. na 150 mg každý druhý deň). Môže byť potrebné ďalšie zníženie dávky (pozri časť 4.4).</p>
<p>Rifampicín 600 mg jedenkrát denne</p> <p>(Amprenavir bez ritonaviru)</p> <p>Žiadne štúdie liekových interakcií s FPV/RTV.</p>	<p>Amprenavir: AUC ↓ 82 %</p> <p>Očakáva sa významné ↓ APV</p> <p>(Indukcia CYP3A4 prostredníctvom rifampicínu)</p>	<p>Kontraindikované (pozri časť 4.3).</p> <p>Pokles hodnoty AUC amprenaviru môže viesť k virologickému zlyhaniu a k vzniku rezistencie. Počas pokusov o prekonanie zníženej expozície zvýšením dávky iných inhibítorov proteáz s ritonavírom sa pozoroval vysoký výskyt pečňových reakcií.</p>
<i>Antifungicídne látky:</i>		
<p>Ketokonazol 200 mg jedenkrát denne počas štyroch dní</p> <p>Itrakonazol</p> <p>Žiadne štúdie liekových interakcií.</p>	<p>Ketokonazol: C_{max} ↑ 25 % Ketokonazol: AUC ↑ 2,69-násobne</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔</p> <p>Itrakonazol: očakáva sa ↑</p> <p>(Inhibícia CYP3A4 prostredníctvom FPV/RTV)</p>	<p>Neodporúčajú sa vysoké dávky (> 200 mg/deň) ketokonazolu alebo itrakonazolu.</p>

ANTACIDÁ, ANTAGONISTA H₂ HISTAMÍNOVEHO RECEPTORA A INHIBÍTORE PROTÓNOVEJ PUMPY		
<p>Jednorazová 30 ml dávka antacidovej suspenzie (zodpovedajúcej 3,6 gramu hydroxidu hlinitého a 1,8 gramu hydroxidu horečnatého)</p> <p>(Telzir 1 400 mg jednorazová dávka)</p>	<p>Amprenavir: C_{max} ↓ 35 % Amprenavir: AUC ↓ 18 % Amprenavir: C_{min} (C_{12h}) ↔</p>	<p>Pri súbežnom podávaní antacid, inhibítorov protónovej pumpy alebo antagonistov H₂ histamínového receptora nie je potrebná úprava dávkovania.</p>
<p>Ranitidín 300 mg jednorazová dávka</p> <p>(Telzir 1 400 mg jednorazová dávka)</p>	<p>Amprenavir: C_{max} ↓ 51 % Amprenavir: AUC ↓ 30 % Amprenavir: C_{min} (C_{12h}) ↔</p>	
<p>Ezomeprazol 20 mg jedenkrát denne</p>	<p>Amprenavir C_{max} ↔ Amprenavir AUC ↔ Amprenavir C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>(Zvýšenie pH žalúdka)</p>	
ANTI-KONVULZÍVA		
<p>Fenytoín 300 mg jedenkrát denne</p>	<p>Fenytoín: C_{max} ↓ 20 % Fenytoín: AUC ↓ 22 % Fenytoín: C_{min} ↓ 29 %</p> <p>Mierna indukcia CYP3A4 prostredníctvom FPV/RTV</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↑ 20 % Amprenavir: C_{min} ↑ 19 %</p>	<p>Odporúča sa monitorovať plazmatické koncentrácie fenytoínu a podľa potreby zvýšiť dávku fenytoínu.</p>
<p>Fenobarbital Karbamazepín</p> <p>Žiadne štúdie liekových interakcií.</p>	<p>Amprenavir: očakáva sa ↓ (Mierna indukcia CYP3A4)</p>	<p>Používajte s opatrnosťou (pozri časť 4.4).</p>
<p>Lidokaín (podávaný systémovo)</p> <p>Žiadne štúdie liekových interakcií.</p>	<p>Lidokaín: očakáva sa ↑ (Inhibícia CYP3A4 prostredníctvom FPV/RTV)</p>	<p>Súbežné použitie sa neodporúča. Môže spôsobiť závažné nežiaduce reakcie (pozri časť 4.4).</p>

<p>Halofantrín</p> <p>Žiadne štúdie liekových interakcií.</p>	<p>Halofantrín: očakáva sa ↑</p> <p>(Inhibícia CYP3A4 prostredníctvom FPV/RTV)</p>	<p>Súbežné použitie sa neodporúča. Môže spôsobiť závažné nežiaduce reakcie (pozri časť 4.4).</p>
<p>INHIBÍTORE PDE5</p>		
<p>Sildenafil Vardenafil Tadalafil</p> <p>Žiadne štúdie liekových interakcií.</p>	<p>Inhibítory PDE5: očakáva sa ↑</p> <p>(Inhibícia CYP3A4 prostredníctvom FPV/RTV)</p>	<p>Súbežné použitie sa neodporúča. Môže mať za následok zvýšenie výskytu nežiaducich reakcií spojených s inhibítorom PDE5, vrátane hypotenzie, zmien videnia a priapizmu (pozri písomnú informáciu liekov s obsahom PDE5 inhibítorov). Pacienti majú byť upozornení ohľadne týchto možných nežiaducich účinkov, ak užívajú PDE5 inhibítory spolu s Telzirom/ritonavírom (pozri časť 4.4). Uvedomte si, že súbežné podávanie Telziru s nízkymi dávkami ritonavíru so sildenafilom používaným na liečbu pulmonálnej arteriálnej hypertenzie je kontraindikované (pozri časť 4.3).</p>
<p>INHALAČNÉ/NAZÁLNE STEROIDY</p>		
<p>Flutikazónpropionát 50 µg intranazálne 4-krát denne počas 7 dní</p> <p>(Ritonavir 100 mg kapsuly dvakrát denne počas 7 dní)</p>	<p>Flutikazónpropionát: ↑</p> <p>Vlastné hladiny kortizolu: ↓ 86 %.</p> <p>Vplyv systémovej expozície flutikazónom na plazmatické hladiny ritonavíru nie je známy.</p> <p>Väčší vplyv sa dá očakávať, ak je flutikazónpropionát inhalovaný.</p> <p>(Inhibícia CYP3A4 prostredníctvom FPV/RTV)</p>	<p>Súbežné použitie sa neodporúča, pokiaľ možný prínos liečby neprevažuje nad rizikom systémových účinkov kortikosteroidov (pozri časť 4.4). Má sa zväžiť zníženie dávky glukokortikoidu za dôkladného sledovania lokálnych a systémových účinkov, alebo prejsť na glukokortikoid, ktorý nie je substrátom pre CYP3A4 (napr. beklometazón). V prípade vysadzovania glukokortikoidov môže byť nutné postupné znižovanie dávky počas dlhšej doby (pozri časť 4.4).</p>

ANTAGONISTY ALPHA 1-ADRENORECEPTOROV		
Alfuzosín	Je možné zvýšenie koncentrácie alfuzosínu, čo môže mať za následok hypotenziu. Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A4 prostredníctvom fosamprenaviru/ritonaviru.	Súbežné podávanie Telziru/ritonaviru s alfuzosínom je kontraindikované (pozri časť 4.3).

RASTLINNÉ PRÍPRAVKY		
Ľubovník bodkovaný <i>(Hypericum perforatum)</i>	Amprenavir : očakáva sa ↓ (Indukcia CYP3A4 prostredníctvom ľubovníka bodkovaného)	Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný sa nesmú kombinovať s Telzirom (pozri časť 4.3). Ak pacient ľubovník bodkovaný už užíva, skontrolujte hladiny amprenaviru, ritonaviru a HIV RNA a prerušte podávanie ľubovníka bodkovaného. Hladiny amprenaviru a ritonaviru sa po prerušení podávania ľubovníka bodkovaného môžu zvýšiť. Indukujúci účinok môže pretrvávať počas minimálne 2 týždňov po prerušení liečby ľubovníkom bodkovaným.
INHIBÍTORE HMG-CoA REDUKTÁZY		
Lovastatín Simvastatín Žiadne štúdie liekových interakcií.	Lovastatín: očakáva sa ↑ Simvastatín: očakáva sa ↑ (Inhibícia CYP3A4 prostredníctvom FPV/RTV)	Kontraindikované (pozri časť 4.3). Zvýšené koncentrácie inhibítorov HMG-CoA reductázy môžu spôsobiť myopatiu, vrátane rabdomyolýzy. Odporúča sa pravastatín alebo fluvastatín, pretože ich metabolizmus je nezávislý od CYP 3A4 a neočakávajú sa interakcie s inhibítormi proteáz.

Atorvastatín 10 mg jedenkrát denne počas 4 dní	Atorvastatín: C_{max} ↑ 184 % Atorvastatín: AUC ↑ 153 % Atorvastatín: C_{min} ↑ 73 % Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔ (Inhibícia CYP3A4 prostredníctvom FPV/RTV)	Majú sa podávať dávky atorvastatínu, ktoré nie sú vyššie ako 20 mg/deň, za pozorného sledovania toxicity atorvastatínu.
IMUNOSUPRESÍVA		
Cyklosporín Rapamycín Takrolimus Žiadne štúdie liekových interakcií.	Cyklosporín: očakáva sa ↑ Rapamycín: očakáva sa ↑ Takrolimus: očakáva sa ↑ (Inhibícia CYP3A4 prostredníctvom FPV/RTV)	Odporúča sa časté sledovanie terapeutických koncentrácií imunosupresív, až kým sa ich koncentrácie nestabilizujú (pozri časť 4.4).

BENZODIAZEPÍNY		
Midazolam Žiadne štúdie liekových interakcií.	Midazolam: očakáva sa ↑ (3- až 4-násobne pri parenterálnom midazolame) Na základe údajov získaných pri iných inhibítoroch proteáz sa očakáva, že plazmatické koncentrácie midazolamu budú významne vyššie, keď sa midazolam podáva perorálne. (Inhibícia CYP3A4 prostredníctvom FPV/RTV)	Telzir/ritonavir sa nesmú podávať súbežne s perorálne podávaným midazolamom (pozri časť 4.3), pričom pri súbežnom podávaní Telziru/ritonaviru a parenterálneho midazolamu je potrebná opatrnosť. Ak sa Telzir/ritonavir majú podať súbežne s parenterálnym midazolamom, má sa tak urobiť na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS) alebo v podobnom prostredí, v ktorom je zabezpečené dôkladné klinické sledovanie a vhodná liečba pre prípad útlmu dýchania a/alebo predĺženého sedatívneho účinku. Má sa zväžiť úprava dávkovania midazolamu, najmä ak sa podáva viac ako jedna dávka midazolamu.
TRICYKlickÉ ANTIDEPRESÍVA		
Dezipramín Nortriptylín Žiadne štúdie liekových interakcií.	Tricyklické antidepresíva: očakáva sa ↑ (Mierna inhibícia CYP2D6 prostredníctvom RTV)	Odporúča sa pozorné sledovanie terapeutických a nežiaducich reakcií na liečbu tricyklickými antidepresívami (pozri časť 4.4).

OPIOIDY		
Metadón ≤ 200 mg jedenkrát denne	(R-) metadón: C_{max} ↓ 21 % (R-) metadón: AUC ↓ 18 % (Indukcia CYP prostredníctvom FPV/RTV)	Neočakáva sa, že pokles (R-) metadónu (aktívny enantiomér) bude klinicky významný. Pacienti sa majú preventívne sledovať kvôli syndrómu z vysadenia.
PERORÁLNE ANTIKOAGULANCIA		
Warfarín Iné perorálne antikoagulancia Žiadne štúdie liekových interakcií.	Možné ↓ alebo ↑ antitrombotického účinku. (Indukcia a/alebo inhibícia CYP2C9 prostredníctvom RTV)	Odporúča sa intenzívnejšie monitorovanie medzinárodného normalizovaného pomeru (pozri časť 4.4).
PERORÁLNE KONTRACEPTÍVA		
Etinylestradiol 0,035 mg/noretisterón 0,5 mg jedenkrát denne	Etinylestradiol: C_{max} ↓ 28 % Etinylestradiol: AUC ↓ 37 % Noretisterón: C_{max} ↓ 38 % Noretisterón: AUC ↓ 34 % Noretisterón: C_{min} ↓ 26 % (Indukcia CYP3A4 prostredníctvom FPV/RTV) Amprenavir: C_{max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C_{min} ↔* * v porovnaní s historickými údajmi Ritonavir: C_{max} ↑ 63 %* Ritonavir: AUC ↑ 45 %* * v porovnaní s historickými údajmi U niektorých jedincov môže dôjsť ku klinicky významným vzostupom hladín pečeňových transamináz.	Ženám vo fertílno m veku sa odporúčajú alternatívne nehormonálne metódy antikoncepcie (pozri časť 4.4).

SELEKTÍVNE INHIBÍTORE SPÄTNÉHO VYCHYTÁVANIA SEROTONÍNU (SSRIS)		
Paroxetín 20 mg jedenkrát denne	Paroxetín: C_{max} ↓ 51 % Paroxetín: AUC ↓ 55 % Amprenavir: C_{max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C_{min} ↔* * v porovnaní s historickými údajmi Mechanizmus nie je známy.	Odporúča sa titrácia dávky paroxetínu vychádzajúca z klinického hodnotenia odpovede na liečbu antidepresívami. Pacienti na stabilnej dávke paroxetínu, ktorí začnú liečbu Telzirom a ritonavírom, sa majú sledovať kvôli odpovedi na liečbu antidepresívami.
ANTINEOPLASTIKÁ METABOLIZOVANÉ CYP3A		
Príklady antineoplastík: dasatinib nilotinib ibrutinib vinblastín everolimus Žiadne štúdie liekových interakcií s FPV/RTV.	dasatinib: očakáva sa ↑ nilotinib: očakáva sa ↑ ibrutinib: očakáva sa ↑ vinblastín: očakáva sa ↑ everolimus: očakáva sa ↑ (Inhibícia CYP3A4)	Keď sú antineoplastiká, ktoré sú metabolizované CYP3A, podávané súbežne s fosamprenavirom/ritonavírom, plazmatické koncentrácie týchto antineoplastík môžu byť zvýšené a môže sa zvýšiť riziko vzniku nežiaducich udalostí, ktoré sú zvyčajne spájané s týmito antineoplastikami. V prípade súbežného podávania antineoplastík metabolizovaných CYP3A si pozrite, prosím, príslušné informácie o lieku pre tieto lieky.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Pri rozhodovaní o použití antiretrovirov na liečbu infekcie HIV u gravidných žien a následne na zníženie rizika vertikálneho prenosu HIV na novorodenca sa spravidla majú vziať do úvahy údaje získané u zvierat (pozri časť 5.3) aj klinické skúsenosti u gravidných žien.

K dispozícii sú obmedzené klinické skúsenosti (menej ako 300 ukončených gravidít) s použitím fosamprenaviru u gravidných žien. Preukázalo sa, že u ľudí dochádza k prechodu amprenaviru placentou.

V štúdiách na zvieratách, pri systémových plazmatických expozíciách (AUC) amprenaviru nižších ako je expozícia pri terapeutickej dávke u pacientov liečených Telzirom, bola pozorovaná istá vývojová toxicita (pozri časť 5.3). So zreteľom k nízkej expozícii v štúdiách reprodukčnej toxicity nebola potenciálna vývojová toxicita Telziru úplne určená.

Telzir sa má používať počas gravidity, len ak potenciálny prínos opodstatňuje potenciálne riziko pre plod.

Dojčenie

V mlieku potkanov bol zistený materiál súvisiaci s amprenavirom, ale nie je známe, či sa amprenavir vylučuje do ľudského mlieka. U mláďat potkanov vystavených amprenaviru a fosamprenaviru prenatálne a postnatálne sa prejavila vývojová toxicita (pozri časť 5.3).

Odporúča sa, aby ženy žijúce s HIV svoje deti nedojčili, aby sa zabránilo prenosu HIV.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o vplyve fosamprenaviru na ľudskú fertilitu. U potkanov nemal fosamprenavir významný vplyv na fertilitu ani reprodukčnú výkonnosť (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch Telziru v kombinácii s ritonavírom na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Profil nežiaducich reakcií Telziru sa musí vziať na vedomie, keď sa zvažuje schopnosť pacienta viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Prehľad bezpečnostného profilu

Profil nežiaducich reakcií bol v príslušných štúdiách u dospelých podobný: u populácie pacientov bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby (APV30002, ESS100732) a u populácie pacientov po predchádzajúcej liečbe inhibítorom proteázy (dávkovanie dvakrát denne, APV30003). Vychádza to z údajov o bezpečnosti získaných od celkovo 864 pacientov nastavených na liečbu s fosamprenavirom/ritonavírom v týchto troch štúdiách.

Najčastejšie (u > 5 liečených dospelých jedincov) hlásené nežiaduce reakcie pri kombinácii fosamprenaviru/ritonaviru boli gastrointestinálne reakcie (nauzea, hnačka, bolesť brucha a vracanie) a bolesť hlavy. Väčšina nežiaducich reakcií súvisiacich s kombinovanou liečbou fosamprenavirom/ritonavírom bola mierneho až stredne ťažkého stupňa závažnosti, mala skorý nástup a zriedkavo obmedzovala liečbu. Taktiež sa hlásili závažnejšie nežiaduce reakcie ako napríklad závažný kožný ekzantém a zvýšené hladiny pečeňovej transaminázy (pozri odstavec „Popis vybraných nežiaducich reakcií“).

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov podľa MedDRA a absolútnej frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) alebo veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), alebo neznáme.

Kategórie frekvencie pre nižšie uvedené nežiaduce reakcie vychádzajú z klinických štúdií a postmarketingových údajov.

Väčšina nižšie uvedených nežiaducich reakcií bola hlásená v troch veľkých klinických štúdiách u dospelých, v ktorých boli tieto nežiaduce udalosti najmenej stredne ťažkej intenzity (Stupeň 2 alebo vyšší), vyskytovali sa u najmenej 1 % pacientov a boli hlásené skúšajúcimi ako pripísateľné liekom použitým v štúdiách.

Telesný systém	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
<i>Poruchy nervového systému</i>	Bolesť hlavy, závrat, orálna parestézia	Časté
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Hnačka Riedka stolica, nauzea, vracanie, bolesť brucha	Veľmi časté Časté
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	Stevensov-Johnsonov syndróm Angioedém Ekzantém (pozri nižšie uvedený text „ekzantém/kožné reakcie“)	Zriedkavé Menej časté Časté
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Únava	Časté
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	Zvýšené hladiny cholesterolu v krvi Zvýšené hladiny triglyceridov v krvi Zvýšené hladiny alanínaminotransferázy Zvýšené hladiny aspartátaminotransferázy Zvýšené hladiny lipázy	Veľmi časté Časté Časté Časté Časté

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Ekzantém / kožné reakcie: počas liečby sa môžu vyskytnúť erytematózne alebo makulopapulózne kožné erupcie s pruritom alebo bez neho. Ekzantém zvyčajne vymizne spontánne bez potreby prerušenia liečby fosamprenavirom s ritonaviirom.

Ťažké alebo život ohrozujúce prípady ekzantému, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, sú zriedkavé. Liečba fosamprenavirom s ritonaviirom sa musí definitívne zastaviť v prípade ťažkého ekzantému alebo v prípade ekzantému miernej alebo stredne ťažkej intenzity spojeného so systémovými alebo mukotickými príznakmi (pozri časť 4.4).

Abnormality klinickej chémie: abnormality klinickej chémie (Stupňa 3 alebo 4) potenciálne spojené s liečbou fosamprenavirom s ritonaviirom a hlásené u viac ako u 1 % dospelých pacientov alebo rovnajúce sa 1 % dospelých pacientov, zahŕňali: vzostup ALT (*časť*), AST (*časť*), sérovej lipázy (*časť*) a triglyceridov (*časť*).

Metabolické parametre: počas antiretrovírusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

Rabdomyolýza: u inhibítorov proteázy, konkrétnejšie v súvislosti s nukleozidovými analógmi, bol hlásený vzostup CPK, myalgia, myozitída a zriedkavo rabdomyolýza.

Syndróm imunitnej reaktívacie: u HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase zahájenia kombinovanej antiretrovirusovej terapie (CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. V kontexte imunitnej reaktívacie bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (akou je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); hlásený čas ich vzniku je však premenlivejší a tieto nežiaduce udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Osteonekróza: boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou CART. Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

Pediatriká/iná populácia

Deti a dospievajúci: Profil nežiaducich reakcií u detí a dospievajúcich vychádza z integrovaných údajov o bezpečnosti z dvoch štúdií (24-týždňové údaje zo štúdie APV29005 a 168-týždňové údaje [konečné údaje] zo štúdie APV20003), v ktorých 158 HIV-1 infikovaných jedincov vo veku 2 až 18 rokov dostávalo fosamprenavir s ritonavírom spolu so základnou liečbou nukleozidovým inhibítorom reverznej transkriptázy (informácie o dávkovacích režimoch uplatnených v každej vekovej skupine, pozri časť 5.1). U 79 % jedincov trvala expozícia viac ako 48 týždňov. Celkový bezpečnostný profil u týchto 158 detí a dospievajúcich bol podobný ako bezpečnostný profil pozorovaný v populácii dospelých. U pediatrických pacientov sa častejšie vyskytovalo vracanie. Nežiaduce reakcie spojené s liečivom boli častejšie v štúdiu APV20003 (57 %), v ktorej jedinci užívali fosamprenavir / ritonavir jedenkrát denne v porovnaní so štúdiou APV29005 (33 %), v ktorej jedinci užívali fosamprenavir / ritonavir dvakrát denne.

V analýzach 48-týždňových údajov zo štúdií APV29005 alebo APV20002, v ktorých 54 jedincov vo veku 4 týždne až < 2 roky užívalo fosamprenavir / ritonavir dvakrát denne spolu so základnou liečbou nukleozidovým inhibítorom reverznej transkriptázy a 5 jedincov užílo len jednorazovú dávku fosamprenaviru s ritonavírom alebo bez neho, sa nezistili žiadne nové bezpečnostné obavy.

Hemofilickí pacienti: u hemofilických pacientov liečených antiretrovirusovými inhibítormi proteázy bolo hlásené zvýšené spontánne krvácanie (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Antidotum pre Telzir nie je známe. Nie je známe, či je možné amprenavir odstrániť peritoneálnou dialýzou alebo hemodialýzou. Ak dôjde k predávkovaniu, pacient sa musí sledovať z hľadiska vzniku toxicity (pozri časť 4.8) a podľa potreby sa musí použiť bežná podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká pre systémové použitie, inhibítor proteázy,
ATC kód: J05AE07

Mechanizmus účinku

In vitro antivírusová aktivita pozorovaná u fosamprenaviru je dôsledkom prítomnosti stopových množstiev amprenaviru. Amprenavir je kompetitívnym inhibítorom HIV-1 proteázy. Amprenavir sa viaže na aktívne miesto HIV-1 proteázy, a tým zabraňuje spracovaniu vírusových polyproteínových prekursorov Gag a Gag-Pol, čo vedie k tvorbe nezrelých neinfekčných vírusových častíc.

Podanie fosamprenaviru 700 mg dvakrát denne s ritonavírom 100 mg dvakrát denne má za následok plazmatické koncentrácie amprenaviru (údaje zo štúdie APV30003 u pacientov po predchádzajúcej antiretrovírusovej liečbe), ktoré sú spojené s hodnotou proteínom prispôsobeného priemerného pomeru C_{min}/IC_{50} 21,7 (rozsah 1,19 - 240) a hodnotou C_{min}/IC_{95} 3,21 (rozsah 0,26 - 30,0).

Antivírusová aktivita *in vitro*

In vitro antivírusová aktivita amprenaviru bola vyhodnotená oproti HIV-1 IIIB v akútnych aj chronicky infikovaných lymfoblastických bunkových líniiach (MT-4, CEM-CCRF, H9) a v periférnych krvných lymfocytoch. 50 % inhibičná koncentrácia (IC_{50}) amprenaviru bola v rozsahu od 0,012 do 0,08 μ M v akútne infikovaných bunkách a 0,41 μ M v chronicky infikovaných bunkách (1 μ M = 0,50 μ g/ml). Vzťah medzi *in vitro* anti-HIV-1 aktivitou amprenaviru a inhibíciou replikácie HIV-1 u ľudí nebol stanovený.

Rezistencia

In vivo

- a) Pacienti bez predchádzajúcej ART alebo bez predchádzajúcej liečby PI

V programoch vývoja amprenaviru/fosamprenaviru sa hodnotili rôzne režimy so súbežným podávaním ritonaviru alebo bez neho. Analýza vzoriek hodnotiaca virologické zlyhanie pri všetkých týchto režimoch určila štyri hlavné cesty vzniku rezistencie: V32I+I47V, I50V, I54L/M a I84V. Ďalšie pozorované mutácie, ktoré môžu prispievať k rezistencii boli: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V a I93L.

Keď boli dospelí pacienti bez predchádzajúcej antiretrovírusovej terapie (ART) liečení súčasne schválenými dávkami fosamprenaviru/ritonaviru, a to v rámci iných režimov s PI posilnenými ritonavírom, popísané mutácie boli pozorované ojedinelo. U šestnástich zo 434 pacientov bez predchádzajúcej ART, ktorí užívali fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg dvakrát denne v štúdiu ESS100732, došlo k virologickému zlyhaniu do 48. týždňa a u 14 izolátov bol určený genotyp. Tri zo 14 izolátov mali mutácie v proteáze spojené s rezistenciou. Jedna mutácia spojená s rezistenciou bola pozorovaná u každého z týchto 3 izolátov: K20K/R, I54I/L a I93I/L.

U 15 pacientov z 81 pediatrických pacientov bez predchádzajúcej liečby PI liečených fosamprenavírom / ritonavírom došlo k protokolom definovanému virologickému zlyhaniu do 48. týždňa v štúdiu APV29005 a do 108. týždňa v štúdiu APV20003. Hlavné mutácie v proteáze alebo mutácie v proteáze spojené s rezistenciou na APV, ktoré vznikli počas liečby, sa pozorovali vo víruse izolovanom od 2 pacientov. Schémy rezistencie boli podobné ako schémy rezistencie pozorované u dospelých.

b) Pacienti po predchádzajúcej liečbe PI

Amprenavir

V štúdiách u dospelých pacientov po predchádzajúcej liečbe PI, PRO30017 (amprenavir 600 mg / ritonavir 100 mg dvakrát denne, v podštúdií A u 80 pacientov a v podštúdií B u 37 pacientov), vznikli u pacientov s virologickým zlyhaním nasledujúce mutácie: 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 a I93L/M.

Fosamprenavir

V štúdiách u dospelých pacientov po predchádzajúcej liečbe PI, APV30003 a v jej predĺžení, APV30005 (fosamprenavir 700 mg / ritonavir 100 mg dvakrát denne: n = 107), vznikli u pacientov, u ktorých došlo k virologickému zlyhaniu počas 96 týždňov, nasledujúce mutácie: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V a L90M.

V pediatrických štúdiách APV20003 a APV29005 bolo 77 pacientov po predchádzajúcej liečbe PI liečených režimami založenými na fosamprenavire / ritonavire a 43 pacientov splnilo štúdiou definované kritériá virologického zlyhania do 48. týždňa v štúdií APV29005 a do 108. týždňa v štúdií APV20003. Hlavné mutácie v proteáze alebo mutácie spojené s rezistenciou na APV, ktoré vznikli počas liečby, sa pozorovali vo víruse izolovanom od 1 pacienta v štúdií APV29005 a od 6 pacientov v štúdií APV20003. Profily mutácií boli podobné ako profily mutácií popísané u dospelých po predchádzajúcej liečbe PI liečených fosamprenavirom / ritonaviirom.

Antivírusová aktivita podľa genotypovej/fenotypovej rezistencie

Testovanie genotypovej rezistencie

Na odhadnutie aktivity amprenaviru / ritonaviru alebo fosamprenaviru / ritonaviru u jedincov s izolátmi rezistentnými na PI sa môžu použiť interpretačné systémy pre genotypovú rezistenciu. Súčasný (júl 2006) ANRS AC-11 algoritmus pre fosamprenavir / ritonavir definuje rezistenciu ako prítomnosť mutácií V32I+I47A/V, alebo I50V, alebo aspoň štyroch mutácií spomedzi: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V a L90M spojenú so zvýšenou fenotypovou rezistenciou na fosamprenavir s ritonaviirom ako aj so zníženou pravdepodobnosťou virologickej odpovede (rezistencia). Závety týkajúce sa významnosti konkrétnych mutácií alebo schém mutácií sa pri získaní ďalších údajov môžu meniť a pri analýze výsledkov testu na rezistenciu sa odporúča vždy preštudovať aktuálne interpretačné systémy.

Testovanie fenotypovej rezistencie

Na odhadnutie aktivity amprenaviru / ritonaviru alebo fosamprenaviru / ritonaviru u pacientov s izolátmi rezistentnými na PI sa môžu použiť klinicky overené interpretačné systémy pre fenotypovú rezistenciu v súvislosti s údajmi o genotypovej rezistencii. Diagnostické spoločnosti testujúce rezistenciu vyvinuli hraničné hodnoty fenotypovej rezistencie na FPV/RTV, ktoré sa môžu použiť na interpretáciu výsledkov testov rezistencie.

Klinické skúsenosti

Klinické skúsenosti s fosamprenavirom posilneným ritonaviirom sa zakladajú hlavne na dvoch otvorených štúdiách. Jedna štúdia u pacientov bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby (štúdia ESS100732) a jedna štúdia u pacientov po predchádzajúcej antiretrovírusovej liečbe (štúdia APV30003). Obidve tieto štúdie porovnali fosamprenavir/ritonavir s lopinavirom/ritonaviirom.

Dospelí pacienti bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby

V randomizovanej otvorenej štúdií (ESS100732 - KLEAN) u pacientov bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby sa u fosamprenaviru (700 mg) podávaného súčasne s nízkodávkovým ritonavírom (100 mg) v režime dvakrát denne zahŕňajúcom tabletu fixnej kombinácie dávok abakaviru / lamivudínu (600 mg / 300 mg) jedenkrát denne dokázala počas 48 týždňov účinnosť porovnateľná s lopinavirom / ritonavírom (400 mg / 100 mg) podávanými dvakrát denne v kombinácii s abakavírom / lamivudínom (600 mg / 300 mg).

Dokázalo sa, že neexistuje nižšia účinnosť medzi fosamprenavirom podávaným súčasne s ritonavírom a lopinavirom / ritonavírom na základe podielov pacientov dosahujúcich plazmatické hladiny HIV-1 RNA < 400 kópií/ml v 48. týždni (primárny koncový bod). V analýze času do straty virologickej odpovede (TLOVR) u ITT(E) populácie bol podiel pacientov dosahujúcich < 400 kópií/ml 73 % (315 / 434) v skupine s fosamprenavirom s ritonavírom oproti 71 % (317 / 444) pacientov užívajúcich lopinavir / ritonavir, s 95 % intervalom spoľahlivosti rozdielu v hodnote [-4,84 %; 7,05 %].

Výsledky účinnosti podľa podskupín sú popísané v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1 Výsledok účinnosti v 48. týždni v ESS100732 (Pacienti bez predchádzajúcej liečby ART)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n = 434)	LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n = 444)
ITT-E populácia TLOVR analýza	Podiel s HIV-1 RNA < 400 kópií/ml	
Všetci jedinci	72,5 %	71,4 %
Bazálna hodnota HIV-1 RNA < 100 000 kópií/ml	69,5 % (n = 197)	69,4 % (n = 209)
Bazálna hodnota HIV-1 RNA ≥ 100 000 kópií/ml	75,1 % (n = 237)	73,2 % (n = 235)
	Podiel s HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	
Všetci jedinci	66 %	65 %
Bazálna hodnota HIV-1 RNA < 100 000 kópií/ml	67 % (n = 197)	64 % (n = 209)
Bazálna hodnota HIV-1 RNA ≥ 100 000 kópií/ml	65 % (n = 237)	66 % (n = 235)
	Zmena strednej hodnoty od bazálneho počtu CD4 buniek (bunky/μl)	
ITT-E pozorovaná analýza	176 (n = 323)	191 (n = 336)

Po ukončení 48-týždňovej liečby boli jedinci v európskych a kanadských miestach spôsobilí zúčastniť sa 144-týždňovej rozšírenej štúdie pri zachovaní ich liečebného režimu ako pri pôvodnej randomizácii. Iba 22 % pôvodnej populácie zo štúdie KLEAN bolo zahrnutých do rozšírenej štúdie.

Výsledky účinnosti sú popísané v tabuľke nižšie.

Tabuľka 2 Výsledok účinnosti v 96. a 144. týždni v rozšírenej ESS100732 (Pacienti bez predchádzajúcej liečby ART)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n = 105)	LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n = 91)
ITT (Ext) populácia TLOVR analýza	Podiel s HIV-1 RNA < 400 kópií/ml	
96. týždeň	93 %	87 %
144. týždeň	83 %	70 %
	Podiel s HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	
96. týždeň	85 %	75 %
144. týždeň	73 %	60 %
ITT (Ext) Pozorovaná analýza	Zmena strednej hodnoty od bazálneho počtu CD4 buniek (bunky/ μ l)	
96. týždeň	292 (n = 100)	286 (n = 84)
144. týždeň	300 (n = 87)	335 (n = 66)

Dospelí pacienti po predchádzajúcej antiretrovírusovej liečbe

V randomizovanej otvorenej štúdií (APV30003) u pacientov po predchádzajúcej liečbe inhibítorom proteázy s virologickým zlyhaním (menej ako dvoch PI alebo rovnajúce sa dvom PI) kombinácia fosamprenaviru s ritonavírom (700/100 mg dvakrát denne alebo 1 400/200 mg jedenkrát denne) nepreukázala nižšiu účinnosť ako lopinavír / ritonavir pokiaľ ide o vírusovú supresiu meranú priemernou plochou pod krivkou mínus bazálne (AAUCMB) hodnoty plazmatickej HIV-1 RNA počas 48 týždňov (primárny koncový bod). Výsledky boli v prospech vetvy s lopinavirom / ritonavírom, ako je to nižšie uvedené.

U všetkých pacientov v tejto štúdií bolo zlyhanie liečby s režimom s predchádzajúcim inhibítorom proteázy (definované ako plazmatická HIV-1 RNA, ktorá nebola nikdy pod 1 000 kópií/ml po najmenej 12 za sebou nasledujúcich týždňoch liečby, alebo úvodná supresia HIV-1 RNA, ktorá sa následne spontánne vrátila na \geq 1 000 kópií/ml). Pri zaradení do štúdie však bolo režimom zakladajúcim sa na PI liečených len 65 % pacientov.

Zaradená populácia pozostávala hlavne z pacientov po predchádzajúcej stredne intenzívnej antiretrovirusovej liečbe. Priemernou dĺžkou trvania predchádzajúcej expozície NRTI bolo 257 týždňov u pacientov užívajúcich fosamprenavir s ritonavírom dvakrát denne (79 % malo ≥ 3 predchádzajúce NRTI) a 210 týždňov u pacientov užívajúcich lopinavir / ritonavir (64 % malo ≥ 3 predchádzajúce NRTI). Priemernou dĺžkou trvania predchádzajúcej expozície inhibítorom proteázy bolo 149 týždňov u pacientov užívajúcich fosamprenavir s ritonavírom dvakrát denne (49 % užívalo ≥ 2 predchádzajúce PI) a 130 týždňov u pacientov užívajúcich lopinavir / ritonavir (40 % užívalo ≥ 2 predchádzajúce PI).

Priemerné AAUCMB (\log_{10} k/ml) v populácii ITT (E) (Pozorovaná analýza) v 48 týždňoch (primárny koncový bod) a iné výsledky účinnosti v podskupine sú popísané v nižšie uvedených tabuľkách:

Tabuľka 3 Výsledky účinnosti v 48. týždni v APV30003 ITT(E) Populácia (Pacienti po predchádzajúcej liečbe s ART)

	FPV/RTV BID (N = 107)	LPV/RTV BID (N = 103)
AAUCMB Pozorovaná analýza	Priemer (n)	Priemer (n)
Všetci pacienti	-1,53 (105)	-1,76 (103)
1 000 - 10 000 kópií/ml	- 1,53 (41)	-1,43 (43)
> 10 000 - 100 000 kópií/ml	-1,59 (45)	-1,81 (46)
> 100 000 kópií/ml	-1,38 (19)	-2,61 (14)
FPV/RTV BID vs LPV/RTV BID	AAUCMB stredná diferencia (97,5 % CI)	
Všetci pacienti	0,244 (-0,047; 0,536)	
1 000 - 10 000 kópií/ml	-0,104 (-0,550; 0,342)	
> 10 000 - 100 000 kópií/ml	0,216 (-0,213; 0,664)	
> 100 000 kópií/ml	1,232 (0,512; 1,952)	
AAUCMB Pozorovaná analýza	Priemer (n)	Priemer (n)
Všetci pacienti	-1,53 (105)	-1,76 (103)
počet CD4 < 50	-1,28 (7)	-2,45 (8)
≥ 50	-1,55 (98)	-1,70 (95)
< 200	-1,68 (32)	-2,07 (38)
≥ 200	-1,46 (73)	-1,58 (65)
GSS až OBT¹ 0	-1,42 (8)	-1,91 (4)
1	-1,30 (35)	-1,59 (23)
≥ 2	-1,68 (62)	-1,80 (76)

	FPV/RTV BID (N = 107)	LPV/RTV BID (N = 103)
Všetci pacienti, RD=F analýza²	n (%)	n (%)
Jedinci (%) s plazmatickým HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	49 (46 %)	52 (50 %)
Jedinci (%) s plazmatickým HIV-1 RNA < 400 kópií/ml	62 (58 %)	63 (61 %)
Jedinci s > 1 log₁₀ zmenou od bazálnej hodnoty HIV-1 RNA v plazme	62 (58 %)	71 (69 %)
Zmena od bazálneho počtu CD4 buniek (bunky/μl)	Stredná hodnota (n)	Stredná hodnota (n)
Všetci pacienti	81 (79)	91 (85)

Kľúč: ¹GSS až OBT: Skóre genotypovej citlivosti až optimalizovaná základná terapia. GSS bol získaný použitím smernice ANRS 2007. ²RD=F: Spontánne obnovenie aktivity (rebound) alebo prerušenie (discontinuation) sa rovná analýze zlyhania (failure analysis), ktorá je ekvivalentná k TLOVR. FPV/RTV BID – fosamprenavir s ritonavírom dvakrát denne, LPV/RTV BID – lopinavir/ritonavir dvakrát denne

Tabuľka 4 AAUCMB v 48. týždni podľa skóre genotypovej citlivosti v OBT a bazálna rezistencia na FPV/RTV

	48. týždeň AAUCMB (n)		
	Všetci jedinci	Citliví na FPV/RTV < 4 mutácie zo skóre	Rezistentní na FPV/RTV \geq 4 mutácie zo skóre
0	-1,42 (8)	-1,83 (4)	-1,01 (4)
1	-1,30 (35)	-1,42 (29)	-0,69 (6)
\geq 2	-1,68 (62)	-1,76 (56)	-0,89 (6)
Všetci pacienti	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)

Ako je to preukázané v tabuľke vyššie, len 16 pacientov prechovávalo bazálny vírus s rezistenciou na FPV/RTV podľa ANRS skóre. Údaje z tohto malého počtu sa ďalej analyzovali prostredníctvom GSS podskupín a je potrebné ich interpretovať opatrne.

K dispozícii nie sú dostatočné údaje, ktoré by odporúčali použitie fosamprenaviru s ritonavírom u pacientov po predchádzajúcej intenzívnej liečbe.

Deti a dospievajúci pacienti vo veku nad šesť rokov

Tablety a perorálna suspenzia fosamprenaviru s ritonavírom v kombinácii s NRTIs boli hodnotené u detí a dospievajúcich pacientov bez predchádzajúcej liečby inhibítorom proteázy a po predchádzajúcej liečbe inhibítorom proteázy. Prínos v tejto vekovej skupine je odvodený hlavne zo štúdie APV29005, otvorenej 48-týždňovej štúdie hodnotiacej farmakokinetické profily, bezpečnosť a antivírusovú aktivitu fosamprenaviru s ritonavírom podávaných dvakrát denne pacientom vo veku 2 až 18 rokov po predchádzajúcej liečbe inhibítorom HIV-1 proteázy a bez predchádzajúcej liečby inhibítorom HIV-1 proteázy. Nižšie sú poskytnuté výsledky získané v priebehu 48 týždňov liečby.

Do štúdie APV29005 bolo zaradených 30 pacientov vo veku 6 až 11 rokov (väčšina z nich bola liečená fosamprenavírom / ritonavírom 18/3 mg/kg dvakrát denne alebo režimom pre tablety pre dospelých) a 40 pacientov vo veku 12 až 18 rokov (väčšina z nich bola liečená režimom pre tablety pre dospelých).

Tabuľka 5 Východiskové charakteristiky a výsledky účinnosti v 48. týždni v ITT(E) populácii v štúdiu APV29005

	Pacienti vo veku 6 až 11 rokov N = 30	Pacienti vo veku 12 až 18 rokov N = 40
Východiskové charakteristiky		
Stav ART/PI, n (%)		
Bez predchádzajúcej ART	2 (7)	14 (35)
Po predchádzajúcej ART, bez predchádzajúcej liečby PI	8 (27)	12 (30)
Po predchádzajúcej liečbe PI	20 (67)	14 (35)
Medián trvania predchádzajúcej expozície ART, týždne		
NRTI	386	409
PI	253	209
Medián plazmatickej HIV-1 RNA log ₁₀ kópií/ml	4,6 (n = 29)	4,7
> 100 000 kópií/ml, n (%)	9 (31)	13 (33)
Medián počtu CD4 buniek/μl	470	250
Počet CD4 < 350 buniek/μl, n (%)	10 (33)	27 (68)
Výsledky účinnosti		
Pacienti s plazmatickou HIV-1 RNA < 400 kópií/ml, Snapshot analýza	16 (53 %)	25 (63 %)
Medián zmeny počtu CD4 buniek (bunky/μl) v porovnaní s východiskovým počtom, observačná analýza	210 (n = 21)	140 (n = 35)

Tieto údaje boli ďalej opodstatnené podpornou štúdiou APV20003; bol však použitý odlišný dávkovací režim ako v štúdiu APV29005.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálnom podaní je fosamprenavir rýchlo a takmer úplne hydrolyzovaný na amprenavir a anorganický fosfát pred dosiahnutím systémovej cirkulácie. Zdá sa, že konverzia fosamprenaviru na amprenavir sa objavuje predovšetkým v črevnom epiteli.

Farmakokinetické vlastnosti amprenaviru po súčasnom podaní Telziru s ritonavírom boli vyhodnotené u zdravých dospelých jedincov a HIV infikovaných pacientov a medzi týmito dvoma skupinami neboli pozorované žiadne podstatné rozdiely.

Liekové formy tabliet a perorálnej suspenzie Telziru, obe podané nalačno, spôsobili rovnaké hodnoty plazmatickej AUC_{∞} amprenaviru a lieková forma perorálnej suspenzie Telziru spôsobila o 14 % vyššie plazmatické C_{max} amprenaviru oproti liekovej forme perorálnych tabliet.

Absorpcia

Po podaní jednorazovej dávky fosamprenaviru sú vrcholové plazmatické koncentrácie amprenaviru pozorované približne po 2 hodinách po podaní. Hodnoty AUC fosamprenaviru sú zvyčajne menšie ako 1 % hodnôt pozorovaných u amprenaviru. Absolútna biologická dostupnosť fosamprenaviru u ľudí nebola stanovená.

Po podaní opakovanej perorálnej dávky ekvivalentných dávok fosamprenaviru a amprenaviru boli pozorované porovnateľné hodnoty AUC amprenaviru, u fosamprenaviru boli však hodnoty C_{max} nižšie o približne 30 % a hodnoty C_{min} vyššie o približne 28 %.

Súčasné podávanie ritonaviru s fosamprenavirom zvyšuje plazmatickú AUC amprenaviru približne 2-násobne a plazmatické $C_{\tau,ss}$ 4 -až-6 násobne, v porovnaní s hodnotami získanými pre samostatne podávaný fosamprenavir.

Po podaní opakovanej perorálnej dávky fosamprenaviru 700 mg s ritonavikom 100 mg dvakrát denne sa amprenavir rýchlo vstrebal s geometrickým priemerom (95 % CI) vrcholovej plazmatickej koncentrácie amprenaviru v ustálenom stave (C_{max}) v hodnote 6,08 (5,38 - 6,86) $\mu\text{g/ml}$ vyskytujúcej sa približne po 1,5 (0,75 - 5,0) hodine po podaní dávky (t_{max}). Priemerná plazmatická koncentrácia amprenaviru na konci dávkovacieho intervalu v ustálenom stave (C_{min}) bola 2,12 (1,77 - 2,54) $\mu\text{g/ml}$ a $AUC_{0-\tau}$ bola 39,6 (34,5 - 45,3) $\text{h} \cdot \mu\text{g/ml}$.

Podanie liekovej formy tabliet fosamprenaviru po jedle (štandardizované jedlo s vysokým obsahom tuku: 967 kcal, 67 gramov tuku, 33 gramov bielkovín, 58 gramov sacharidov) nezmenilo farmakokinetiku plazmatického amprenaviru (C_{max} , t_{max} alebo $AUC_{0-\infty}$) oproti podaniu tejto liekovej formy nalačno. Tablety Telziru sa môžu užiť bez ohľadu na príjem jedla.

Súčasné podanie amprenaviru s grapefruitovou šťavou nebolo spojené s klinicky významnými zmenami vo farmakokinetike plazmatického amprenaviru.

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem amprenaviru po podaní Telziru je približne 430 l (6 l/kg pri predpokladanej telesnej hmotnosti 70 kg), čo svedčí o veľkom distribučnom objeme s voľnou penetráciou amprenaviru zo systémovej cirkulácie do tkanív. Táto hodnota sa zníži približne o 40 %, keď sa Telzir súčasne podáva s ritonavikom, najpravdepodobnejšie z dôvodu zvýšenia biologickej dostupnosti amprenaviru.

Väzba amprenaviru na proteíny je v štúdiách *in vitro* približne 90 %. Amprenavir sa viaže na kyslý alfa-1-glykoproteín (AAG) a na albumín, ale vyššiu afinitu má k AAG. Ukázalo sa, že v priebehu antiretrovírusovej liečby klesajú koncentrácie AAG. Táto zmena zníži celkovú koncentráciu liečiva v plazme, množstvo voľného na proteíny neviazaného amprenaviru, ktorý predstavuje vlastný účinný podiel liečiva, sa však pravdepodobne nezmení.

Prienik amprenaviru do CSF je u ľudí zanedbateľný. Zdá sa, že amprenavir preniká do spermy, priebežné koncentrácie v sperme sú nižšie ako plazmatické koncentrácie.

Biotransformácia

Fosamprenavir je rýchlo a takmer úplne hydrolyzovaný na amprenavir a anorganický fosfát, pretože sa po perorálnom podaní vstrebáva cez črevný epitel. Amprenavir sa metabolizuje predovšetkým v pečeni, pričom v nezmenenej forme sa močom vylúči menej ako 1 %. Hlavná cesta metabolizácie vedie cez enzým 3A4 cytochrómu P450. Metabolizmus amprenaviru je inhibovaný ritonavírom, cez inhibíciu CYP3A4, čo vedie k zvýšeným plazmatickým koncentráciám amprenaviru. Amprenavir je okrem toho tiež inhibítorom enzýmu CYP3A4, aj keď v menšom rozsahu ako ritonavir. Z tohto dôvodu sa lieky, ktoré sú induktormi, inhibítormi alebo substrátmi CYP3A4, v prípade súčasného podávania s Telzirom s ritonavírom musia používať s opatrnosťou (pozri časti 4.3 a 4.5).

Eliminácia

Po podaní Telziru je polčas amprenaviru 7,7 hodiny. Keď sa Telzir podáva súčasne s ritonavírom, polčas amprenaviru sa zvýši na 15 - 23 hodín.

Hlavnou cestou vylučovania amprenaviru je hepatálny metabolizmus, pričom v nezmenenej forme sa močom vylúči menej ako 1 % a v stolici nie je detegovateľný žiadny amprenavir. Metabolity predstavujú približne 14 % podanej dávky amprenaviru v moči a približne 75 % v stolici.

Špeciálne skupiny pacientov

Pediatrickí pacienti

V klinickej štúdií skúmajúcej farmakokinetiku fosamprenaviru u pediatrických pacientov užívalo osem jedincov vo veku 12 až 18 rokov tabletu fosamprenaviru pre dospelých v štandardnej dávke 700 mg dvakrát denne (s ritonavírom 100 mg dvakrát denne). V porovnaní s historickou populáciou dospelých, ktorí užívali fosamprenavir / ritonavir 700 / 100 mg dvakrát denne, mali 12- až 18-roční jedinci o 20 % nižšiu hodnotu plazmatickej APV AUC(0-24), o 23 % nižšiu hodnotu C_{max} a o 20 % nižšiu hodnotu C_{min} . V porovnaní s historickou populáciou dospelých, ktorí užívali fosamprenavir / ritonavir 700 / 100 mg dvakrát denne, mali deti vo veku 6 až 11 rokov (n = 9), ktoré užívali fosamprenavir / ritonavir 18 / 3 mg/kg dvakrát denne, o 26 % vyššiu hodnotu AUC(0-24) a podobnú hodnotu C_{max} a hodnotu C_{min} .

APV20002 je 48-týždňová otvorená štúdia II. fázy, ktorej cieľom bolo zhodnotiť farmakokinetiku, bezpečnosť, znášanlivosť a antivírusovú aktivitu fosamprenaviru s ritonavírom a bez ritonaviru u pediatrických jedincov vo veku 4 týždňov až < 2 roky. V porovnaní s historickou populáciou dospelých, ktorí užívali fosamprenavir s ritonavírom 700 mg / 100 mg dvakrát denne, sa v podskupine piatich pediatrických jedincov vo veku 6 až < 24 mesiacov, ktorí užívali fosamprenavir / ritonavir 45/7 mg/kg dvakrát denne, preukázalo, že napriek približne 5-násobnému zvýšeniu dávok fosamprenaviru a ritonaviru v prepočte na mg/kg bola u pediatrických jedincov hodnota plazmatickej AUC(0- τ) amprenaviru nižšia približne o 48 %, hodnota C_{max} bola nižšia o 26 % a hodnota C_{τ} bola nižšia o 29 %. Nie je možné stanoviť odporúčania na dávkovanie pre veľmi malé deti (deti vo veku < 2 roky) a Telzir s ritonavírom sa neodporúča pre túto populáciu pacientov (pozri časť 4.2).

Staršie osoby

Farmakokinetika fosamprenaviru v kombinácii s ritonavírom nebola u pacientov vo veku nad 65 rokov skúmaná.

Porucha funkcie obličiek

Pacienti s poruchou funkcie obličiek neboli osobitne skúmaní. Menej ako 1 % terapeutickú dávku amprenaviru sa vylúči močom v nezmenenej forme. Renálny klírens ritonaviru je tiež zanedbateľný, z tohto dôvodu by mal byť vplyv poruchy funkcie obličiek na vylučovanie amprenaviru a ritonaviru minimálny.

Porucha funkcie pečene

Fosamprenavir je u človeka konvertovaný na amprenavir. Hlavnou cestou vylučovania amprenaviru a ritonaviru je hepatálny metabolizmus.

Farmakokinetika amprenaviru v plazme bola hodnotená v 14-dňovej štúdií opakovanej dávky u HIV-1 infikovaných dospelých jedincov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene, ktorí dostávali fosamprenavir s ritonavírom v porovnaní s kontrolnou skupinou jedincov s normálnou funkciou pečene.

U jedincov s miernou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh skóre 5-6) viedol dávkovací režim fosamprenaviru 700 mg dvakrát denne so zníženou frekvenciou dávkovania ritonaviru 100 mg jedenkrát denne k mierne vyššej hodnote C_{max} amprenaviru v plazme (o 17 %), mierne vyššej hodnote AUC(0-12) amprenaviru v plazme (o 22 %), k podobným hodnotám C12 celkového amprenaviru v plazme a k približne o 117 % vyšším hodnotám C12 neviazaného amprenaviru v plazme v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene, ktorí dostávali štandardný režim fosamprenaviru / ritonaviru 700 mg / 100 mg dvakrát denne.

U jedincov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh skóre 7-9) sa predpokladá, že znížená dávka fosamprenaviru 450 mg dvakrát denne so zníženou frekvenciou dávkovania ritonaviru 100 mg jedenkrát denne bude viesť k podobným hodnotám C_{max} and AUC(0-12) amprenaviru v plazme, ale k približne o 35 % nižším hodnotám C12 celkového amprenaviru v plazme a k približne o 88 % vyšším hodnotám C12 neviazaného amprenaviru v plazme ako sú hodnoty dosiahnuté u jedincov s normálnou funkciou pečene, ktorí dostávajú štandardný režim fosamprenaviru / ritonaviru 700 mg / 100 mg dvakrát denne. Predpokladané expozície sú založené na extrapolácii z údajov zaznamenaných po podávaní fosamprenaviru 300 mg dvakrát denne s ritonavírom 100 mg jedenkrát denne jedincom so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene.

U jedincov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh skóre 10-13) viedla znížená dávka fosamprenaviru 300 mg dvakrát denne so zníženou frekvenciou dávkovania ritonaviru 100 mg jedenkrát denne k o 19 % nižšej hodnote C_{max} amprenaviru v plazme, k o 23 % nižšej hodnote AUC(0-12) a k o 38 % nižším hodnotám C12, ale k podobným hodnotám C12 neviazaného amprenaviru v plazme ako boli hodnoty dosiahnuté u jedincov s normálnou funkciou pečene, ktorí dostávali štandardný režim fosamprenaviru / ritonaviru 700 mg / 100 mg dvakrát denne. Napriek zníženej frekvencii dávkovania ritonaviru mali jedinci s ťažkou poruchou funkcie pečene o 64 % vyššiu hodnotu C_{max} ritonaviru, o 40 % vyššiu hodnotu AUC(0-24) ritonaviru a o 38 % vyššiu hodnotu C12 ritonaviru ako boli hodnoty dosiahnuté u jedincov s normálnou funkciou pečene, ktorí dostávali štandardný režim fosamprenaviru / ritonaviru 700 mg / 100 mg dvakrát denne.

Fosamprenavir s ritonavírom bol u jedincov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene obvykle dobre znášať a tieto režimy mali podobný profil nežiaducich udalostí a klinický laboratórny profil ako v predchádzajúcich štúdiách u HIV-1 infikovaných jedincov s normálnou funkciou pečene.

Gravidita

Farmakokinetika amprenaviru (APV) sa skúmala u gravidných žien, ktoré užívali FPV/RTV 700/100 mg dvakrát denne počas druhého trimestra (n = 6) alebo tretieho trimestra (n = 9) a v období po pôrode. Počas gravidity bola expozícia APV o 25 - 35 % nižšia. Geometrický priemer (95 % IS) hodnôt C_{tau} AMP v druhom trimestri, v treťom trimestri a v období po pôrode bol 1,31 (0,97; 1,77), 1,34 (0,95; 1,89) a 2,03 (1,46; 2,83) $\mu\text{g/ml}$ v uvedenom poradí a bol v rozmedzí hodnôt zistených u ne gravidných pacientok liečených rovnakým režimom obsahujúcim FPV/RTV.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita bola podobná toxicite amprenaviru a vyskytovala sa pri plazmatických expozičných hladinách amprenaviru pod ľudskú expozíciu po liečbe fosamprenavirom v kombinácii s ritonavirovom pri odporúčanej dávke.

V štúdiách toxicity opakovanej dávky u dospelých potkanov a psov fosamprenavir spôsobil známky gastrointestinálnych porúch (slinenie, vracanie a mäkkú až tekutú stolicu) a hepatálnych zmien (zvýšené hmotnosti pečene, zvýšené aktivity pečenej enzýmov v sére a mikroskopické zmeny, vrátane nekrózy hepatocytov). Toxicita nebola zhoršená pri liečbe nedospelých zvierat v porovnaní s dospelými zvieratmi, ale údaje poukazujú na prudšiu odpoveď na dávku.

V štúdiách reprodukčnej toxicity s fosamprenavirom u potkanov nebola fertilita samcov ovplyvnená. U gravidných samíc sa pri podávaní vysokej dávky zistilo zníženie hmotnosti maternice (0 až 16 %), ktoré bolo pravdepodobne dôsledkom zníženia počtu žltých teliesok a implantácií. U gravidných potkanov a králikov neboli žiadne významné účinky na embryofetálny vývoj. Počet potratov sa však zvýšil. U králikov bola systémová expozícia pri najvyššej hladine dávky len 0,3-násobkom expozície u ľudí pri maximálnej klinickej dávke, a preto nebola vývojová toxicita fosamprenaviru úplne stanovená. U potkanov vystavených fosamprenaviru prenatálne a postnatálne sa u mláďat prejavil poškodený fyzický a funkčný vývoj a znížený rast. Prežitie mláďat bolo znížené. U mláďat, ktoré boli po dosiahnutí zrelosti párené, bol okrem toho pozorovaný znížený počet miest implantácie na vrh a predĺženie gestácie.

V štandardnom súbore testov *in vitro* a *in vivo* nebol fosamprenavir mutagénny alebo genotoxický. V dlhodobých štúdiách karcinogenity s fosamprenavirom u myši a potkanov sa u myši zistil zvýšený výskyt hepatocelulárnych adenómov a hepatocelulárnych karcinómov pri expozičných hladinách rovnajúcich sa 0,1- až 0,3-násobku hladín dosahovaných u ľudí po podaní 700 mg fosamprenaviru plus 100 mg ritonaviru dvakrát denne a u potkanov sa zistil zvýšený výskyt hepatocelulárnych adenómov a adenómov folikulárnych buniek štítnej žľazy pri expozičných hladinách rovnajúcich sa 0,3- až 0,6-násobku hladín dosahovaných u ľudí po podaní 700 mg fosamprenaviru plus 100 mg ritonaviru dvakrát denne. Relevancia hepatocelulárnych nálezov u hlodavcov pre ľudí je neistá; neexistujú však žiadne dôkazy z klinických štúdií ani z používania na trhu, ktoré by svedčili o tom, že tieto nálezy sú klinicky významné. V štúdiách s opakovaným podávaním fosamprenaviru potkanom sa zistili účinky zodpovedajúce indukciu pečenej enzýmov, ktoré predisponujú potkanov na vznik nádorov štítnej žľazy. Potenciál vyvolania nádorov štítnej žľazy sa považuje za druhovo špecifický. Klinický význam týchto zistení nie je známy. Len u potkanov sa u samcov zistil zvýšený výskyt hyperplázie intersticiálnych buniek pri expozičných hladinách rovnajúcich sa 0,5-násobku hladín dosahovaných u ľudí a u samíc sa zistil zvýšený výskyt adenokarcinómu endometria maternice pri expozičnej hladine rovnajúcej sa 1,1-násobku hladín dosahovaných u ľudí. Výskyt endometriálnych nálezov bol mierne vyšší ako v súbežných kontrolných skupinách, ale v rámci požadovného výskytu pre potkanie samice. Relevancia adenokarcinómov endometria maternice pre ľudí je neistá; neexistujú však žiadne dôkazy z klinických štúdií ani z používania na trhu, ktoré by svedčili o tom, že tieto nálezy sú klinicky významné.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Mikrokryštalická celulóza

Sodná soľ kroskarmelózy

Povidón K30

Magnéziumstearát

Bezvodý koloidný oxid kremičitý

Film tablety:

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E171)

Triacetyl glycerol

Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

HDPE fľaše s polypropylénovým uzáverom bezpečným pre deti obsahujúce 60 tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. držiteľ rozhodnutia o registrácii

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H

3811 LP Amersfoort

Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/04/282/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. júla 2004

Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. mája 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Telzir 50 mg/ml perorálna suspenzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml perorálnej suspenzie obsahuje 50 mg fosamprenaviru vo forme fosamprenaviru vápenatého (čo zodpovedá približne 43 mg amprenaviru).

Pomocné látky so známym účinkom

Metylparabén (E218) 1,5 mg/ml

Propylparabén (E216) 0,2 mg/ml

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálna suspenzia

Suspenzia je bielej až slabo žltej farby.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Telzir v kombinácii s nízkodávkovým ritonavírom je indikovaný na liečbu dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 6 a viac rokov infikovaných vírusom ľudskej imunodeficiencie typ 1 (HIV-1) v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi.

U dospelých pacientov po predchádzajúcej stredne intenzívnej antiretrovírusovej liečbe sa nedokázalo, že Telzir v kombinácii s nízkodávkovým ritonavírom je taký účinný ako lopinavir / ritonavir. Neboli vykonané porovnávacie štúdie u detí alebo dospievajúcich.

U pacientov po predchádzajúcej intenzívnej liečbe nebolo používanie Telziru v kombinácii s nízkodávkovým ritonavírom dostatočne skúmané.

U pacientov po predchádzajúcej liečbe inhibítorom proteázy (PI) sa má voľba Telziru zakladať na individuálnom testovaní vírusovej rezistencie a na posúdení predchádzajúcej liečby (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Telzir sa musí podávať len s nízkodávkovým ritonavírom ako činiteľom, ktorý zvyšuje farmakokinetiku amprenaviru a v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi. Z tohto dôvodu sa pred začiatkom liečby Telzirom musí vziať do úvahy Súhrn charakteristických vlastností ritonaviru.

Liečbu má začať lekár so skúsenosťami v liečení HIV infekcie.

Fosamprenavir je pro-drug amprenaviru a nesmie sa podávať súčasne s inými liekmi obsahujúcimi amprenavir.

Všetkým pacientom sa musí zdôrazniť dôležitosť dodržiavania celého odporúčaného dávkovacieho režimu.

Opatrnosť sa odporúča, ak sa prekročia vyššie uvedené odporúčané dávky fosamprenaviru s ritonavírom (pozri časť 4.4).

Suspensia Telziru sa podáva perorálne.

Pred odobratím prvej dávky fľašu riadne pretrepte po dobu 20 sekúnd a po dobu 5 sekúnd pred každou následnou dávkou.

Telzir je dostupný aj vo forme 700 mg filmom obalených tabliet.

Dospelí

U dospelých sa perorálna suspenzia **musí** užívať **bez** jedla a na prázdny žalúdok.

Odporúčania na dávkovanie pre dospelých si prečítajte, prosím, nižšie v tabuľke.

Pediatrickí pacienti (vo veku od 6 rokov)

U pediatrických pacientov sa perorálna suspenzia **musí** užívať **s** jedlom, aby sa zlepšil chuťový pocit a napomohlo sa dodržiavaniu liečebného režimu (pozri časť 5.2).

Perorálna suspenzia Telziru je odporúčaná možnosť pre najpresnejšie odmeranie dávky pre deti vypočítanej podľa telesnej hmotnosti.

Odporúčania na dávkovanie pre pediatrických pacientov si prečítajte, prosím, nižšie v tabuľke.

Nie je možné stanoviť odporúčania na dávkovanie pre deti, ktoré vážia menej ako 25 kg.

Deti mladšie ako 6 rokov

Telzir s ritonavírom sa neodporúča používať u detí mladších ako 6 rokov kvôli nedostatočným údajom o farmakokinetike, bezpečnosti a antivírusovej odpovedi (pozri časť 5.2).

Odporúčania na dávkovanie Telziru s ritonavírom

Vek	Telesná hmotnosť	Dávka Telziru (DVAKRÁT DENNE)	Dávka ritonavíru (DVAKRÁT DENNE)
Dospelí (≥ 18 rokov)		Tableta alebo perorálna suspenzia 700 mg (1 tableta alebo 14 ml suspenzie) Perorálna suspenzia sa musí užívať bez jedla	Kapsula alebo roztok 100 mg
6 - 17 rokov	≥ 39 kg	Tableta alebo perorálna suspenzia 700 mg (1 tableta alebo 14 ml suspenzie) Perorálna suspenzia sa musí užívať s jedlom	Kapsula alebo roztok 100 mg
	33 - 38 kg	Perorálna suspenzia 18 mg/kg (0,36 ml/kg); maximálne 700 mg alebo 14 ml Perorálna suspenzia sa musí užívať s jedlom	Kapsula alebo roztok 100 mg
	25 - 32 kg	Perorálna suspenzia 18 mg/kg (0,36 ml/kg) Perorálna suspenzia sa musí užívať s jedlom	Roztok 3 mg/kg
	< 25 kg	Žiadne odporúčania na dávkovanie	
< 6 rokov		Neodporúča sa	

Staršie osoby (vo veku nad 65 rokov)

U tejto populácie pacientov nebola farmakokinetika fosamprenavíru skúmaná (pozri časť 5.2). Preto nie je možné poskytnúť odporúčania pre túto populáciu pacientov.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U dospelých s miernou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh skóre: 5-6) je odporúčaná dávka fosamprenavíru 700 mg dvakrát denne so 100 mg ritonavíru **jedenkrát** denne.

U dospelých so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh skóre: 7-9) je odporúčaná dávka fosamprenaviru 450 mg (t.j. 9 ml perorálnej suspenzie Telziru) dvakrát denne so 100 mg ritonaviru **jedenkrát** denne. Táto upravená dávka nebola hodnotená v klinickej štúdií a bola odvodená z extrapolácie (pozri časť 5.2).

U dospelých s ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh skóre: 10-15) sa má fosamprenavir používať opatrne a v zníženej dávke 300 mg fosamprenaviru dvakrát denne so 100 mg ritonaviru **jedenkrát** denne.

Celkovo možno konštatovať, že aj napriek týmto úpravám dávky u dospelých s poruchou funkcie pečene môžu mať niektorí pacienti v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene vyššie alebo nižšie ako predpokladané plazmatické koncentrácie amprenaviru a/alebo ritonaviru v dôsledku zvýšenej variability medzi jednotlivými pacientmi (pozri časť 5.2), preto sa musí prísne sledovať bezpečnosť a virologická odpoveď.

V tejto populácii pacientov sa perorálna suspenzia **musí** užívať **bez** jedla a na prázdny žalúdok.

Nie je možné poskytnúť odporúčanie pre dávku pre deti a dospievajúcich s poruchou funkcie pečene, keďže v týchto vekových skupinách sa neuskutočnili žiadne štúdie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na fosamprenavir, amprenavir alebo ritonavir alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Telzir sa nesmie podávať súčasne s liekmi s úzkym terapeutickým oknom, ktoré sú substrátmi cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4), napr. s alfuzosínom, amiodarónom, astemizolom, bepridilom, cisapridom, dihydroergotamínom, ergotamínom, pimozidom, kvetiapínom, chinidínom, terfenadínom, perorálnym midazolamom (upozornenie týkajúce sa parenterálne podávaného midazolamu, pozri časť 4.5), perorálnym triazolamom, sildenafilom používaným na liečbu pulmonálnej arteriálnej hypertenzie (pre používanie sildenafilu u pacientov s erektilnou dysfunkciou, pozri časti 4.4 a 4.5).

Súbežné podávanie antipsychotického lieku obsahujúceho lurazidón a fosamprenaviru/ritonaviru (FPV/RTV) je kontraindikované (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie paritapreviru a fosamprenaviru/ritonaviru (FPV/RTV) je kontraindikované kvôli očakávanému zvýšeniu expozície paritapreviru a chýbajúcim klinickým údajom hodnotiacim veľkosť tohto zvýšenia (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie Telziru so simvastatínom alebo lovastatínom je kontraindikované kvôli zvýšenej plazmatickej koncentrácii lovastatínu a simvastatínu, čo môže zvýšiť riziko myopatie, vrátane rhabdomyolýzy (pozri časť 4.5).

Telzir s ritonavírom sa nesmie podávať súčasne s liekmi s úzkym terapeutickým oknom, ktoré sú vysoko závislé od metabolizmu CYP2D6, napr. flekainidom a propafenómom (pozri časť 4.5).

Kombinácia rifampicínu s Telzirom so súbežnou nízkou dávkou ritonaviru je kontraindikovaná (pozri časť 4.5).

Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) sa nesmú používať počas užívania Telziru z dôvodu rizika znížených plazmatických koncentrácií a znížených klinických účinkov amprenaviru (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti sa musia upozorniť na to, že liečba Telzirom alebo akákoľvek súčasná antiretrovírusová liečba nelieči HIV a že sa u nich môžu naďalej rozvíjať oportúnne infekcie a iné komplikácie HIV infekcie.

Fosamprenavir obsahuje sulfónamidový podiel. Potenciál pre skríženú citlivosť medzi liekmi v sulfónamidovej skupine a fosamprenavirom nie je známy. V pivotných štúdiách Telziru u pacientov užívajúcich fosamprenavir s ritonavírom neboli u pacientov s alergiou na sulfónamidy v anamnéze žiadne dôkazy o zvýšenom riziku ekzantémov oproti pacientom, ktorí nemali alergiu na sulfónamidy. Telzir sa napriek tomu musí používať opatrne u pacientov so známou alergiou na sulfónamidy. Perorálna suspenzia Telzir obsahuje propylparabén a metylparabén. Tieto produkty môžu u niektorých jedincov spôsobiť alergickú reakciu. Táto reakcia môže byť oneskorená.

Súčasnú podávanie Telziru 700 mg dvakrát denne s ritonavírom v dávkach vyšších ako 100 mg dvakrát denne nebolo klinicky vyhodnotené. Použitie vyšších dávok ritonaviru by mohlo zmeniť bezpečnostný profil kombinácie, a preto sa neodporúča.

Ochorenie pečene

Telzir s ritonavírom sa musí používať opatrne a v znížených dávkach u dospelých s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Pacienti s chronickou hepatítidou B alebo C a liečení kombinovanou antiretrovírusovou liečbou sú vystavení zvýšenému riziku ťažkých a potenciálne fatálnych hepatálnych nežiaducich reakcií. V prípade súčasnej antiretrovírusovej liečby hepatitídy B alebo C sa, prosím, riadte aj príslušným Súhrnom charakteristických vlastností pre tieto lieky.

Pacienti s už existujúcou dysfunkciou pečene, vrátane chronickej aktívnej hepatitídy, majú počas kombinovanej antiretrovírusovej liečby zvýšenú frekvenciu abnormalít funkcie pečene a majú sa monitorovať v súlade so štandardným postupom. V prípade, že u takýchto pacientov existujú dôkazy o zhoršovaní ochorenia pečene, musí sa zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

Lieky - interakcie

Použitie Telziru súčasne s halofantrínom alebo lidokaínom (systémovým) sa neodporúča.

PDE5 inhibítory používané na liečbu erektilnej dysfunkcie: Použitie Telziru súčasne s inhibítormi PDE5 (napr. sildenafilom, tadalafilom, vardenafilom) sa neodporúča (pozri časť 4.5). Predpokladá sa, že súbežné podávanie Telziru s nízkymi dávkami ritonaviru a s týmito liekmi bude podstatne zvyšovať koncentráciu týchto liekov a môže mať za následok zvýšenie výskytu nežiaducich reakcií spojených s inhibítorom PDE5, vrátane hypotenzie, zmien videnia a priapizmu (pozri časť 4.5). Uvedomte si, že súbežné podávanie Telziru s nízkymi dávkami ritonaviru so sildenafilom používaným na liečbu pulmonálnej arteriálnej hypertenzie je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Odporúča sa zníženie dávkovania rifabutínu najmenej o 75 %, keď sa podáva s Telzirom s ritonavírom. Ďalšia redukcia dávky môže byť potrebná (pozri časť 4.5).

Vzhľadom na to, že pri súčasnom podávaní fosamprenaviru, ritonaviru a perorálnych kontraceptív môže existovať zvýšené riziko vzostupov pečenejých transamináz a môžu byť zmenené hormonálne hladiny, ženám vo fertilnom veku sa odporúčajú alternatívne nehormonálne metódy antikoncepcie (pozri časť 4.5).

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o súčasnom podávaní fosamprenaviru a ritonaviru s estrogénmi a/alebo progestagénmi, keď sa používajú ako lieky na hormonálnu substitučnú terapiu. Účinnosť a bezpečnosť týchto liekov pri používaní fosamprenaviru a ritonaviru nebola stanovená.

Antikonvulzíva (karbamazepín, fenobarbital) sa musia používať opatrne. Telzir môže byť menej účinný z dôvodu znížených plazmatických koncentrácií amprenaviru u pacientov, ktorí súčasne užívajú tieto lieky (pozri časť 4.5).

Keď sa súčasne s Telzirom podávajú imunosupresívne lieky (cyklosporín, takrolimus, rapamycín), odporúča sa sledovanie ich terapeutických koncentrácií (pozri časť 4.5).

Keď sa súčasne s Telzirom podávajú tricyklické antidepresíva (napr. desipramín a nortriptylín), odporúča sa sledovanie ich terapeutických koncentrácií (pozri časť 4.5).

Keď sa warfarín alebo iné perorálne antikoagulanty podávajú súčasne s Telzirom, odporúča sa zosilnené monitorovanie INR (medzinárodného normalizovaného pomeru) (pozri časť 4.5).

Súčasné použitie Telziru s ritonavírom a flutikazónu alebo iných glukokortikoidov, ktoré sú metabolizované CYP3A4 sa neodporúča, pokiaľ potenciálny benefit liečby neprevýši riziko systémových účinkov kortikosteroidov, vrátane Cushingovho syndrómu a supresie nadobličiek (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie fosamprenaviru/ritonaviru s inými antineoplastikami metabolizovanými CYP3A (napríklad dasatinib, nilotinib, ibrutinib, vinblastín a everolimus) môže zvyšovať koncentrácie týchto látok, čo môže zvyšovať riziko vzniku nežiaducich udalostí, ktoré sú zvyčajne spájané s týmito látkami. Pozrite si, prosím, príslušné informácie o lieku pre tieto lieky (pozri časť 4.5).

Priamo pôsobiace antivirotiká proti vírusu hepatitídy C (HCV): Keď sa priamo pôsobiace antivirotiká (direct-acting antivirals, DAA) proti vírusu hepatitídy C, ktoré sú metabolizované pomocou CYP3A4 alebo ktoré sú induktormi/inhibítormi CYP3A4, podávajú súbežne s fosamprenavirom/ritonavírom, očakávajú sa zmenené plazmatické koncentrácie liekov v dôsledku inhibície alebo indukcie aktivity enzýmu CYP3A4 (pozri časti 4.3 a 4.5).

Ekzantém / kožné reakcie

Väčšina pacientov s miernym alebo stredne ťažkým ekzantémom môže pokračovať v užívaní Telziru. Vhodné antihistaminiká (napr. cetirizín dihydrochlorid) môžu zredukovať pruritus a urýchliť vymiznutie ekzantému. Ťažké a život ohrozujúce kožné reakcie, zahŕňajúce Stevensov-Johnsonov syndróm, boli hlásené u menej ako u 1 % pacientov zaradených v programe klinického vývoja. Telzir sa musí natrvalo vysadiť v prípade ťažkého ekzantému, alebo v prípade ekzantému stredne ťažkej intenzity so systémovými alebo mukotickými príznakmi (pozri časť 4.8).

Hemofilickí pacienti

U pacientov s hemofiliou typu A a B liečených inhibítormi proteázy (PI) boli zaznamenané prípady zvýšeného krvácania vrátane spontánnych kožných hematómov a hemartróz. U niektorých pacientov bolo potrebné podanie ďalšieho faktora VIII. U viac ako u polovice hlásených prípadov sa v liečbe inhibítormi proteázy pokračovalo, alebo bola po prerušení znovu začatá. Udáva sa príčinná súvislosť, i keď mechanizmus účinku nebol objasnený. Hemofilickí pacienti sa preto musia informovať o možnosti zvýšeného krvácania.

Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

Syndróm imunitnej reaktívacie

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie ("Combination Antiretroviral Therapy", CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Takéto reakcie sú pozorované počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po zahájení CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis carinii*. Akékoľvek zápalové symptómy sa musia zhodnotiť a v prípade potreby sa musí nasadiť liečba. V kontexte imunitnej reaktívacie bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (akou je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); hlásený čas ich vzniku je však premenlivejší a môžu sa vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou CART. Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

4.5 Liekové a iné interakcie

Keď sa fosamprenavir a ritonavir podávajú súčasne, je možné, že profil metabolických liekových interakcií ritonaviru bude prevládať, pretože ritonavir je silnejším inhibítorom CYP3A4. Pred začiatkom liečby Telzirom s ritonavírom sa preto musia vziať do úvahy kompletne informácie pre predpisovanie ritonaviru. Ritonavir inhibuje aj CYP2D6 ale v menšom rozsahu ako CYP3A4. Ritonavir indukuje CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 a glukuronozyltransferázu.

Amprenavir, aktívny metabolit fosamprenaviru, aj ritonavir sú okrem toho primárne metabolizované v pečeni prostredníctvom CYP3A4. Akékoľvek lieky, ktoré buď zdieľajú túto metabolickú cestu, alebo modifikujú aktivitu CYP3A4, preto môžu ovplyvňovať farmakokinetiku amprenaviru a ritonaviru. Podanie fosamprenaviru s ritonavírom môže podobne modifikovať farmakokinetiku iných liečiv, ktoré zdieľajú túto metabolickú cestu

Interakčné štúdie sa vykonali len u dospelých.

Pokiaľ nie je uvedené inak, nižšie popísané štúdie sa vykonali s odporúčaným dávkovaním fosamprenaviru/ritonaviru (t.j. 700/100 mg dvakrát denne) a interakcia sa hodnotila v podmienkach rovnovážneho stavu, keď sa lieky podávali počas 10 až 21 dní.

Lieky podľa terapeutickej oblasti	Interakcia Geometricky priemerná zmena (%) (Možný mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
ANTIRETROVÍRUSOVÉ LIEKY		
<i>Nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy:</i>		
Efavirenz 600 mg jedenkrát denne	Nepozorovala sa žiadna klinicky významná interakcia.	Nie je potrebná úprava dávkovania.

Nevirapín 200 mg dvakrát denne	Nepozorovala sa žiadna klinicky významná interakcia.	Nie je potrebná úprava dávkovania.
Etravirín (Štúdia vykonaná s 8 pacientmi)	Amprenavir AUC ↑ 69 % Amprenavir C _{min} ↑ 77 % Amprenavir C _{max} ↑ 62 % Etravirín AUC ↔ ^a Etravirín C _{min} ↔ ^a Etravirín C _{max} ↔ ^a ^a Porovnanie založené na pôvodnej kontrole.	Telzir môže vyžadovať zníženie dávky (použitím perorálnej suspenzie).
<i>Nukleozidové / Nukleotidové inhibitory reverznej transkriptázy:</i>		
Abakavir Lamivudín Zidovudín Štúdia sa vykonala s amprenavirom. Žiadne štúdie liekových interakcií s fosamprenavirom (FPV)/ritonavirovom (RTV).	Neočakáva sa žiadna klinicky významná interakcia.	Nie je potrebná úprava dávkovania.
Didanozín, žuvacia tableta Žiadne štúdie liekových interakcií.	Neočakáva sa žiadna klinicky významná interakcia.	Nie je potrebné oddelené podávanie ani úprava dávkovania (pozri Antacidá).
Didanozín, gastrorezistentná kapsula Žiadne štúdie liekových interakcií.	Neočakáva sa žiadna klinicky významná interakcia.	Nie je potrebná úprava dávkovania.
Tenofovir dizoproxyl 245 mg jedenkrát denne	Nepozorovala sa žiadna klinicky významná interakcia.	Nie je potrebná úprava dávkovania.

Inhibitory proteáz:

Na základe súčasných liečebných postupov sa duálna liečba všeobecne neodporúča s inhibítormi proteáz.

<p>Lopinavir / ritonavir 400 mg/100 mg dvakrát denne</p> <p>Lopinavir / ritonavir 533 mg/133 mg dvakrát denne</p> <p>(Telzir 1 400 mg dvakrát denne)</p>	<p>Lopinavir: C_{max} ↑ 30 % Lopinavir: AUC ↑ 37 % Lopinavir: C_{min} ↑ 52 %</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↓ 58 % Amprenavir: AUC ↓ 63 % Amprenavir: C_{min} ↓ 65 %</p> <p>Lopinavir: C_{max} ↔* Lopinavir: AUC ↔* Lopinavir: C_{min} ↔* * v porovnaní s lopinavirom / ritonaviirom 400 mg/100 mg dvakrát denne</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↓ 13 %* Amprenavir: AUC ↓ 26 %* Amprenavir: C_{min} ↓ 42 %* * v porovnaní s fosamprenavirom / ritonaviirom 700 mg/100 mg dvakrát denne</p> <p>(Zmiešaná indukcia/inhibícia CYP3A4, indukcia Pgp)</p>	<p>Súbežné použitie sa neodporúča.</p>
<p>Indinavir Sakvinavir</p> <p>Žiadne štúdie liekových interakcií.</p>		<p>Nie je možné poskytnúť žiadne odporúčania pre dávku.</p>
<p>Atazanavir</p> <p>300 mg jedenkrát denne</p>	<p>Atazanavir: C_{max} ↓ 24 %* Atazanavir: AUC ↓ 22 %* Atazanavir: C_{min} ↔* * v porovnaní s atazanavirom/ ritonaviirom 300 mg/100 mg jedenkrát denne</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔</p>	<p>Nie je potrebná úprava dávkovania.</p>

<i>Inhibitory integrázy</i>		
<p>Raltegravir</p> <p>400 mg dvakrát denne</p>	<p><u>Naláčno</u></p> <p>Amprenavir: $C_{max} \downarrow 14\%$ (-36 %; +15 %) $AUC \downarrow 16\%$ (-36 %; +8 %) $C_{min} \downarrow 19\%$ (-42 %; +13 %)</p> <p>Raltegravir: $C_{max} \downarrow 51\%$ (-75 %; -3 %) $AUC \downarrow 55\%$ (-76 %; -16 %) $C_{min} \downarrow 36\%$ (-57 %; -3 %)</p> <p><u>Po jedle</u></p> <p>Amprenavir: $C_{max} \downarrow 25\%$ (-41 %; -4 %) $AUC \downarrow 25\%$ (-42 %; -3 %) $C_{min} \downarrow 33\%$ (-50 %; -10 %)</p> <p>Raltegravir: $C_{max} \downarrow 56\%$ (-70 %; -34 %) $AUC \downarrow 54\%$ (-66 %; -37 %) $C_{min} \downarrow 54\%$ (-74 %; -18 %)</p>	<p>Súbežné použitie sa neodporúča. Významné zníženie expozície a C_{min}, ktoré sa pozorovalo tak u amprenaviru ako aj u raltegraviru (hlavne po jedle) môže viesť k virologickému zlyhaniu u pacientov.</p>
<p>Dolutegravir</p> <p>50 mg jedenkrát denne</p>	<p><u>Dolutegravir</u></p> <p>$C_{max} \downarrow 24\%$ $AUC \downarrow 35\%$ $C_{\tau} \downarrow 49\%$</p> <p>Amprenavir: $C_{max} \leftrightarrow$ Amprenavir: $AUC \leftrightarrow$ Amprenavir: $C_{min} \leftrightarrow$</p>	<p>Na základe klinických údajov o pozorovanom vzťahu medzi expozíciou liečivu a odpoveďou na liečbu sa neodporúča žiadna úprava dávkovania fosamprenaviru alebo dolutegraviru. Je potrebná obozretnosť a odporúča sa pozorné monitorovanie, keď sa táto kombinácia podáva pacientom rezistentným na inhibitory integrázy.</p>
<p><i>Antagonisty receptora CCR5</i></p>		
<p>Maravirok</p> <p>300 mg dvakrát denne</p>	<p>Maravirok: $AUC_{12} \uparrow 2,49$ Maravirok: $C_{max} \uparrow 1,52$ Maravirok: $C_{12} \uparrow 4,74$</p> <p>Amprenavir: $AUC_{12} \downarrow 0,65$ Amprenavir: $C_{max} \downarrow 0,66$ Amprenavir: $C_{12} \downarrow 0,64$</p> <p>Ritonavir: $AUC_{12} \downarrow 0,66$ Ritonavir: $C_{max} \downarrow 0,61$ Ritonavir: $C_{12} 0,86$</p>	<p>Súbežné použitie sa neodporúča. Pozorovali sa významné poklesy C_{min} amprenaviru, ktoré u pacientov môžu viesť k virologickému zlyhaniu.</p>

Lieky proti vírusu hepatitídy C

<p>Simeprevir Daklatasvir</p>	<p>Nesledovali sa. Výsledky zo štúdií s inými inhibítormi HIV proteázy a simeprevirom alebo daklatasvirom naznačujú, že súbežné podanie fosamprenaviru/ritonaviru pravdepodobne bude viesť k zvýšenej plazmatickej expozícii simepreviru alebo daklatasviru v dôsledku inhibície enzýmu CYP3A4.</p>	<p>Neodporúča sa.</p>
<p>Paritaprevir (vo fixnej kombinácii s ritonavírom a ombitasvirom a podávaný súbežne s dasabuvírom)</p>	<p>Nesledoval sa. Výsledky zo štúdií s inými inhibítormi HIV proteázy a paritaprevirom/ritonavírom/ombitasvirom +/- dasabuvir naznačujú, že súbežné podanie fosamprenaviru/ritonaviru s paritaprevirom/ritonavírom/ombitasvirom +/- dasabuvir pravdepodobne bude viesť k zvýšenej plazmatickej expozícii paritapreviru v dôsledku inhibície enzýmu CYP3A4 a vyššej dávky ritonaviru.</p>	<p>Kontraindikované (pozri časť 4.3).</p>
<p>ANTIARYTMIKÁ</p>		
<p>Amiodarón Bepidil Chinidín Flekainid Propafenón</p>	<p>Amiodarón: očakáva sa ↑ Bepidil: očakáva sa ↑ Chinidín: očakáva sa ↑ Inhibícia CYP3A4 prostredníctvom FPV/RTV Flekainid: očakáva sa ↑ Propafenón: očakáva sa ↑ Inhibícia CYP2D6 prostredníctvom RTV</p>	<p>Kontraindikované (pozri časť 4.3). Možnosť závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií, ako napríklad srdcových arytmií.</p>
<p>DERIVÁTY ERGOTU</p>		
<p>Dihydroergotamín Ergotamín Ergonovín Metylergonovín</p>	<p>Dihydroergotamín: očakáva sa ↑ Ergonovín: očakáva sa ↑ Ergotamín: očakáva sa ↑ Metylergonovín: očakáva sa ↑ (Inhibícia CYP3A4 prostredníctvom FPV/RTV)</p>	<p>Kontraindikované (pozri časť 4.3). Možnosť závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií, ako napríklad akútna ergotová toxicita charakterizovaná periférnym vazospazmom a ischémiou končatín a iných tkanív.</p>

LÁTKY OVPLYVŇUJÚCE GASTROINTESTINÁLNU MOTILITU		
Cisaprid	Cisaprid: očakáva sa ↑ (Inhibícia CYP3A4 prostredníctvom FPV/RTV)	Kontraindikované (pozri časť 4.3). Možnosť závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií, ako napríklad srdcových arytmií.
ANTIHIKAMINIKÁ (ANTAGONISTY H₁ HISTAMÍNOVÉHO RECEPTORA)		
Astemizol Terfenadín	Astemizol: očakáva sa ↑ Terfenadín: očakáva sa ↑ (Inhibícia CYP3A4 prostredníctvom FPV/RTV)	Kontraindikované (pozri časť 4.3). Možnosť závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií, ako napríklad srdcových arytmií.
NEUROLEPTIKÁ		
Pimozid	Pimozid: očakáva sa ↑ (Inhibícia CYP3A4 prostredníctvom FPV/RTV)	Kontraindikované (pozri časť 4.3). Možnosť závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií, ako napríklad srdcových arytmií.
ANTIPSYCHOTIKÁ		
Kvetiapín	Vzhľadom na inhibíciu CYP3A prostredníctvom Telziru sa očakáva zvýšenie koncentrácií kvetiapínu.	Súbežné podávanie Telziru a kvetiapínu je kontraindikované, keďže môže zvýšiť toxicitu súvisiacu s kvetiapínom. Zvýšené plazmatické koncentrácie kvetiapínu môžu viesť ku kóme.
Lurazidón Žiadne štúdie liekových interakcií s FPV/RTV.	Lurazidón: očakáva sa ↑ (Inhibícia CYP3A4)	Súbežné podávanie fosamprenaviru/ritonaviru s lurazidónom je kontraindikované z dôvodu možnosti vzniku závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií spájaných s lurazidónom (pozri časť 4.3).
INFEKCIA <i>Antibakteriálne látky:</i>		
Klaritromycín Štúdia sa vykonala s amprenavirom. Žiadne štúdie liekových interakcií s FPV/RTV.	Klaritromycín: očakáva sa stredne závažné ↑ (Inhibícia CYP3A4)	Používajte s opatrnosťou.

Erytromycín Žiadne štúdie liekových interakcií.	Erytromycín: očakáva sa ↑ (Inhibícia CYP3A4 prostredníctvom FPV/RTV)	Používajte s opatrnosťou.
---	---	---------------------------

Antimykobakteriálne látky:

Rifabutín 150 mg každý druhý deň	Rifabutín: C_{max} ↓ 14 %* Rifabutín: $AUC_{(0-48)}$ ↔* 25-O-desacetylriľabutín: C_{max} ↑ 6-násobne* 25-O-desacetylriľabutín: $AUC_{(0-48)}$ ↑ 11-násobne* * v porovnaní s rifabutínom 300 mg jedenkrát denne Nezmenená expozícia amprenaviru v porovnaní s historickými kontrolami. (Zmiešaná indukcia/inhibícia CYP3A4)	Zvýšenie hladín 25-O-desacetylriľabutínu by potenciálne mohlo viesť k zvýšeniu výskytu nežiaducich udalostí spojených s rifabutínom, najmä uveitídy. Odporúča sa 75 % zníženie štandardnej dávky rifabutínu (t.j. na 150 mg každý druhý deň). Môže byť potrebné ďalšie zníženie dávky (pozri časť 4.4).
Rifampicín 600 mg jedenkrát denne (Amprenavir bez ritonaviru) Žiadne štúdie liekových interakcií s FPV/RTV.	Amprenavir: AUC ↓ 82 % Očakáva sa významné ↓ APV (Indukcia CYP3A4 prostredníctvom rifampicínu)	Kontraindikované (pozri časť 4.3). Pokles hodnoty AUC amprenaviru môže viesť k virologickému zlyhaniu a k vzniku rezistencie. Počas pokusov o prekonanie zníženej expozície zvýšením dávky iných inhibítorov proteáz s ritonavírom sa pozoroval vysoký výskyt pečňových reakcií.

Antifungicídne látky:

Ketokonazol 200 mg jedenkrát denne počas štyroch dní	Ketokonazol: C_{max} ↑ 25 % Ketokonazol: AUC ↑ 2,69-násobne Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔	Neodporúčajú sa vysoké dávky (> 200 mg/deň) ketokonazolu alebo itrakonazolu.
Itrakonazol Žiadne štúdie liekových interakcií.	Itrakonazol: očakáva sa ↑ (Inhibícia CYP3A4 prostredníctvom FPV/RTV)	

ANTACIDÁ, ANTAGONISTA H₂ HISTAMÍNOVÉHO RECEPTORA A INHIBÍTORE PROTÓNOVEJ PUMPY		
<p>Jednorazová 30 ml dávka antacidovej suspenzie (zodpovedajúcej 3,6 gramu hydroxidu hlinitého a 1,8 gramu hydroxidu horečnatého)</p> <p>(Telzir 1 400 mg jednorazová dávka)</p> <p>Ranitidín 300 mg jednorazová dávka</p> <p>(Telzir 1 400 mg jednorazová dávka)</p> <p>Ezomeprazol 20 mg jedenkrát denne</p>	<p>Amprenavir: C_{max} ↓ 35 % Amprenavir: AUC ↓ 18 % Amprenavir: C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↓ 51 % Amprenavir: AUC ↓ 30 % Amprenavir: C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>Amprenavir C_{max} ↔ Amprenavir AUC ↔ Amprenavir C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>(Zvýšenie pH žalúdka)</p>	<p>Pri súbežnom podávaní antacid, inhibítorov protónovej pumpy alebo antagonistov H₂ histamínového receptora nie je potrebná úprava dávkovania.</p>
ANTI-KONVULZÍVA		
<p>Fenytoín 300 mg jedenkrát denne</p>	<p>Fenytoín: C_{max} ↓ 20 % Fenytoín: AUC ↓ 22 % Fenytoín: C_{min} ↓ 29 %</p> <p>Mierna indukcia CYP3A4 prostredníctvom FPV/RTV</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↑ 20 % Amprenavir: C_{min} ↑ 19 %</p>	<p>Odporúča sa monitorovať plazmatické koncentrácie fenytoínu a podľa potreby zvýšiť dávku fenytoínu.</p>
<p>Fenobarbital Karbamazepín</p> <p>Žiadne štúdie liekových interakcií.</p>	<p>Amprenavir: očakáva sa ↓ (Mierna indukcia CYP3A4)</p>	<p>Používajte s opatrnosťou (pozri časť 4.4).</p>
<p>Lidokaín (podávaný systémovo)</p> <p>Žiadne štúdie liekových interakcií.</p>	<p>Lidokaín: očakáva sa ↑ (Inhibícia CYP3A4 prostredníctvom FPV/RTV)</p>	<p>Súbežné použitie sa neodporúča. Môže spôsobiť závažné nežiaduce reakcie (pozri časť 4.4).</p>

<p>Halofantrín</p> <p>Žiadne štúdie liekových interakcií.</p>	<p>Halofantrín: očakáva sa ↑</p> <p>(Inhibícia CYP3A4 prostredníctvom FPV/RTV)</p>	<p>Súbežné použitie sa neodporúča. Môže spôsobiť závažné nežiaduce reakcie (pozri časť 4.4).</p>
<p>INHIBÍTORE PDE5</p>		
<p>Sildenafil Vardenafil Tadalafil</p> <p>Žiadne štúdie liekových interakcií.</p>	<p>Inhibítory PDE5: očakáva sa ↑</p> <p>(Inhibícia CYP3A4 prostredníctvom FPV/RTV)</p>	<p>Súbežné použitie sa neodporúča. Môže mať za následok zvýšenie výskytu nežiaducich reakcií spojených s inhibítorom PDE5, vrátane hypotenzie, zmien videnia a priapizmu (pozri písomnú informáciu liekov s obsahom PDE5 inhibítorov). Pacienti majú byť upozornení ohľadne týchto možných nežiaducich účinkov, ak užívajú PDE5 inhibítory spolu s Telzirom/ritonavírom (pozri časť 4.4). Uvedomte si, že súbežné podávanie Telziru s nízkymi dávkami ritonaviru so sildenafilom používaným na liečbu pulmonálnej arteriálnej hypertenzie je kontraindikované (pozri časť 4.3).</p>
<p>INHALAČNÉ/NAZÁLNE STEROIDY</p>		
<p>Flutikazónpropionát 50 µg intranazálne 4-krát denne počas 7 dní</p> <p>(Ritonavir 100 mg kapsuly dvakrát denne počas 7 dní)</p>	<p>Flutikazónpropionát: ↑</p> <p>Vlastné hladiny kortizolu: ↓ 86 %.</p> <p>Vplyv systémovej expozície flutikazónom na plazmatické hladiny ritonaviru nie je známy.</p> <p>Väčší vplyv sa dá očakávať, ak je flutikazónpropionát inhalovaný.</p> <p>(Inhibícia CYP3A4 prostredníctvom FPV/RTV)</p>	<p>Súbežné použitie sa neodporúča, pokiaľ možný prínos liečby neprevažuje nad rizikom systémových účinkov kortikosteroidov (pozri časť 4.4). Má sa zväžiť zníženie dávky glukokortikoidu za dôkladného sledovania lokálnych a systémových účinkov, alebo prejsť na glukokortikoid, ktorý nie je substrátom pre CYP3A4 (napr. beklometazón). V prípade vysadzovania glukokortikoidov môže byť nutné postupné znižovanie dávky počas dlhšej doby (pozri časť 4.4).</p>

ANTAGONISTY ALPHA 1-ADRENORECEPTOROV		
Alfuzosín	Je možné zvýšenie koncentrácie alfuzosínu, čo môže mať za následok hypotenziu. Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A4 prostredníctvom fosamprenaviru/ritonaviru.	Súbežné podávanie Telziru/ritonaviru s alfuzosínom je kontraindikované (pozri časť 4.3).

RASTLINNÉ PRÍPRAVKY		
Ľubovník bodkovaný <i>(Hypericum perforatum)</i>	Amprenavir : očakáva sa ↓ (Indukcia CYP3A4 prostredníctvom ľubovníka bodkovaného)	Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný sa nesmú kombinovať s Telzirom (pozri časť 4.3). Ak pacient ľubovník bodkovaný už užíva, skontrolujte hladiny amprenaviru, ritonaviru a HIV RNA a prerušte podávanie ľubovníka bodkovaného. Hladiny amprenaviru a ritonaviru sa po prerušení podávania ľubovníka bodkovaného môžu zvýšiť. Indukujúci účinok môže pretrvávať počas minimálne 2 týždňov po prerušení liečby ľubovníkom bodkovaným.
INHIBÍTORE HMG-CoA REDUKTÁZY		
Lovastatín Simvastatín Žiadne štúdie liekových interakcií.	Lovastatín: očakáva sa ↑ Simvastatín: očakáva sa ↑ (Inhibícia CYP3A4 prostredníctvom FPV/RTV)	Kontraindikované (pozri časť 4.3). Zvýšené koncentrácie inhibítorov HMG-CoA reductázy môžu spôsobiť myopatiu, vrátane rabdomyolýzy. Odporúča sa pravastatín alebo fluvastatín, pretože ich metabolizmus je nezávislý od CYP 3A4 a neočakávajú sa interakcie s inhibítormi proteáz.
Atorvastatín 10 mg jedenkrát denne počas 4 dní	Atorvastatín: C _{max} ↑ 184 % Atorvastatín: AUC ↑ 153 % Atorvastatín: C _{min} ↑ 73 % Amprenavir: C _{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔	Majú sa podávať dávky atorvastatínu, ktoré nie sú vyššie ako 20 mg/deň, za pozorného sledovania toxicity atorvastatínu.

	Amprenavir: $C_{\min} \leftrightarrow$ (Inhibícia CYP3A4 prostredníctvom FPV/RTV)	
IMUNOSUPRESÍVA		
Cyklosporín Rapamycín Takrolimus Žiadne štúdie liekových interakcií.	Cyklosporín: očakáva sa ↑ Rapamycín: očakáva sa ↑ Takrolimus: očakáva sa ↑ (Inhibícia CYP3A4 prostredníctvom FPV/RTV)	Odporúča sa časté sledovanie terapeutických koncentrácií imunosupresív, až kým sa ich koncentrácie nestabilizujú (pozri časť 4.4).

BENZODIAZEPÍNY		
Midazolam Žiadne štúdie liekových interakcií.	Midazolam: očakáva sa ↑ (3- až 4-násobne pri parenterálnom midazolame) Na základe údajov získaných pri iných inhibítoroch proteáz sa očakáva, že plazmatické koncentrácie midazolamu budú významne vyššie, keď sa midazolam podáva perorálne. (Inhibícia CYP3A4 prostredníctvom FPV/RTV)	Telzir/ritonavir sa nesmú podávať súbežne s perorálne podávaným midazolamom (pozri časť 4.3), pričom pri súbežnom podávaní Telziru/ritonaviru a parenterálneho midazolamu je potrebná opatrnosť. Ak sa Telzir/ritonavir majú podať súbežne s parenterálnym midazolamom, má sa tak urobiť na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS) alebo v podobnom prostredí, v ktorom je zabezpečené dôkladné klinické sledovanie a vhodná liečba pre prípad útlmu dýchania a/alebo predĺženého sedatívneho účinku. Má sa zvážiť úprava dávkovania midazolamu, najmä ak sa podáva viac ako jedna dávka midazolamu.

TRICYKLICKÉ ANTIDEPRESÍVA		
Dezipramín Nortriptylín Žiadne štúdie liekových interakcií.	Tricyklické antidepresíva: očakáva sa ↑ (Mierna inhibícia CYP2D6 prostredníctvom RTV)	Odporúča sa pozorné sledovanie terapeutických a nežiaducich reakcií na liečbu tricyklickými antidepresívami (pozri časť 4.4).
OPIOIDY		
Metadón ≤ 200 mg jedenkrát denne	(R-) metadón: C _{max} ↓ 21 % (R-) metadón: AUC ↓ 18 % (Indukcia CYP prostredníctvom FPV/RTV)	Neočakáva sa, že pokles (R-) metadónu (aktívny enantiomér) bude klinicky významný. Pacienti sa majú preventívne sledovať kvôli syndrómu z vysadenia.
PERORÁLNE ANTIKOAGULANCIA		
Warfarín Iné perorálne antikoagulancia Žiadne štúdie liekových interakcií.	Možné ↓ alebo ↑ antitrombotického účinku. (Indukcia a/alebo inhibícia CYP2C9 prostredníctvom RTV)	Odporúča sa intenzívnejšie monitorovanie medzinárodného normalizovaného pomeru (pozri časť 4.4).

PERORÁLNE KONTRACEPTÍVA		
<p>Etinylestradiol 0,035 mg/noretisterón 0,5 mg jedenkrát denne</p>	<p>Etinylestradiol: C_{max} ↓ 28 % Etinylestradiol: AUC ↓ 37 %</p> <p>Noretisterón: C_{max} ↓ 38 % Noretisterón: AUC ↓ 34 % Noretisterón: C_{min} ↓ 26</p> <p>(Indukcia CYP3A4 prostredníctvom FPV/RTV)</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C_{min} ↔* * v porovnaní s historickými údajmi</p> <p>Ritonavir: C_{max} ↑ 63 %* Ritonavir: AUC ↑ 45 %* * v porovnaní s historickými údajmi</p> <p>U niektorých jedincov môže dôjsť ku klinicky významným vzostupom hladín pečeňových transamináz.</p>	<p>Ženám vo fertílno m veku sa odporúčajú alternatívne nehormonálne metódy antikoncepcie (pozri časť 4.4).</p>
SELEKTÍVNE INHIBÍTO RY SPÄTNÉHO VYCHYTÁVANIA SEROTONÍNU (SSRIS)		
<p>Paroxetín</p> <p>20 mg jedenkrát denne</p>	<p>Paroxetín: C_{max} ↓ 51 % Paroxetín: AUC ↓ 55 %</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C_{min} ↔* * v porovnaní s historickými údajmi</p> <p>Mechanizmus nie je známy.</p>	<p>Odporúča sa titrácia dávky paroxetínu vychádzajúca z klinického hodnotenia odpovede na liečbu antidepresívami. Pacienti na stabilnej dávke paroxetínu, ktorí začnú liečbu Telzirom a ritonaviirom, sa majú sledovať kvôli odpovedi na liečbu antidepresívami.</p>

ANTINEOPLASTIKÁ METABOLIZOVANÉ CYP3A		
Príklady antineoplastík: dasatinib nilotinib ibrutinib vinblastín everolimus Žiadne štúdie liekových interakcií s FPV/RTV.	dasatinib: očakáva sa ↑ nilotinib: očakáva sa ↑ ibrutinib: očakáva sa ↑ vinblastín: očakáva sa ↑ everolimus: očakáva sa ↑ (Inhibícia CYP3A4)	Keď sú antineoplastiká, ktoré sú metabolizované CYP3A, podávané súbežne s fosamprenavirom/ritonavírom, plazmatické koncentrácie týchto antineoplastík môžu byť zvýšené a môže sa zvýšiť riziko vzniku nežiaducich udalostí, ktoré sú zvyčajne spájané s týmito antineoplastikami. V prípade súbežného podávania antineoplastík metabolizovaných CYP3A si pozrite, prosím, príslušné informácie o lieku pre tieto lieky.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Pri rozhodovaní o použití antiretrovirov na liečbu infekcie HIV u gravidných žien a následne na zníženie rizika vertikálneho prenosu HIV na novorodenca sa spravidla majú vziať do úvahy údaje získané u zvierat (pozri časť 5.3) aj klinické skúsenosti u gravidných žien.

K dispozícii sú obmedzené klinické skúsenosti (menej ako 300 ukončených gravidít) s použitím fosamprenaviru u gravidných žien. Preukázalo sa, že u ľudí dochádza k prechodu amprenaviru placentou.

V štúdiách na zvieratách, pri systémových plazmatických expozíciách (AUC) amprenaviru nižších ako je expozícia pri terapeutickej dávke u pacientov liečených Telzirom, bola pozorovaná istá vývojová toxicita (pozri časť 5.3). So zreteľom k nízkej expozícii v štúdiách reprodukčnej toxicity nebola potenciálna vývojová toxicita Telziru úplne určená.

Telzir sa má používať počas gravidity, len ak potenciálny prínos opodstatňuje potenciálne riziko pre plod.

Dojčenie

V mlieku potkanov bol zistený materiál súvisiaci s amprenavirom, ale nie je známe, či sa amprenavir vylučuje do ľudského mlieka. U mláďat potkanov vystavených amprenaviru a fosamprenaviru prenatálne a postnatálne sa prejavila vývojová toxicita (pozri časť 5.3).

Odporúča sa, aby ženy žijúce s HIV svoje deti nedojčili, aby sa zabránilo prenosu HIV.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o vplyve fosamprenaviru na ľudskú fertilitu. U potkanov nemal fosamprenavir významný vplyv na fertilitu ani reprodukčnú výkonnosť (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch Telziru v kombinácii s ritonavírom na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Profil nežiaducich reakcií Telziru sa musí vziať na vedomie, keď sa zvažuje schopnosť pacienta viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Musí sa vziať na vedomie, že perorálna suspenzia Telziru nebola klinicky vyhodnotená u dospelých a že profil nežiaducich reakcií uvedený podrobne v tejto časti sa zakladá na skúsenostiach s filmom obalenými tabletami Telziru u dospelých.

Prehľad bezpečnostného profilu

Profil nežiaducich reakcií bol v príslušných štúdiách u dospelých podobný: u populácie pacientov bez predchádzajúcej antiretrovirusovej liečby (APV30002, ESS100732) a u populácie pacientov po predchádzajúcej liečbe inhibítorom proteázy (dávkovanie dvakrát denne, APV30003). Vychádza to z údajov o bezpečnosti získaných od celkovo 864 pacientov nastavených na liečbu s fosamprenavirom/ritonavírom v týchto troch štúdiách.

Najčastejšie ($u > 5$ liečených dospelých jedincov) hlásené nežiaduce reakcie pri kombinácii fosamprenavirom/ritonavírom boli gastrointestinálne reakcie (nauzea, hnačka, bolesť brucha a vracanie) a bolesť hlavy. Väčšina nežiaducich reakcií súvisiacich s kombinovanou liečbou fosamprenavirom/ritonavírom bola mierneho až stredne ťažkého stupňa závažnosti, mala skorý nástup a zriedkavo obmedzovala liečbu. Taktiež sa hlásili závažnejšie nežiaduce reakcie ako napríklad závažný kožný ekzantém a zvýšené hladiny pečeňovej transaminázy (pozri odstavec „Popis vybraných nežiaducich reakcií“).

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov podľa MedDRA a absolútnej frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) alebo veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), alebo neznáme.

Kategórie frekvencie pre nižšie uvedené nežiaduce reakcie vychádzajú z klinických štúdií a postmarketingových údajov.

Väčšina nižšie uvedených nežiaducich reakcií bola hlásená v troch veľkých klinických štúdiách u dospelých, v ktorých boli tieto nežiaduce udalosti najmenej stredne ťažkej intenzity (Stupeň 2 alebo vyšší), vyskytovali sa u najmenej 1 % pacientov a boli hlásené skúšajúcimi ako pripísateľné liekom použitým v štúdiách.

Telesný systém	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
<i>Poruchy nervového systému</i>	Bolesť hlavy, závrat, orálna parestézia	Časté
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Hnačka Riedka stolica, nauzea, vracanie, bolesť brucha	Veľmi časté Časté
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	Stevensov-Johnsonov syndróm Angioedém Ekzantém (pozri nižšie uvedený text „ekzantém/kožné reakcie“)	Zriedkavé Menej časté Časté
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Únava	Časté
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	Zvýšené hladiny cholesterolu v krvi Zvýšené hladiny triglyceridov v krvi Zvýšené hladiny alanínaminotransferázy Zvýšené hladiny aspartátaminotransferázy Zvýšené hladiny lipázy	Veľmi časté Časté Časté Časté Časté

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Ekzantém / kožné reakcie: počas liečby sa môžu vyskytnúť erytematózne alebo makulopapulózne kožné erupcie s pruritom alebo bez neho. Ekzantém zvyčajne vymizne spontánne bez potreby prerušenia liečby fosamprenavirom s ritonavikom.

Ťažké alebo život ohrozujúce prípady ekzantému, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, sú zriedkavé. Liečba fosamprenavirom s ritonavikom sa musí definitívne zastaviť v prípade ťažkého ekzantému alebo v prípade ekzantému miernej alebo stredne ťažkej intenzity spojeného so systémovými alebo mukotickými príznakmi (pozri časť 4.4).

Abnormality klinickej chémie: abnormality klinickej chémie (Stupňa 3 alebo 4) potenciálne spojené s liečbou fosamprenavirom s ritonavikom a hlásené u viac ako u 1 % dospelých pacientov alebo rovnajúce sa 1 % dospelých pacientov, zahŕňali: vzostup ALT (*časté*), AST (*časté*), sérovej lipázy (*časté*) a triglyceridov (*časté*).

Metabolické parametre: počas antiretrovírusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

Rabdomyolýza: u inhibítorov proteázy, konkrétnejšie v súvislosti s nukleozidovými analógmi, bol hlásený vzostup CPK, myalgia, myozitída a zriedkavo rabdomyolýza.

Syndróm imunitnej reaktívacie: u HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase zahájenia kombinovanej antiretrovirusovej terapie (CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. V kontexte imunitnej reaktívacie bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (akou je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); hlásený čas ich vzniku je však premenlivejší a tieto nežiaduce udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Osteonekróza: boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou CART. Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

Pediatrická/iná populácia

Deti a dospievajúci: Profil nežiaducich reakcií u detí a dospievajúcich vychádza z integrovaných údajov o bezpečnosti z dvoch štúdií (24-týždňové údaje zo štúdie APV29005 a 168-týždňové údaje [konečné údaje] zo štúdie APV20003), v ktorých 158 HIV-1 infikovaných jedincov vo veku 2 až 18 rokov dostávalo fosamprenavir s ritonavírom spolu so základnou liečbou nukleozidovým inhibítorom reverznej transkriptázy (informácie o dávkovacích režimoch uplatnených v každej vekovej skupine, pozri časť 5.1). U 79 % jedincov trvala expozícia viac ako 48 týždňov. Celkový bezpečnostný profil u týchto 158 detí a dospievajúcich bol podobný ako bezpečnostný profil pozorovaný v populácii dospelých. U pediatrických pacientov sa častejšie vyskytovalo vracanie. Nežiaduce reakcie spojené s liečivom boli častejšie v štúdiu APV20003 (57 %), v ktorej jedinci užívali fosamprenavir / ritonavir jedenkrát denne v porovnaní so štúdiou APV29005 (33 %), v ktorej jedinci užívali fosamprenavir / ritonavir dvakrát denne.

V analýzach 48-týždňových údajov zo štúdií APV29005 alebo APV20002, v ktorých 54 jedincov vo veku 4 týždne až < 2 roky užívalo fosamprenavir / ritonavir dvakrát denne spolu so základnou liečbou nukleozidovým inhibítorom reverznej transkriptázy a 5 jedincov užílo len jednorazovú dávku fosamprenaviru s ritonavírom alebo bez neho, sa nezistili žiadne nové bezpečnostné obavy.

Hemofilickí pacienti: u hemofilických pacientov liečených antiretrovirusovými inhibítormi proteázy bolo hlásené zvýšené spontánne krvácanie (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Antidotum pre Telzir nie je známe. Nie je známe, či je možné amprenavir odstrániť peritoneálnou dialýzou alebo hemodialýzou. Ak dôjde k predávkovaniu, pacient sa musí sledovať z hľadiska vzniku toxicity (pozri časť 4.8) a podľa potreby sa musí použiť bežná podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká pre systémové použitie, inhibítor proteázy,
ATC kód: J05AE07

Mechanizmus účinku

In vitro antivírusová aktivita pozorovaná u fosamprenaviru je dôsledkom prítomnosti stopových množstiev amprenaviru. Amprenavir je kompetitívnym inhibítorom HIV-1 proteázy. Amprenavir sa viaže na aktívne miesto HIV-1 proteázy, a tým zabraňuje spracovaniu vírusových polyproteínových prekursorov Gag a Gag-Pol, čo vedie k tvorbe nezrelých neinfekčných vírusových častíc.

Podanie fosamprenaviru 700 mg dvakrát denne s ritonavikom 100 mg dvakrát denne má za následok plazmatické koncentrácie amprenaviru (údaje zo štúdie APV30003 u pacientov po predchádzajúcej antiretrovírusovej liečbe), ktoré sú spojené s hodnotou proteínom prispôbeného priemerného pomeru C_{min}/IC_{50} 21,7 (rozsah 1,19 - 240) a hodnotou C_{min}/IC_{95} 3,21 (rozsah 0,26 - 30,0).

Antivírusová aktivita *in vitro*

In vitro antivírusová aktivita amprenaviru bola vyhodnotená oproti HIV-1 IIIB v akútnych aj chronicky infikovaných lymfoblastických bunkových líniiach (MT-4, CEM-CCRF, H9) a v periférnych krvných lymfocytoch. 50 % inhibičná koncentrácia (IC_{50}) amprenaviru bola v rozsahu od 0,012 do 0,08 μ M v akútne infikovaných bunkách a 0,41 μ M v chronicky infikovaných bunkách (1 μ M = 0,50 μ g/ml). Vzťah medzi *in vitro* anti-HIV-1 aktivitou amprenaviru a inhibíciou replikácie HIV-1 u ľudí nebol stanovený.

Rezistencia

In vivo

- a) Pacienti bez predchádzajúcej ART alebo bez predchádzajúcej liečby PI

V programoch vývoja amprenaviru/fosamprenaviru sa hodnotili rôzne režimy so súbežným podávaním ritonaviru alebo bez neho. Analýza vzoriek hodnotiaca virologické zlyhanie pri všetkých týchto režimoch určila štyri hlavné cesty vzniku rezistencie: V32I+I47V, I50V, I54L/M a I84V. Ďalšie pozorované mutácie, ktoré môžu prispievať k rezistencii boli: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V a I93L.

Keď boli dospelí pacienti bez predchádzajúcej antiretrovírusovej terapie (ART) liečení súčasne schválenými dávkami fosamprenaviru/ritonaviru, a to v rámci iných režimov s PI posilnenými ritonavikom, popísané mutácie boli pozorované ojedinelo. U šestnástich zo 434 pacientov bez predchádzajúcej ART, ktorí užívali fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg dvakrát denne v štúdiu ESS100732, došlo k virologickému zlyhaniu do 48. týždňa a u 14 izolátov bol určený genotyp. Tri zo 14 izolátov mali mutácie v proteáze spojené s rezistenciou. Jedna mutácia spojená s rezistenciou bola pozorovaná u každého z týchto 3 izolátov: K20K/R, I54I/L a I93I/L.

U 15 pacientov z 81 pediatrických pacientov bez predchádzajúcej liečby PI liečených fosamprenavirom / ritonavikom došlo k protokolom definovanému virologickému zlyhaniu do 48. týždňa v štúdiu APV29005 a do 108. týždňa v štúdiu APV20003. Hlavné mutácie v proteáze alebo mutácie v proteáze spojené s rezistenciou na APV, ktoré vznikli počas liečby, sa pozorovali vo víruse izolovanom od 2 pacientov. Schémy rezistencie boli podobné ako schémy rezistencie pozorované u dospelých.

b) Pacienti po predchádzajúcej liečbe PI

Amprenavir

V štúdiách u dospelých pacientov po predchádzajúcej liečbe PI, PRO30017 (amprenavir 600 mg / ritonavir 100 mg dvakrát denne, v podštúdií A u 80 pacientov a v podštúdií B u 37 pacientov), vznikli u pacientov s virologickým zlyhaním nasledujúce mutácie: 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 a I93L/M.

Fosamprenavir

V štúdiách u dospelých pacientov po predchádzajúcej liečbe PI, APV30003 a v jej predĺžení, APV30005 (fosamprenavir 700 mg / ritonavir 100 mg dvakrát denne: n = 107), vznikli u pacientov, u ktorých došlo k virologickému zlyhaniu počas 96 týždňov, nasledujúce mutácie: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V a L90M.

V pediatrických štúdiách APV20003 a APV29005 bolo 77 pacientov po predchádzajúcej liečbe PI liečených režimami založenými na fosamprenavire / ritonavire a 43 pacientov splnilo štúdiu definované kritériá virologického zlyhania do 48. týždňa v štúdií APV29005 a do 108. týždňa v štúdií APV20003. Hlavné mutácie v proteáze alebo mutácie spojené s rezistenciou na APV, ktoré vznikli počas liečby, sa pozorovali vo víruse izolovanom od 1 pacienta v štúdií APV29005 a od 6 pacientov v štúdií APV20003. Profily mutácií boli podobné ako profily mutácií popísané u dospelých po predchádzajúcej liečbe PI liečených fosamprenavirom / ritonavirovom.

Antivírusová aktivita podľa genotypovej/fenotypovej rezistencie

Testovanie genotypovej rezistencie

Na odhadnutie aktivity amprenaviru / ritonaviru alebo fosamprenaviru / ritonaviru u jedincov s izolátmi rezistentnými na PI sa môžu použiť interpretačné systémy pre genotypovú rezistenciu. Súčasný (júl 2006) ANRS AC-11 algoritmus pre fosamprenavir / ritonavir definuje rezistenciu ako prítomnosť mutácií V32I+I47A/V, alebo I50V, alebo aspoň štyroch mutácií spomedzi: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V a L90M spojenú so zvýšenou fenotypovou rezistenciou na fosamprenavir s ritonavirovom ako aj so zníženou pravdepodobnosťou virologickej odpovede (rezistencia). Závety týkajúce sa významnosti konkrétnych mutácií alebo schém mutácií sa pri získaní ďalších údajov môžu meniť a pri analýze výsledkov testu na rezistenciu sa odporúča vždy preštudovať aktuálne interpretačné systémy.

Testovanie fenotypovej rezistencie

Na odhadnutie aktivity amprenaviru / ritonaviru alebo fosamprenaviru / ritonaviru u pacientov s izolátmi rezistentnými na PI sa môžu použiť klinicky overené interpretačné systémy pre fenotypovú rezistenciu v súvislosti s údajmi o genotypovej rezistencii. Diagnostické spoločnosti testujúce rezistenciu vyvinuli hraničné hodnoty fenotypovej rezistencie na FPV/RTV, ktoré sa môžu použiť na interpretáciu výsledkov testov rezistencie.

Klinické skúsenosti

Klinické skúsenosti s fosamprenavirom posilneným ritonavirovom sa zakladajú hlavne na dvoch otvorených štúdiách. Jedna štúdia u pacientov bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby (štúdia ESS100732) a jedna štúdia u pacientov po predchádzajúcej antiretrovírusovej liečbe (štúdia APV30003). Obidve tieto štúdie porovnali fosamprenavir/ritonavir s lopinavirom/ritonavirovom.

Dospelí pacienti bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby

V randomizovanej otvorenej štúdií (ESS100732 - KLEAN) u pacientov bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby sa u fosamprenaviru (700 mg) podávaného súčasne s nízkodávkovým ritonavírom (100 mg) v režime dvakrát denne zahŕňajúcom tabletu fixnej kombinácie dávok abakaviru / lamivudínu (600 mg / 300 mg) jedenkrát denne dokázala počas 48 týždňov účinnosť porovnateľná s lopinavirom / ritonavírom (400 mg / 100 mg) podávanými dvakrát denne v kombinácii s abakavírom / lamivudínom (600 mg / 300 mg).

Dokázalo sa, že neexistuje nižšia účinnosť medzi fosamprenavírom podávaným súčasne s ritonavírom a lopinavirom / ritonavírom na základe podielov pacientov dosahujúcich plazmatické hladiny HIV-1 RNA < 400 kópií/ml v 48. týždni (primárny koncový bod). V analýze času do straty virologickej odpovede (TLOVR) u ITT(E) populácie bol podiel pacientov dosahujúcich < 400 kópií/ml 73 % (315 / 434) v skupine s fosamprenavírom s ritonavírom oproti 71 % (317 / 444) pacientov užívajúcich lopinavir / ritonavir, s 95 % intervalom spoľahlivosti rozdielu v hodnote [-4,84 %; 7,05 %].

Výsledky účinnosti podľa podskupín sú popísané v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1 Výsledok účinnosti v 48. týždni v ESS100732 (Pacienti bez predchádzajúcej liečby ART)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n = 434)	LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n = 444)
ITT-E populácia TLOVR analýza	Podiel s HIV-1 RNA < 400 kópií/ml	
Všetci jedinci	72,5 %	71,4 %
Bazálna hodnota HIV-1 RNA < 100 000 kópií/ml	69,5 % (n = 197)	69,4 % (n = 209)
Bazálna hodnota HIV-1 RNA ≥ 100 000 kópií/ml	75,1 % (n = 237)	73,2 % (n = 235)
	Podiel s HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	
Všetci jedinci	66 %	65 %
Bazálna hodnota HIV-1 RNA < 100 000 kópií/ml	67 % (n = 197)	64 % (n = 209)
Bazálna hodnota HIV-1 RNA ≥ 100 000 kópií/ml	65 % (n = 237)	66 % (n = 235)
	Zmena strednej hodnoty od bazálneho počtu CD4 buniek (bunky/μl)	
ITT-E pozorovaná analýza	176 (n = 323)	191 (n = 336)

Po ukončení 48-týždňovej liečby boli jedinci v európskych a kanadských miestach spôsobilí zúčastniť sa 144-týždňovej rozšírenej štúdie pri zachovaní ich liečebného režimu ako pri pôvodnej randomizácii. Iba 22 % pôvodnej populácie zo štúdie KLEAN bolo zahrnutých do rozšírenej štúdie.

Výsledky účinnosti sú popísané v tabuľke nižšie.

Tabuľka 2 Výsledok účinnosti v 96. a 144. týždni v rozšírenej ESS100732 (Pacienti bez predchádzajúcej liečby ART)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n = 105)	LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n = 91)
ITT (Ext) populácia TLOVR analýza	Podiel s HIV-1 RNA < 400 kópií/ml	
96. týždeň	93 %	87 %
144. týždeň	83 %	70 %
	Podiel s HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	
96. týždeň	85 %	75 %
144. týždeň	73 %	60 %
ITT (Ext) Pozorovaná analýza	Zmena strednej hodnoty od bazálneho počtu CD4 buniek (bunky/ μ l)	
96. týždeň	292 (n = 100)	286 (n = 84)
144. týždeň	300 (n = 87)	335 (n = 66)

Dospelí pacienti po predchádzajúcej antiretrovírusovej liečbe

V randomizovanej otvorenej štúdií (APV30003) u pacientov po predchádzajúcej liečbe inhibítorom proteázy s virologickým zlyhaním (menej ako dvoch PI alebo rovnajúce sa dvom PI) fosamprenavir s ritonavírom (700/100 mg dvakrát denne alebo 1 400/200 mg jedenkrát denne) nepreukázal nižšiu účinnosť ako lopinavir / ritonavir pokiaľ ide o vírusovú supresiu meranú priemernou plochou pod krivkou mínus bazálne (AAUCMB) hodnoty plazmatickej HIV-1 RNA počas 48 týždňov (primárny koncový bod). Výsledky boli v prospech vetvy s lopinavirom / ritonavírom, ako je to nižšie uvedené.

U všetkých pacientov v tejto štúdií bolo zlyhanie liečby s režimom s predchádzajúcim inhibítorom proteázy (definované ako plazmatická HIV-1 RNA, ktorá nebola nikdy pod 1 000 kópií/ml po najmenej 12 za sebou nasledujúcich týždňoch liečby, alebo úvodná supresia HIV-1 RNA, ktorá sa následne spontánne vrátila na \geq 1 000 kópií/ml). Pri zaradení do štúdie však bolo režimom zakladajúcim sa na PI liečených len 65 % pacientov.

Zaradená populácia pozostávala hlavne z pacientov po predchádzajúcej stredne intenzívnej antiretrovirusovej liečbe. Priemernou dĺžkou trvania predchádzajúcej expozície NRTI bolo 257 týždňov u pacientov užívajúcich fosamprenavir s ritonavikom dvakrát denne (79 % malo ≥ 3 predchádzajúce NRTI) a 210 týždňov u pacientov užívajúcich lopinavir / ritonavir (64 % malo ≥ 3 predchádzajúce NRTI). Priemernou dĺžkou trvania predchádzajúcej expozície inhibítorom proteázy bolo 149 týždňov u pacientov užívajúcich fosamprenavir s ritonavikom dvakrát denne (49 % užívalo ≥ 2 predchádzajúce PI) a 130 týždňov u pacientov užívajúcich lopinavir / ritonavir (40 % užívalo ≥ 2 predchádzajúce PI).

Priemerné AAUCMB (\log_{10} k/ml) v populácii ITT (E) (Pozorovaná analýza) v 48 týždňoch (primárny koncový bod) a iné výsledky účinnosti v podskupine sú popísané v nižšie uvedených tabuľkách:

Tabuľka 3 Výsledky účinnosti v 48. týždni v APV30003 ITT(E) Populácia (Pacienti po predchádzajúcej liečbe s ART)

	FPV/RTV BID (N = 107)	LPV/RTV BID (N = 103)
AAUCMB Pozorovaná analýza	Priemer (n)	Priemer (n)
Všetci pacienti	-1,53 (105)	-1,76 (103)
1 000 - 10 000 kópií/ml	- 1,53 (41)	-1,43 (43)
> 10 000 - 100 000 kópií/ml	-1,59 (45)	-1,81 (46)
> 100 000 kópií/ml	-1,38 (19)	-2,61 (14)
FPV/RTV BID vs LPV/RTV BID	AAUCMB stredná diferencia (97,5 % CI)	
Všetci pacienti	0,244 (-0,047; 0,536)	
1 000 - 10 000 kópií/ml	-0,104 (-0,550; 0,342)	
> 10 000 - 100 000 kópií/ml	0,216 (-0,213; 0,664)	
> 100 000 kópií/ml	1,232 (0,512; 1,952)	
AAUCMB Pozorovaná analýza	Priemer (n)	Priemer (n)
Všetci pacienti	-1,53 (105)	-1,76 (103)
počet CD4 < 50	-1,28 (7)	-2,45 (8)
≥ 50	-1,55 (98)	-1,70 (95)
< 200	-1,68 (32)	-2,07 (38)
≥ 200	-1,46 (73)	-1,58 (65)
GSS až OBT¹ 0	-1,42 (8)	-1,91 (4)
1	-1,30 (35)	-1,59 (23)
≥ 2	-1,68 (62)	-1,80 (76)

	FPV/RTV BID (N = 107)	LPV/RTV BID (N = 103)
Všetci pacienti, RD=F analýza²	n (%)	n (%)
Jedinci (%) s plazmatickým HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	49 (46 %)	52 (50 %)
Jedinci (%) s plazmatickým HIV-1 RNA < 400 kópií/ml	62 (58 %)	63 (61 %)
Jedinci s > 1 log₁₀ zmenou od bazálnej hodnoty HIV-1 RNA v plazme	62 (58 %)	71 (69 %)
Zmena od bazálneho počtu CD4 buniek (bunky/μl)	Stredná hodnota (n)	Stredná hodnota (n)
Všetci pacienti	81 (79)	91 (85)

Kľúč: ¹GSS až OBT: Skóre genotypovej citlivosti až optimalizovaná základná terapia. GSS bol získaný použitím smernice ANRS 2007. ²RD=F: Spontánne obnovenie aktivity (rebound) alebo prerušenie (discontinuation) sa rovná analýze zlyhania (failure analysis), ktorá je ekvivalentná k TLOVR. FPV/RTV BID – fosamprenavir s ritonavírom dvakrát denne, LPV/RTV BID – lopinavir/ritonavir dvakrát denne

Tabuľka 4 AAUCMB v 48. týždni podľa skóre genotypovej citlivosti v OBT a bazálna rezistencia na FPV/RTV

	48. týždeň AAUCMB (n)		
	Všetci jedinci	Citliví na FPV/RTV < 4 mutácie zo skóre	Rezistentní na FPV/RTV \geq 4 mutácie zo skóre
0	-1,42 (8)	-1,83 (4)	-1,01 (4)
1	-1,30 (35)	-1,42 (29)	-0,69 (6)
\geq 2	-1,68 (62)	-1,76 (56)	-0,89 (6)
Všetci pacienti	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)

Ako je to preukázané v tabuľke vyššie, len 16 pacientov prechovávalo bazálny vírus s rezistenciou na FPV/RTV podľa ANRS skóre. Údaje z tohto malého počtu sa ďalej analyzovali prostredníctvom GSS podskupín a je potrebné ich interpretovať opatrne.

K dispozícii nie sú dostatočné údaje, ktoré by odporúčali použitie fosamprenaviru s ritonavírom u pacientov po predchádzajúcej intenzívnej liečbe.

Deti a dospievajúci pacienti vo veku nad šesť rokov

Tablety a perorálna suspenzia fosamprenaviru s ritonavírom v kombinácii s NRTIs boli hodnotené u detí a dospievajúcich pacientov bez predchádzajúcej liečby inhibítorom proteázy a po predchádzajúcej liečbe inhibítorom proteázy. Prínos v tejto vekovej skupine je odvodený hlavne zo štúdie APV29005, otvorenej 48-týždňovej štúdie hodnotiacej farmakokinetické profily, bezpečnosť a antivírusovú aktivitu fosamprenaviru s ritonavírom podávaných dvakrát denne pacientom vo veku 2 až 18 rokov po predchádzajúcej liečbe inhibítorom HIV-1 proteázy a bez predchádzajúcej liečby inhibítorom HIV-1 proteázy. Nižšie sú poskytnuté výsledky získané v priebehu 48 týždňov liečby.

Do štúdie APV29005 bolo zaradených 30 pacientov vo veku 6 až 11 rokov (väčšina z nich bola liečená fosamprenavírom / ritonavírom 18/3 mg/kg dvakrát denne alebo režimom pre tablety pre dospelých) a 40 pacientov vo veku 12 až 18 rokov (väčšina z nich bola liečená režimom pre tablety pre dospelých).

Tabuľka 5 Východiskové charakteristiky a výsledky účinnosti v 48. týždni v ITT(E) populácii v štúdiu APV29005

	Pacienti vo veku 6 až 11 rokov N = 30	Pacienti vo veku 12 až 18 rokov N = 40
Východiskové charakteristiky		
Stav ART/PI, n (%)		
Bez predchádzajúcej ART	2 (7)	14 (35)
Po predchádzajúcej ART, bez predchádzajúcej liečby PI	8 (27)	12 (30)
Po predchádzajúcej liečbe PI	20 (67)	14 (35)
Medián trvania predchádzajúcej expozície ART, týždne		
NRTI	386	409
PI	253	209
Medián plazmatickej HIV-1 RNA log ₁₀ kópií/ml	4,6 (n = 29)	4,7
> 100 000 kópií/ml, n (%)	9 (31)	13 (33)
Medián počtu CD4 buniek/μl	470	250
Počet CD4 < 350 buniek/μl, n (%)	10 (33)	27 (68)
Výsledky účinnosti		
Pacienti s plazmatickou HIV-1 RNA < 400 kópií/ml, Snapshot analýza	16 (53 %)	25 (63 %)
Medián zmeny počtu CD4 buniek (bunky/μl) v porovnaní s východiskovým počtom, observačná analýza	210 (n = 21)	140 (n = 35)

Tieto údaje boli ďalej opodstatnené podpornou štúdiou APV20003; bol však použitý odlišný dávkovací režim ako v štúdiu APV29005.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálnom podaní je fosamprenavir rýchlo a takmer úplne hydrolyzovaný na amprenavir a anorganický fosfát pred dosiahnutím systémovej cirkulácie. Zdá sa, že konverzia fosamprenaviru na amprenavir sa objavuje predovšetkým v črevnom epiteli.

Farmakokinetické vlastnosti amprenaviru po súčasnom podaní Telziru s ritonavírom boli vyhodnotené u zdravých dospelých jedincov a HIV infikovaných pacientov a medzi týmito dvoma skupinami neboli pozorované žiadne podstatné rozdiely.

Liekové formy tabliet a perorálnej suspenzie Telziru, obe podané nalačno, spôsobili rovnaké hodnoty plazmatickej AUC_{∞} amprenaviru a lieková forma perorálnej suspenzie Telziru spôsobila o 14 % vyššie plazmatické C_{max} amprenaviru oproti liekovej forme perorálnych tabliet. Nebolo však možné potvrdiť bioekvivalenciu, keď sa perorálna suspenzia podala s jedlom. Z tohto dôvodu sa u dospelých pacientov perorálna suspenzia Telziru musí užívať **bez** jedla a na prázdny žalúdok (pozri časť 4.2).

Absorpcia

Po podaní jednorazovej dávky fosamprenaviru sú vrcholové plazmatické koncentrácie amprenaviru pozorované približne po 2 hodinách po podaní. Hodnoty AUC fosamprenaviru sú zvyčajne menšie ako 1 % hodnôt pozorovaných u amprenaviru. Absolútna biologická dostupnosť fosamprenaviru u ľudí nebola stanovená.

Po podaní opakovanej perorálnej dávky ekvivalentných dávok fosamprenaviru a amprenaviru boli pozorované porovnateľné hodnoty AUC amprenaviru, u fosamprenaviru boli však hodnoty C_{max} nižšie o približne 30 % a hodnoty C_{min} vyššie o približne 28 %.

Súčasné podávanie ritonaviru s fosamprenavirom zvyšuje plazmatickú AUC amprenaviru približne 2-násobne a plazmatické $C_{\tau,ss}$ 4 -až-6 násobne, v porovnaní s hodnotami získanými pre samostatne podávaný fosamprenavir.

Po podaní opakovanej perorálnej dávky fosamprenaviru 700 mg s ritonavikom 100 mg dvakrát denne sa amprenavir rýchlo vstrebal s geometrickým priemerom (95 % CI) vrcholovej plazmatickej koncentrácie amprenaviru v ustálenom stave (C_{max}) v hodnote 6,08 (5,38 - 6,86) $\mu\text{g/ml}$ vyskytujúcej sa približne po 1,5 (0,75 - 5,0) hodine po podaní dávky (t_{max}). Priemerná plazmatická koncentrácia amprenaviru na konci dávkovacieho intervalu v ustálenom stave (C_{min}) bola 2,12 (1,77 - 2,54) $\mu\text{g/ml}$ a $AUC_{0-\tau}$ bola 39,6 (34,5 - 45,3) $\text{h} \cdot \mu\text{g/ml}$.

Podanie liekovej formy perorálnej suspenzie fosamprenaviru s jedlom s vysokým obsahom tuku (967 kcal, 67 gramov tuku, 33 gramov bielkovín, 58 gramov sacharidov) znížilo plazmatickú $AUC(0-\infty)$ amprenaviru o 28 % a C_{max} o 46 % a predĺžilo T_{max} o 0,72 hodiny. U dospelých pacientov sa má perorálna suspenzia fosamprenaviru užívať **bez** jedla a na prázdny žalúdok. U detí a dospievajúcich sa má perorálna suspenzia fosamprenaviru užívať **s jedlom**. Odporúčania na dávkovanie pre túto populáciu zohľadňujú pozorovaný vplyv jedla (pozri časť 4.2).

Súčasné podanie amprenaviru s grapefruitovou šťavou nebolo spojené s klinicky významnými zmenami vo farmakokinetike plazmatického amprenaviru.

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem amprenaviru po podaní Telziru je približne 430 l (6 l/kg pri predpokladanej telesnej hmotnosti 70 kg), čo svedčí o veľkom distribučnom objeme s voľnou penetráciou amprenaviru zo systémovej cirkulácie do tkanív. Táto hodnota sa zníži približne o 40 %, keď sa Telzir súčasne podáva s ritonavikom, najpravdepodobnejšie z dôvodu zvýšenia biologickej dostupnosti amprenaviru.

Väzba amprenaviru na proteíny je v štúdiách *in vitro* približne 90 %. Amprenavir sa viaže na kyslý alfa-1-glykoproteín (AAG) a na albumín, ale vyššiu afinitu má k AAG. Ukázalo sa, že v priebehu antiretrovirusovej liečby klesajú koncentrácie AAG. Táto zmena zníži celkovú koncentráciu liečiva v plazme, množstvo voľného na proteíny neviazaného amprenaviru, ktorý predstavuje vlastný účinný podiel liečiva, sa však pravdepodobne nezmení.

Prienik amprenaviru do CSF je u ľudí zanedbateľný. Zdá sa, že amprenavir preniká do spermy, priebežné koncentrácie v sperme sú nižšie ako plazmatické koncentrácie.

Biotransformácia

Fosamprenavir je rýchlo a takmer úplne hydrolyzovaný na amprenavir a anorganický fosfát, pretože sa po perorálnom podaní vstrebáva cez črevný epitel. Amprenavir sa metabolizuje predovšetkým v pečeni, pričom v nezmenenej forme sa močom vylúči menej ako 1 %. Hlavná cesta metabolizácie vedie cez enzým 3A4 cytochrómu P450. Metabolizmus amprenaviru je inhibovaný ritonavírom, cez inhibíciu CYP3A4, čo vedie k zvýšeným plazmatickým koncentráciám amprenaviru. Amprenavir je okrem toho tiež inhibítorom enzýmu CYP3A4, aj keď v menšom rozsahu ako ritonavir. Z tohto dôvodu sa lieky, ktoré sú induktormi, inhibítormi alebo substrátmi CYP3A4, v prípade súčasného podávania s Telzirom s ritonavírom musia používať s opatrnosťou (pozri časti 4.3 a 4.5).

Eliminácia

Po podaní Telziru je polčas amprenaviru 7,7 hodiny. Keď sa Telzir podáva súčasne s ritonavírom, polčas amprenaviru sa zvýši na 15 - 23 hodín.

Hlavnou cestou vylučovania amprenaviru je hepatálny metabolizmus, pričom v nezmenenej forme sa močom vylúči menej ako 1 % a v stolici nie je detegovateľný žiadny amprenavir. Metabolity predstavujú približne 14 % podanej dávky amprenaviru v moči a približne 75 % v stolici.

Špeciálne skupiny pacientov

Pediatrickí pacienti

V klinickej štúdií skúmajúcej farmakokinetiku fosamprenaviru u pediatrických pacientov užívalo osem jedincov vo veku 12 až 18 rokov tabletu fosamprenaviru pre dospelých v štandardnej dávke 700 mg dvakrát denne (s ritonavírom 100 mg dvakrát denne). V porovnaní s historickou populáciou dospelých, ktorí užívali fosamprenavir / ritonavir 700 / 100 mg dvakrát denne, mali 12- až 18-roční jedinci o 20 % nižšiu hodnotu plazmatickej APV AUC(0-24), o 23 % nižšiu hodnotu C_{max} a o 20 % nižšiu hodnotu C_{min} . V porovnaní s historickou populáciou dospelých, ktorí užívali fosamprenavir / ritonavir 700 / 100 mg dvakrát denne, mali deti vo veku 6 až 11 rokov ($n = 9$), ktoré užívali fosamprenavir / ritonavir 18 / 3 mg/kg dvakrát denne, o 26 % vyššiu hodnotu AUC(0-24) a podobnú hodnotu C_{max} a hodnotu C_{min} .

APV20002 je 48-týždňová otvorená štúdia II. fázy, ktorej cieľom bolo zhodnotiť farmakokinetiku, bezpečnosť, znášanlivosť a antivírusovú aktivitu fosamprenaviru s ritonavírom a bez ritonaviru u pediatrických jedincov vo veku 4 týždňov až < 2 roky. V porovnaní s historickou populáciou dospelých, ktorí užívali fosamprenavir s ritonavírom 700 mg / 100 mg dvakrát denne, sa v podskupine piatich pediatrických jedincov vo veku 6 až < 24 mesiacov, ktorí užívali fosamprenavir / ritonavir 45/7 mg/kg dvakrát denne, preukázalo, že napriek približne 5-násobnému zvýšeniu dávok fosamprenaviru a ritonaviru v prepočte na mg/kg bola u pediatrických jedincov hodnota plazmatickej AUC(0- τ) amprenaviru nižšia približne o 48 %, hodnota C_{max} bola nižšia o 26 % a hodnota C_{τ} bola nižšia o 29 %. Nie je možné stanoviť odporúčania na dávkovanie pre veľmi malé deti (deti vo veku < 2 roky) a Telzir s ritonavírom sa neodporúča pre túto populáciu pacientov (pozri časť 4.2).

Staršie osoby

Farmakokinetika fosamprenaviru v kombinácii s ritonavírom nebola u pacientov vo veku nad 65 rokov skúmaná.

Porucha funkcie obličiek

Pacienti s poruchou funkcie obličiek neboli osobitne skúmaní. Menej ako 1 % terapeutickú dávku amprenaviru sa vylúči močom v nezmenenej forme. Renálny klírens ritonaviru je tiež zanedbateľný, z tohto dôvodu by mal byť vplyv poruchy funkcie obličiek na vylučovanie amprenaviru a ritonaviru minimálny.

Porucha funkcie pečene

Fosamprenavir je u človeka konvertovaný na amprenavir. Hlavnou cestou vylučovania amprenaviru a ritonaviru je hepatálny metabolizmus.

Farmakokinetika amprenaviru v plazme bola hodnotená v 14-dňovej štúdií opakovanej dávky u HIV-1 infikovaných dospelých jedincov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene, ktorí dostávali fosamprenavir s ritonavikom v porovnaní s kontrolnou skupinou jedincov s normálnou funkciou pečene.

U jedincov s miernou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh skóre 5-6) viedol dávkovací režim fosamprenaviru 700 mg dvakrát denne so zníženou frekvenciou dávkovania ritonaviru 100 mg jedenkrát denne k mierne vyššej hodnote C_{max} amprenaviru v plazme (o 17 %), mierne vyššej hodnote AUC(0-12) amprenaviru v plazme (o 22 %), k podobným hodnotám C12 celkového amprenaviru v plazme a k približne o 117 % vyšším hodnotám C12 neviazaného amprenaviru v plazme v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene, ktorí dostávali štandardný režim fosamprenaviru / ritonaviru 700 mg / 100 mg dvakrát denne.

U jedincov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh skóre 7-9) sa predpokladá, že znížená dávka fosamprenaviru 450 mg dvakrát denne so zníženou frekvenciou dávkovania ritonaviru 100 mg jedenkrát denne bude viesť k podobným hodnotám C_{max} and AUC(0-12) amprenaviru v plazme, ale k približne o 35 % nižším hodnotám C12 celkového amprenaviru v plazme a k približne o 88 % vyšším hodnotám C12 neviazaného amprenaviru v plazme ako sú hodnoty dosiahnuté u jedincov s normálnou funkciou pečene, ktorí dostávajú štandardný režim fosamprenaviru / ritonaviru 700 mg / 100 mg dvakrát denne. Predpokladané expozície sú založené na extrapolácii z údajov zaznamenaných po podávaní fosamprenaviru 300 mg dvakrát denne s ritonavikom 100 mg jedenkrát denne jedincom so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene.

U jedincov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh skóre 10-13) viedla znížená dávka fosamprenaviru 300 mg dvakrát denne so zníženou frekvenciou dávkovania ritonaviru 100 mg jedenkrát denne k o 19 % nižšej hodnote C_{max} amprenaviru v plazme, k o 23 % nižšej hodnote AUC(0-12) a k o 38 % nižším hodnotám C12, ale k podobným hodnotám C12 neviazaného amprenaviru v plazme ako boli hodnoty dosiahnuté u jedincov s normálnou funkciou pečene, ktorí dostávali štandardný režim fosamprenaviru / ritonaviru 700 mg / 100 mg dvakrát denne. Napriek zníženej frekvencii dávkovania ritonaviru mali jedinci s ťažkou poruchou funkcie pečene o 64 % vyššiu hodnotu C_{max} ritonaviru, o 40 % vyššiu hodnotu AUC(0-24) ritonaviru a o 38 % vyššiu hodnotu C12 ritonaviru ako boli hodnoty dosiahnuté u jedincov s normálnou funkciou pečene, ktorí dostávali štandardný režim fosamprenaviru / ritonaviru 700 mg / 100 mg dvakrát denne.

Fosamprenavir s ritonavikom bol u jedincov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene obvykle dobre znášaný a tieto režimy mali podobný profil nežiaducich udalostí a klinický laboratórny profil ako v predchádzajúcich štúdiách u HIV-1 infikovaných jedincov s normálnou funkciou pečene.

Gravidita

Farmakokinetika amprenaviru (APV) sa skúmala u gravidných žien, ktoré užívali FPV/RTV 700/100 mg dvakrát denne počas druhého trimestra (n = 6) alebo tretieho trimestra (n = 9) a v období po pôrode. Počas gravidity bola expozícia APV o 25 - 35 % nižšia. Geometrický priemer (95 % IS) hodnôt C_{tau} AMP v druhom trimestri, v treťom trimestri a v období po pôrode bol 1,31 (0,97; 1,77), 1,34 (0,95; 1,89) a 2,03 (1,46; 2,83) $\mu\text{g/ml}$ v uvedenom poradí a bol v rozmedzí hodnôt zistených u ne gravidných pacientok liečených rovnakým režimom obsahujúcim FPV/RTV.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita bola podobná toxicite amprenaviru a vyskytovala sa pri plazmatických expozičných hladinách amprenaviru pod ľudskú expozíciu po liečbe fosamprenavirom v kombinácii s ritonavirovom pri odporúčanej dávke.

V štúdiách toxicity opakovanej dávky u dospelých potkanov a psov fosamprenavir spôsobil známky gastrointestinálnych porúch (slinenie, vracanie a mäkkú až tekutú stolicu) a hepatálnych zmien (zvýšené hmotnosti pečene, zvýšené aktivity pečeňových enzýmov v sére a mikroskopické zmeny, vrátane nekrózy hepatocytov). Toxicita nebola zhoršená pri liečbe nedospelých zvierat v porovnaní s dospelými zvieratmi, ale údaje poukazujú na prudšiu odpoveď na dávku.

V štúdiách reprodukčnej toxicity s fosamprenavirom u potkanov nebola fertilita samcov ovplyvnená. U gravidných samíc sa pri podávaní vysokej dávky zistilo zníženie hmotnosti maternice (0 až 16 %), ktoré bolo pravdepodobne dôsledkom zníženia počtu žltých teliesok a implantácií. U gravidných potkanov a králikov neboli žiadne významné účinky na embryofetálny vývoj. Počet potratov sa však zvýšil. U králikov bola systémová expozícia pri najvyššej hladine dávky len 0,3-násobkom expozície u ľudí pri maximálnej klinickej dávke, a preto nebola vývojová toxicita fosamprenaviru úplne stanovená. U potkanov vystavených fosamprenaviru prenatálne a postnatálne sa u mláďat prejavil poškodený fyzický a funkčný vývoj a znížený rast. Prežitie mláďat bolo znížené. U mláďat, ktoré boli po dosiahnutí zrelosti párené, bol okrem toho pozorovaný znížený počet miest implantácie na vrh a predĺženie gestácie.

V štandardnom súbore testov *in vitro* a *in vivo* nebol fosamprenavir mutagénny alebo genotoxický. V dlhodobých štúdiách karcinogenity s fosamprenavirom u myši a potkanov sa u myši zistil zvýšený výskyt hepatocelulárnych adenómov a hepatocelulárnych karcinómov pri expozičných hladinách rovnajúcich sa 0,1- až 0,3-násobku hladín dosahovaných u ľudí po podaní 700 mg fosamprenaviru plus 100 mg ritonaviru dvakrát denne a u potkanov sa zistil zvýšený výskyt hepatocelulárnych adenómov a adenómov folikulárnych buniek štítnej žľazy pri expozičných hladinách rovnajúcich sa 0,3- až 0,6-násobku hladín dosahovaných u ľudí po podaní 700 mg fosamprenaviru plus 100 mg ritonaviru dvakrát denne. Relevancia hepatocelulárnych nálezov u hlodavcov pre ľudí je neistá; neexistujú však žiadne dôkazy z klinických štúdií ani z používania na trhu, ktoré by svedčili o tom, že tieto nálezy sú klinicky významné. V štúdiách s opakovaným podávaním fosamprenaviru potkanom sa zistili účinky zodpovedajúce indukciu pečeňových enzýmov, ktoré predisponujú potkanov na vznik nádorov štítnej žľazy. Potenciál vyvolania nádorov štítnej žľazy sa považuje za druhovo špecifický. Klinický význam týchto zistení nie je známy. Len u potkanov sa u samcov zistil zvýšený výskyt hyperplázie intersticiálnych buniek pri expozičných hladinách rovnajúcich sa 0,5-násobku hladín dosahovaných u ľudí a u samíc sa zistil zvýšený výskyt adenokarcinómu endometria maternice pri expozičnej hladine rovnajúcej sa 1,1-násobku hladín dosahovaných u ľudí. Výskyt endometriálnych nálezov bol mierne vyšší ako v súbežných kontrolných skupinách, ale v rámci požadového výskytu pre potkanie samice. Relevancia adenokarcinómov endometria maternice pre ľudí je neistá; neexistujú však žiadne dôkazy z klinických štúdií ani z používania na trhu, ktoré by svedčili o tom, že tieto nálezy sú klinicky významné.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Hypromelóza

Sacharóza

Propylénglykol

Metylparabén (E218)

Propylparabén (E216)

Polysorbát 80

Dihydrát chloridu vápenatého

Umelá hroznová príchuť

Prírodná mentolová príchuť
Čistená voda

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.
Znehodnoťte po 28 dňoch po prvom otvorení.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neuchovávajte v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

HDPE fľaša s polypropylénovým uzáverom bezpečným pre deti obsahujúca 225 mililitrov perorálnej suspenzie.
Balenie tiež obsahuje polyetylénový nástavec, a 10 ml perorálnu dávkovaciu striekačku skladajúcu sa z polypropylénového valca (s ml delením) a z polyetylénového piesta.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/04/282/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. júla 2004
Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. mája 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Filmom obalené tablety

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

Perorálna suspenzia

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2)

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom pláne riadenia rizík predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný plán riadenia rizík je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) sa zhoduje s dátumom aktualizácie plánu riadenia rizík (RMP), môžu sa predložiť súčasne.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL/ PAPIEROVÁ SKLADAČKA NA TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

Telzir 700 mg filmom obalené tablety
Fosamprenavir

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 700 mg fosamprenaviru vo forme fosamprenaviru vápenatého (čo zodpovedá približne 600 mg amprenaviru)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Vnútorne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

EU/1/04/282/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

telzir 700 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA FEAŠI NA TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

Telzir 700 mg filmom obalené tablety
Fosamprenavir

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 700 mg fosamprenaviru vo forme fosamprenaviru vápenatého (čo zodpovedá približne 600 mg amprenaviru)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Vnútorne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

EU/1/04/282/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Vzťahujú sa len na vonkajší obal

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL/PAPIEROVÁ SKLADAČKA NA PERORÁLNU SUSPENZIU

1. NÁZOV LIEKU

Telzir 50 mg/ml perorálna suspenzia
Fosamprenavir

2. LIEČIVO

Každý ml perorálnej suspenzie obsahuje 50 mg fosamprenaviru vo forme fosamprenaviru vápenatého (čo zodpovedá približne 43 mg amprenaviru)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tento produkt obsahuje aj konzervačné látky:
metylparabén (E218) a propylparabén (E216), pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Fľaša s 225 ml perorálnej suspenzie
Súčasťou balenia je aj 10 ml dávkovacia striekačka a nástavec

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Vnútorne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

Pred použitím fľašu riadne pretrepte

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Znehodnotte po 28 dňoch po prvom otvorení

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neuchovávajte v mrazničke

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/04/282/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

telzir 50 mg/ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA FĽAŠI NA PERORÁLNU SUSPENZIU

1. NÁZOV LIEKU

Telzir 50 mg/ml perorálna suspenzia
Fosamprenavir

2. LIEČIVO

Každý ml perorálnej suspenzie obsahuje 50 mg fosamprenaviru vo forme fosamprenaviru vápenatého (čo zodpovedá približne 43 mg amprenaviru)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tento produkt obsahuje aj konzervačné látky:
metylparabén (E218) a propylparabén (E216), pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

225 ml perorálna suspenzia
Súčasťou balenia je aj 10 ml dávkovacia striekačka a nástavec

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Vnútorne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

Pred použitím fľašu riadne pretrepte

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Znehodnotte po 28 dňoch po prvom otvorení

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neuchovávajte v mrazničke

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/04/282/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Vzťahujú sa len na vonkajší obal

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Telzir 700 mg filmom obalené tablety fosamprenavir

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- **Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.**

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Telzir a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Telzir
3. Ako užívať Telzir
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Telzir
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Telzir a na čo sa používa

Telzir sa používa na liečbu infekcie HIV (vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti).

Telzir je druh lieku známy ako protívirusový liek. Užíva sa s nízkymi dávkami ďalšieho liečiva, ritonaviru, ktorý zvyšuje hladinu Telziru v krvi. Telzir patrí do skupiny protívirusových liekov nazývaných *inhibítory proteázy*. Proteáza je enzým vytváraný HIV, ktorý umožňuje, aby sa vírus rozmnožoval v bielych krvinkách (*CD4 bunkách*) v krvi. Telzir zabraňuje pôsobeniu proteázy, a tým zabraňuje, aby sa HIV rozmnožoval a nakazil ďalšie CD4 bunky.

Telzir s nízkymi dávkami ritonaviru sa používa v kombinácii s ďalšími protívirusovými liekmi („kombinovaná liečba“) na liečbu dospelých, dospievajúcich a detí starších ako 6 rokov nakazených HIV.

HIV sa môže stať odolným voči liekom proti HIV. Je veľmi dôležité, aby ste pokračovali v užívaní všetkých vašich liekov presne tak, ako sú predpísané, aby k tomuto nedošlo a aby sa zabránilo zhoršeniu vášho ochorenia.

Telzir nezabráni prenosu HIV. Infekcia HIV sa prenáša pohlavným stykom s osobou nakazenou touto infekciou alebo sa prenáša nakazenou krvou (napríklad pri použití rovnakých ihiel).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Telzir

Telzir sa má užívať v kombinácii s nízkymi dávkami ritonaviru a ďalšími protivírusovými liekmi. Z tohto dôvodu je dôležité, aby ste si pozorne prečítali písomnú informáciu pre používateľa, ktorá je poskytnutá pre tieto lieky. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky o ritonavire alebo o ďalších predpísaných liekoch, obráťte sa, prosím, na svojho lekára alebo lekárnika.

Neužívajte Telzir

- **ak ste alergický** na fosamprenavir, amprenavir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6) alebo na ritonavir.
- **ak užívate ktorýkoľvek z týchto liekov:**
 - alfuzosín (používa sa na liečbu **problémov s prostatou**)
 - astemizol alebo terfenadín (bežne sa používajú na liečbu príznakov **alergie** - tieto lieky sa dajú kúpiť bez lekárskeho predpisu)
 - pimozid (používa sa na liečbu **schizofrénie**)
 - kvetiapín (používa sa na liečbu **schizofrénie, bipolárnej poruchy a veľkej depresie**)
 - lurazidón (používa sa na liečbu **schizofrénie a bipolárnej poruchy**)
 - cisaprid (používa sa na zmiernenie **zažívacích ťažkostí**)
 - deriváty ergotu (používajú sa na liečbu **bolesti hlavy**)
 - rifampicín (používa sa na liečbu **tuberkulózy**)
 - amiodarón, chinidín, flekainid a propafenón (**lieky na srdce**)
 - bepridil (používa sa na liečbu **vysokého krvného tlaku**)
 - perorálny (ústami užívaný) midazolam alebo perorálny triazolam (používajú sa na liečbu **úzkosti**)
 - lieky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)
 - lovastatín, simvastatín (používajú sa na zníženie hladiny **cholesterolu**)
 - sildenafil, ak sa používa na liečbu **pľúcnej arteriálnej hypertenzie** (ochorenie postihujúce cievy vo vašich pľúcach)
 - paritaprevir (používa sa na liečbu **infekcie spôsobenej vírusom hepatitídy C**).

→ **Povedzte svojmu lekárovi, ak sa vás niektoré z tohoto týka.**

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Telziru

Predtým, ako začnete užívať Telzir, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- **ak máte potvrdenú alergiu na lieky obsahujúce sulfónamidy.** V takomto prípade môžete byť alergický aj na Telzir.
- **ak máte ochorenie pečene.** Váš lekár vám môže znížiť dávku Telziru a ritonaviru podľa stupňa poškodenia pečene. Počas užívania Telziru budete pod lekárske dohľadom. Ak sa vaše ochorenie pečene zhorší, možno budete musieť prestať užívať Telzir, a to dočasne alebo natrvalo. U ľudí s hepatitídou typu B alebo C, ktorí sú liečení kombinovanou liečbou, existuje zvýšené riziko vzniku závažných ťažkostí s pečeňou.
- **ak máte hemofiliu.** V takomto prípade sa u vás počas užívania inhibítorov proteázy (ako je Telzir) môže vyskytnúť zvýšené krvácanie. Dôvod tohto javu nie je známy. Možno bude potrebné, aby ste na potlačenie krvácania užívali doplnkové množstvo faktora VIII.
- **ak máte cukrovku.** U niektorých pacientov, ktorí užívali protivírusové lieky vrátane inhibítorov proteázy, boli hlásené prípady zvýšenej hladiny cukru v krvi a zhoršenie cukrovky. U niektorých ľudí vznikla cukrovka počas užívania týchto liekov.
- ak užívate ešte iné lieky. Pozrite si časť „Iné lieky a Telzir“.

→ **Povedzte svojmu lekárovi, ak sa vás niektoré z tohoto týka.** Počas užívania vášho lieku budete potrebovať dodatočné vyšetrenia, vrátane krvných vyšetrení.

Váš lekár bude sledovať hladinu vašej glukózy v krvi pred začatím liečby a počas liečby Telzirom.

Dávajte si pozor na významné príznaky

U niektorých ľudí, ktorí užívajú lieky proti infekcii HIV, vzniknú ďalšie ťažkosti, ktoré môžu byť závažné. Tieto zahŕňajú:

- znovuvzplanutie predchádzajúcich infekcií,
- zmenu tvaru tela,
- problémy s kosťami.

Je potrebné, aby ste poznali významné prejavy a príznaky, na ktoré si musíte dávať pozor počas užívania Telziru. **Prečítajte si, prosím, informácie pod „Ďalšie vedľajšie účinky kombinovanej liečby infekcie HIV“ v časti 4 tejto písomnej informácie.** Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa týchto informácií alebo ak potrebujete radu:

→ **porozprávajte sa so svojím lekárom.**

Môžete dostať kožnú vyrážku. Napriek tomu však môžete pokračovať v užívaní Telziru. Kožnú vyrážku je možné liečiť antihistaminikami. Kožná vyrážka môže mať zriedkavo ťažkú a závažnú formu (*Stevensov-Johnsonov syndróm*). Ak k tomuto dôjde, ihneď musíte prestať užívať Telzir a už nikdy ho nesmiete znovu užívať.

Iné lieky a Telzir

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky - týka sa to aj liekov rastlinného pôvodu alebo iných liekov, ktoré ste si kúpili bez lekárskeho predpisu. Váš lekár rozhodne, či je vhodné, aby ste tieto lieky užívali spolu s Telzirom a ritonavírom. Je to **veľmi dôležité**, pretože Telzir alebo ritonavir môžu oslabiť alebo zosilniť účinky iných liekov. Niekedy to môže viesť k závažným zdravotným ťažkostiam.

Sú niektoré lieky, ktoré sa s Telzirom nesmú užívať. Musíte si skontrolovať zoznam liekov pod „Neužívajte Telzir“ na začiatku časti 2 tejto písomnej informácie.

Tieto lieky sa neodporúča užívať spolu s Telzirom/ritonavírom:

- dávky ketokonazolu a itrakonazolu väčšie ako 200 mg denne (používajú sa na liečbu **plesňových infekcií**)
- dávky rifabutínu väčšie ako 150 mg každý druhý deň (**antibiotikum**)
- lidokaín podávaný injekciou
- halofantrín (používa sa na liečbu **malárie**)
- sildenafil, vardenafil alebo tadalafil (používajú sa na liečbu **erektilnej dysfunkcie**)
- dávky atorvastatínu väčšie ako 20 mg denne (používa sa na zníženie hladiny **cholesterolu**)
- flutikazónpropionát a podobné lieky, ktoré sa používajú na liečbu **astmy**, pokiaľ nie sú považované za nevyhnutné. V takomto prípade je potrebný prísny lekársky dohľad.
- kombinácia lopinaviru/ritonaviru (používa sa na liečbu **infekcie HIV**)
- raltegravir (používa sa na liečbu **infekcie HIV**)
- simprevir, daklatasvir (používajú sa na liečbu **infekcie spôsobenej vírusom hepatitídy C**)
- maravírok (používa sa na liečbu **infekcie HIV**).

Budete pod prísnyim lekárskeym dohľadom, ak užívate tieto lieky s Telzirom/ritonavírom:

- atorvastatín až 20 mg denne (používa sa na zníženie hladiny **cholesterolu**)
- karbamazepín, fenobarbital, fenytoín (používajú sa na liečbu **epilepsie**)
- cyklosporín, rapamycín, takrolimus (používajú sa na potlačenie **imunitného systému**)
- dolutegravir (používa sa na liečbu **infekcie vírusom HIV**)
- dezipramín, nortriptylín, paroxetín a podobné lieky (používajú sa na liečbu **depresie**)
- warfarín a iné lieky, ktoré **zabraňujú tvorbe krvných zrazenín**
- injekčne podávaný midazolam (používa sa na liečbu **úzkosti**)
- klaritromycín, erytromycín (**antibiotikum**)
- metadón (**náhrada heroínu**)
- dasatinib, nilotinib, ibrutinib, vinblastín a everolimus (používajú sa na liečbu **niekoľkých druhov rakoviny**)

Vaša dávka Telziru môže byť zmenená, ak užívate

- etravirín (používaný v liečbe HIV infekcie)

Hormonálna antikoncepcia

Užívanie Telziru a ritonaviru počas užívania antikoncepčných tabliet môže viesť k poškodeniu pečene a môže brániť správne účinkovaniu antikoncepcie.

→ **Používajte náhradný nehormonálny druh antikoncepcie ako je prezervatív.**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie zamerané na používanie Telziru/ritonaviru spolu s hormonálnymi liekmi ako sú lieky na hormonálnu substitučnú terapiu (HST).

Tehotenstvo

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť:

→ **porad'te sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým**, ako začnete užívať tento liek.

Dojčenie

Dojčenie **sa neodporúča** u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže materským mliekom preniesť na dieťa. Nie je známe, či zložky obsiahnuté v Telzire môžu tiež prejsť do vášho materského mlieka. Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, **čo najskôr sa o tom porozprávajte so svojim lekárom.**

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Telzir u vás môže vyvolať závrat a ďalšie vedľajšie účinky, ktoré znižujú vašu pozornosť.

→ **Neved'te vozidlá alebo neobsluhujte stroje**, pokiaľ sa necítite dobre.

Zostaňte v pravidelnom kontakte so svojim lekárom

Telzir pomáha udržiavať vaše ochorenie pod kontrolou, ale infekciu HIV nevylicí. Je potrebné, aby ste ho užívali pravidelne každý deň, aby sa zabránilo zhoršeniu vášho ochorenia. Je však možné, že u vás vzniknú ďalšie infekcie a ochorenia súvisiace s infekciou HIV.

→ **Bud'te v kontakte so svojim lekárom a neprestaňte užívať** Telzir, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

Telzir obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Telzir

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Je veľmi dôležité, aby ste užívali **celú** dennú dávku Telziru a ritonaviru, ktorú vám predpísal váš lekár. **Neužívajte väčšiu** dávku ako je odporúčaná. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Prehltite tablety vcelku a zapite malým množstvom vody alebo iného nápoja. Tablety Telziru sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla. Telzir je dostupný aj vo forme tekutiny (perorálnej suspenzie) určenej pre ľudí, ktorí nedokážu prehltáť tablety. (Prečítajte si písomnú informáciu pre používateľa poskytnutú pre perorálnu suspenziu Telziru, aby ste zistili, či sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.)

Dospelí

Odporúčaná dávka je **jedna 700 mg tableta Telziru dvakrát denne** so 100 mg ritonaviru dvakrát denne.

Deti vo veku od 6 rokov, ktoré vážia aspoň 39 kg

Deti môžu užívať dávku pre dospelých, t.j. **jednu 700 mg tabletu Telziru dvakrát denne** so 100 mg ritonaviru dvakrát denne, ak dokážu prehltáť tablety vcelku.

Deti vo veku od 6 rokov, ktoré vážia menej ako 39 kg

Užíva sa perorálna suspenzia Telziru.

Dospelí s ochorením pečene

Ak máte mierne závažné ochorenie pečene, dávka je **jedna tableta Telziru (700 mg) dvakrát denne** so 100 mg ritonaviru **iba jedenkrát denne**. Ak máte stredne závažné alebo závažné ochorenie pečene, dávka Telziru sa musí znížiť. Túto úpravu dávky nie je možné dosiahnuť pomocou tabliet Telziru. Musíte užívať perorálnu suspenziu Telziru.

Ak užijete príliš veľké množstvo Telziru

Ak užijete väčšiu dávku Telziru ako je predpísaná:

→ **ihneď kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika, ktorý vám poskytne radu.**

Ak zabudnete užiť Telzir

Ak zabudnete užiť dávku Telziru, užite ju len čo si na to spomeniete a potom pokračujte vo vašej liečbe tak ako predtým. **Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.**

Neprestaňte užívať Telzir bez odporúčania

Užívajte Telzir tak dlho, ako vám odporučí váš lekár. Neprestaňte ho užívať, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

4. Možné vedľajšie účinky

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, ale neprejavia sa u každého. Pri liečbe HIV môže byť ťažké určiť, či sú vedľajšie účinky spôsobené Telzirom, ďalšími liekmi užívanými v rovnakom čase alebo samotným ochorením spôsobeným HIV. Z tohto dôvodu je veľmi dôležité, aby ste sa so **svojím lekárom porozprávali o akýchkoľvek zmenách vo vašom zdraví.**

Veľmi časté vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **viac ako 1 z 10 osôb**:

- Hnačka
- Zvýšenie *cholesterolu* v krvi (druh tuku v krvi).

Časté vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 z 10 osôb**:

- Zvýšenie hladín *triglyceridov* (druh tuku v krvi).
- Napínanie na vracanie alebo vracanie (*nauzea* alebo *dávenie*), bolesť žalúdka, riedka stolica
- Kožné vyrážky (červené, opuchnuté alebo svrbiace) - ak je kožná vyrážka závažná, možno budete musieť prestať užívať tento liek
- Bolesť hlavy, pocit závratu
- Pocit únavy
- Zvýšenie hladín enzýmov tvorených pečeňou, ktoré sa nazývajú *transaminázy*, zvýšenie hladín enzýmu tvoreného podžalúdkovou žľazou, ktorý sa nazýva *lipáza*.
- Mravčenie alebo necitlivosť v okolí pier a úst.

Menej časté vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 zo 100 osôb**:

- Opuch tváre, pier a jazyka (*angioedém*).

Zriedkavé vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 z 1 000 osôb**:

- Závažná alebo život ohrozujúca kožná reakcia (*Stevensov-Johnsonov syndróm*).

Môžete mať problémy so svalmi

Boli hlásené prípady bolesti svalov, citlivosti svalov alebo svalovej slabosti, najmä počas protivírusovej liečby, ktorá zahŕňala inhibítory proteázy a nenukleozidové analógy. V zriedkavých prípadoch boli tieto poruchy svalov závažné (*rabdomyolýza*). Ak spozorujete akékoľvek problémy so svalmi:

→ povedzte to svojmu lekárovi.

Hemofilici môžu viac krváčať

U pacientov s **hemofiliou typu A a B** boli počas užívania inhibítorov proteázy hlásené prípady zvýšeného krvácania. Ak sa to prihodí vám:

→ ihneď sa porozprávajte so svojím lekárom.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok

→ obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Ďalšie vedľajšie účinky kombinovanej liečby infekcie HIV

Znovuvzplanutie predchádzajúcich infekcií

Ľudia s pokročilou infekciou HIV (AIDS) majú oslabený imunitný systém a sú náchylnejší na vznik závažných infekcií (oportúnnych infekcií). Po začatí liečby môže u týchto ľudí dôjsť k znovuvzplanutiu predchádzajúcich, skrytých infekcií, čo spôsobuje prejavy a príznaky zápalu. Tieto príznaky sú pravdepodobne spôsobené tým, že imunitný systém zosilnie a organizmus preto začne zdolať tieto infekcie.

Po tom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, sa u vás okrem oportúnnych infekcií môžu vyskytnúť aj autoimunitné poruchy (stav, ktorý sa vyskytuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivá). Autoimunitné poruchy sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie alebo iné príznaky, ako napríklad svalovú slabosť, slabosť začínajúcu v rukách a nohách a postupujúcu smerom k trupu tela, búšenie srdca, chvenie rúk alebo hyperaktivitu, bezodkladne o tom informujte svojho lekára, ktorý vám poskytne nevyhnutnú liečbu.

Ak budete mať počas užívania Telziru akékoľvek príznaky infekcie alebo prejavy zápalu:

→ ihneď to povedzte svojmu lekárovi. Neužívajte iné lieky proti infekcii, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

Môžete mať problémy s kosťami

U niektorých ľudí, u ktorých je infekcia HIV liečená kombinovanou liečbou, vznikne ochorenie nazývané *osteonekróza*. Pri tomto ochorení dochádza k odumretiu častí kostného tkaniva kvôli zníženému prítoku krvi do kosti.

Ľudia môžu byť náchylnejší na vznik tohto ochorenia:

- ak sú dlhodobo liečení kombinovanou liečbou
- ak užívajú aj protizápalové lieky nazývané kortikosteroidy
- ak pijú alkohol
- ak je ich imunitný systém veľmi oslabený
- ak majú nadváhu.

Prejavy, na ktoré si musíte dávať pozor, zahrňajú:

- **stuhnutosť kĺbov**
- **bolesť kĺbov** (hlavne bedra, kolena alebo ramena)
- **t ŕažkosti s pohybom.**

Ak spozorujete akýkoľvek z týchto príznakov:

→ **povedzte to svojmu lekárovi.**

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Telzir

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na fľaši.

Telzir nevyžaduje žiadne ďalšie zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Telzir obsahuje

- **Liečivo je fosamprenavir.** Každá tableta obsahuje 700 mg fosamprenaviru vo forme fosamprenaviru vápenatého (čo zodpovedá približne 600 mg amprenaviru).
- **Ďalšie zložky sú:** mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, povidón K30, magnéziumstearát, bezvodý koloidný oxid kremičitý, hypromelóza, oxid titaničitý (E171), triacetylgllycerol, červený oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Telzir a obsah balenia

Telzir sa dodáva vo fľašiach z umelej hmoty obsahujúcich 60 filmom obalených tabliet. Tablety sú podlhovasté, bikonvexné, ružovej farby a na jednej strane s označením „GXLL7“.

Telzir je dostupný aj vo forme perorálnej suspenzie určenej pre pacientov, ktorí nedokážu prehĺtať tablety.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Výrobca

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

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: +359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: +370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: +36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: +356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: +40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: +386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: +357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: +371 80205045

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: +421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Telzir 50 mg/ml perorálna suspenzia fosamprenavir

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- **Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.**

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Telzir a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Telzir
3. Ako užívať Telzir
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Telzir
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Telzir a na čo sa používa

Telzir sa používa na liečbu infekcie HIV (vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti).

Telzir je druh lieku známy ako protívirusový liek. Užíva sa s nízkymi dávkami ďalšieho liečiva, ritonaviru, ktorý zvyšuje hladinu Telziru v krvi. Telzir patrí do skupiny protívirusových liekov nazývaných *inhibítory proteázy*. Proteáza je enzým vytváraný HIV, ktorý umožňuje, aby sa vírus rozmnožoval v bielych krvinkách (*CD4 bunkách*) v krvi. Telzir zabraňuje pôsobeniu proteázy, a tým zabraňuje, aby sa HIV rozmnožoval a nakazil ďalšie CD4 bunky.

Telzir s nízkymi dávkami ritonaviru sa používa v kombinácii s ďalšími protívirusovými liekmi („kombinovaná liečba“) na liečbu dospelých, dospievajúcich a detí starších ako 6 rokov nakazených HIV.

HIV sa môže stať odolným voči liekom proti HIV. Je veľmi dôležité, aby ste pokračovali v užívaní všetkých vašich liekov presne tak, ako sú predpísané, aby k tomuto nedošlo a aby sa zabránilo zhoršeniu vášho ochorenia.

Telzir nezabráni prenosu HIV. Infekcia HIV sa prenáša pohlavným stykom s osobou nakazenou touto infekciou alebo sa prenáša nakazenou krvou (napríklad pri použití rovnakých ihl).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Telzir

Telzir sa má užívať v kombinácii s nízkymi dávkami ritonaviru a ďalšími protivírusovými liekmi. Z tohto dôvodu je dôležité, aby ste si pozorne prečítali písomnú informáciu pre používateľa, ktorá je poskytnutá pre tieto lieky. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky o ritonavire alebo o ďalších predpísaných liekoch, obráťte sa, prosím, na svojho lekára alebo lekárnika.

Neužívajte Telzir

- **ak ste alergický** na fosamprenavir, amprenavir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6) alebo na ritonavir.
- **ak užívate ktorýkoľvek z týchto liekov:**
 - alfuzosín (používa sa na liečbu **problémov s prostatou**)
 - astemizol alebo terfenadín (bežne sa používajú na liečbu príznakov **alergie** - tieto lieky sa dajú kúpiť bez lekárskeho predpisu)
 - pimozid (používa sa na liečbu **schizofrénie**)
 - kvetiapín (používa sa na liečbu **schizofrénie, bipolárnej poruchy a veľkej depresie**)
 - lurazidón (používa sa na liečbu **schizofrénie a bipolárnej poruchy**)
 - cisaprid (používa sa na zmiernenie **zažívacích ťažkostí**)
 - deriváty ergotu (používajú sa na liečbu **bolesti hlavy**)
 - rifampicín (používa sa na liečbu **tuberkulózy**)
 - amiodarón, chinidín, flekainid a propafenón (**lieky na srdce**)
 - bepridil (používa sa na liečbu **vysokého krvného tlaku**)
 - perorálny (ústami užívaný) midazolam alebo perorálny triazolam (používajú sa na liečbu **úzkosti**)
 - lieky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)
 - lovastatín, simvastatín (používajú sa na zníženie hladiny **cholesterolu**)
 - sildenafil, ak sa používa na liečbu **pľúcnej arteriálnej hypertenzie** (ochorenie postihujúce cievy vo vašich pľúcach)
 - paritaprevir (používa sa na liečbu **infekcie spôsobenej vírusom hepatitídy C**).

→ **Povedzte svojmu lekárovi, ak sa vás niektoré z tohoto týka.**

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Telziru

Predtým, ako začnete užívať Telzir, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- **ak máte potvrdenú alergiu na lieky obsahujúce sulfónamidy.** V takomto prípade môžete byť alergický aj na Telzir.
- **ak máte ochorenie pečene.** Váš lekár vám môže znížiť dávku Telziru a ritonaviru podľa stupňa poškodenia pečene. Počas užívania Telziru budete pod lekárske dohľadom. Ak sa vaše ochorenie pečene zhorší, možno budete musieť prestať užívať Telzir, a to dočasne alebo natrvalo. U ľudí s hepatitídou typu B alebo C, ktorí sú liečení kombinovanou liečbou, existuje zvýšené riziko vzniku závažných ťažkostí s pečeňou.
- **ak máte hemofiliu.** V takomto prípade sa u vás počas užívania inhibítorov proteázy (ako je Telzir) môže vyskytnúť zvýšené krvácanie. Dôvod tohto javu nie je známy. Možno bude potrebné, aby ste na potlačenie krvácania užívali doplnkové množstvo faktora VIII.
- **ak máte cukrovku.** U niektorých pacientov, ktorí užívali protivírusové lieky vrátane inhibítorov proteázy, boli hlásené prípady zvýšenej hladiny cukru v krvi a zhoršenie cukrovky. U niektorých ľudí vznikla cukrovka počas užívania týchto liekov.
- ak užívate ešte iné lieky. Pozrite si časť „Iné lieky a Telzir“.

→ **Povedzte svojmu lekárovi, ak sa vás niektoré z tohoto týka.** Počas užívania vášho lieku budete potrebovať dodatočné vyšetrenia, vrátane krvných vyšetrení.

Váš lekár bude sledovať hladinu vašej glukózy v krvi pred začatím liečby a počas liečby Telzirom.

Dávajte si pozor na významné príznaky

U niektorých ľudí, ktorí užívajú lieky proti infekcii HIV, vzniknú ďalšie ťažkosti, ktoré môžu byť závažné. Tieto zahŕňajú:

- znovuvzplanutie predchádzajúcich infekcií,
- zmenu tvaru tela,
- problémy s kosťami.

Je potrebné, aby ste poznali významné prejavy a príznaky, na ktoré si musíte dávať pozor počas užívania Telziru. **Prečítajte si, prosím, informácie pod „Ďalšie vedľajšie účinky kombinovanej liečby infekcie HIV“ v časti 4 tejto písomnej informácie.** Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa týchto informácií alebo ak potrebujete radu:

→ **porozprávajte sa so svojím lekárom.**

Môžete dostať kožnú vyrážku. Napriek tomu však môžete pokračovať v užívaní Telziru. Kožnú vyrážku je možné liečiť antihistaminikami. Kožná vyrážka môže mať zriedkavo ťažkú a závažnú formu (*Stevensov-Johnsonov syndróm*). Ak k tomuto dôjde, ihneď musíte prestať užívať Telzir a už nikdy ho nesmiete znovu užívať.

Iné lieky a Telzir

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky - týka sa to aj liekov rastlinného pôvodu alebo iných liekov, ktoré ste si kúpili bez lekárskeho predpisu. Váš lekár rozhodne, či je vhodné, aby ste tieto lieky užívali spolu s Telzirom a ritonavírom. Je to **veľmi dôležité**, pretože Telzir alebo ritonavir môžu oslabiť alebo zosilniť účinky iných liekov. Niekedy to môže viesť k závažným zdravotným ťažkostiam.

Sú niektoré lieky, ktoré sa s Telzirom nesmú užívať. Musíte si skontrolovať zoznam liekov pod „Neužívajte Telzir“ na začiatku časti 2 tejto písomnej informácie.

Tieto lieky sa neodporúča užívať spolu s Telzirom/ritonavírom:

- dávky ketokonazolu a itrakonazolu väčšie ako 200 mg denne (používajú sa na liečbu **plesňových infekcií**)
- dávky rifabutínu väčšie ako 150 mg každý druhý deň (**antibiotikum**)
- lidokaín podávaný injekciou
- halofantrín (používa sa na liečbu **malárie**)
- sildenafil, vardenafil alebo tadalafil (používajú sa na liečbu **erektilnej dysfunkcie**)
- dávky atorvastatínu väčšie ako 20 mg denne (používa sa na zníženie hladiny **cholesterolu**)
- flutikazónpropionát a podobné lieky, ktoré sa používajú na liečbu **astmy**, pokiaľ nie sú považované za nevyhnutné. V takomto prípade je potrebný prísny lekársky dohľad.
- kombinácia lopinaviru/ritonaviru (používa sa na liečbu **infekcie HIV**)
- raltegravir (používa sa na liečbu **infekcie HIV**)
- simprevir, daklatasvir (používajú sa na liečbu **infekcie spôsobenej vírusom hepatitídy C**)
- maravirok (používa sa na liečbu **infekcie HIV**).

Budete pod prísnyim lekárskeym dohľadom, ak užívate tieto lieky s Telzirom/ritonavírom:

- atorvastatín až 20 mg denne (používa sa na zníženie hladiny **cholesterolu**)
- karbamazepín, fenobarbital, fenytoín (používajú sa na liečbu **epilepsie**)
- cyklosporín, rapamycín, takrolimus (používajú sa na potlačenie **imunitného systému**)
- dolutegravir (používa sa na liečbu **infekcie vírusom HIV**)
- dezipramín, nortriptylín, paroxetín a podobné lieky (používajú sa na liečbu **depresie**)
- warfarín a iné lieky, ktoré **zabraňujú tvorbe krvných zrazenín**
- injekčne podávaný midazolam (používa sa na liečbu **úzkosti**)
- klaritromycín, erytromycín (**antibiotikum**)
- metadón (**náhrada heroínu**)
- dasatinib, nilotinib, ibrutinib, vinblastín a everolimus (používajú sa na liečbu **niekoľkých druhov rakoviny**)

Vaša dávka Telziru môže byť zmenená, ak užívate

- etravirín (používaný v liečbe HIV infekcie)

Hormonálna antikoncepcia

Užívanie Telziru a ritonaviru počas užívania antikoncepčných tabliet môže viesť k poškodeniu pečene a môže brániť správne účinkovaniu antikoncepcie.

→ **Používajte náhradný nehormonálny druh antikoncepcie ako je prezervatív.**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie zamerané na používanie Telziru/ritonaviru spolu s hormonálnymi liekmi ako sú lieky na hormonálnu substitučnú terapiu (HST).

Užívanie Telziru a jedla

Dospelí musia užívať perorálnu suspenziu Telziru **bez jedla** a na prázdny žalúdok.

Deti a dospievajúci musia užívať perorálnu suspenziu Telziru **s jedlom**.

Tehotenstvo

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť:

→ **poradte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým**, ako začnete užívať tento liek.

Dojčenie

Dojčenie **sa neodporúča** u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže materským mliekom preniesť na dieťa. Nie je známe, či zložky obsiahnuté v Telzire môžu tiež prejsť do vášho materského mlieka. Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, **čo najskôr sa o tom porozprávajte so svojim lekárom.**

Dôležité informácie o zložkách perorálnej suspenzie Telziru

Perorálna suspenzia Telziru obsahuje **propylparabén** a **metylparabén**. Tieto zložky môžu spôsobiť alergické reakcie (niekedy oneskorené).

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Telzir u vás môže vyvolať závrat a ďalšie vedľajšie účinky, ktoré znižujú vašu pozornosť.

→ **Nevedte vozidlá alebo neobsluhujte stroje**, pokiaľ sa necítite dobre.

Zostaňte v pravidelnom kontakte so svojim lekárom

Telzir pomáha udržiavať vaše ochorenie pod kontrolou, ale infekciu HIV nevylieči. Je potrebné, aby ste ho užívali pravidelne každý deň, aby sa zabránilo zhoršeniu vášho ochorenia. Je však možné, že u vás vzniknú ďalšie infekcie a ochorenia súvisiace s infekciou HIV.

→ **Buďte v kontakte so svojim lekárom a neprestaňte užívať** Telzir, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

3. Ako užívať Telzir

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Je veľmi dôležité, aby ste užívali **celú** dennú dávku Telziru a ritonaviru, ktorú vám predpísal váš lekár. **Neužívajte väčšiu dávku** ako je odporúčaná. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Pred prvým použitím fľašu pretrepte po dobu 20 sekúnd. Pred následnými použitiami fľašu pretrepte po dobu 5 sekúnd.

Súčasťou balenia je dávkovacia striekačka s 10 ml odstupňovaním, aby ste mohli vašu dávku presne odmerať.

Dospelí

Dospelí musia užívať perorálnu suspenziu Telziru **bez** jedla a na prázdny žalúdok.

Odporúčaná dávka je **14 ml perorálnej suspenzie Telziru** (700 mg fosamprenaviru) **dvakrát denne** so 100 mg ritonaviru (vo forme kapsuly alebo perorálneho roztoku) **dvakrát denne**.

Deti vo veku od 6 rokov, ktoré vážia aspoň 25 kg

Deti musia užívať perorálnu suspenziu Telziru s jedlom.

Váš lekár pre vás vypočíta správnu dávku podľa vašej **telesnej hmotnosti**.

Odporúčaná dávka je **0,36 ml/kg** perorálnej suspenzie Telziru (18 mg fosamprenaviru na kg) **dvakrát denne** s perorálnou suspenziou ritonaviru v dávke 3 mg/kg dvakrát denne.

Nie je možné stanoviť odporúčania na dávkovanie pre deti, ktoré vážia menej ako 25 kg.

Deti môžu užívať dávku kapsúl ritonaviru pre dospelých (100 mg dvakrát denne), ak vážia aspoň 33 kg a dokážu prehĺtať kapsuly vcelku.

Ako alternatíva k užívaniu perorálnej suspenzie Telziru:

Deti môžu užívať dávku pre dospelých, t.j. **jednu 700 mg tabletu Telziru dvakrát denne** (so 100 mg ritonaviru dvakrát denne), ak vážia aspoň 39 kg a dokážu prehĺtať tablety vcelku.

Deti mladšie ako 6 rokov

Telzir sa neodporúča pre deti mladšie ako 6 rokov.

Dospelí s ochorením pečene

Ak máte mierne závažné ochorenie pečene, dávka je **14 ml perorálnej suspenzie Telziru** (700 mg fosamprenaviru) **dvakrát denne** so 100 mg ritonaviru iba jedenkrát denne. Ak máte stredne závažné ochorenie pečene, dávka je **9 ml perorálnej suspenzie Telziru** (450 mg fosamprenaviru) dvakrát denne so 100 mg ritonaviru **iba jedenkrát denne**. Ak máte závažné ochorenie pečene, dávka je **6 ml perorálnej suspenzie Telziru** (300 mg fosamprenaviru) dvakrát denne so 100 mg ritonaviru **iba jedenkrát denne**.

Podrobný návod

Telzir nemiešajte s inými liekmi vo fľaši alebo v striekačke.

1. **Odstráňte plastový obal** zo striekačky/adaptéra.
2. Pred použitím **fľašu** riadne **pretrepte**.
3. **Odstráňte uzáver fľaše** a bezpečne ho uchovajte.
4. **Odstráňte adaptér** zo striekačky.
5. **Nasad'ite nástavec z umelej hmoty na hrdlo fľaše** a fľašu pritom držte pevne.
6. **Vložte striekačku** pevne do nástavca.
7. **Fľašu prevráťte** hore dnom.
8. **Ťahajte piest striekačky**, až pokiaľ nebude vytiahnutý prvý podiel vašej celej dávky.
9. **Prevráťte fľašu do pôvodnej polohy** a vyberte striekačku z nástavca.
10. **Vložte striekačku do úst** tak, že hrot striekačky umiestnite oproti vnútornej strane líca. Piest pomaly potlačte, aby ste mali čas na prehĺtnutie dávky. **Netlačte** ho príliš prudko a nestrieknite tekutinu do zadnej časti hrdla, pretože by ste sa mohli dusiť.
11. **Opakujte kroky 6 až 10** rovnakým spôsobom, **až kým neužijete celú dávku**.
12. **Nenechávajte striekačku vo fľaši**. Striekačku a nástavec zložte a dôkladne ich umyte v čistej vode. Predtým, ako ich znovu použijete, ich nechajte úplne vysušiť.
13. **Fľašu pevne uzavrite** uzáverom.

Ak užijete príliš veľké množstvo Telziru

Ak užijete väčšiu dávku Telziru ako je predpísaná:

→ **ihneď kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika, ktorý vám poskytne radu.**

Ak zabudnete užiť Telzir

Ak zabudnete užiť dávku Telziru, užite ju len čo si na to spomeniete a potom pokračujte vo vašej liečbe tak ako predtým. **Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.**

Neprestaňte užívať Telzir bez odporúčania

Užívajte Telzir tak dlho, ako vám odporučí váš lekár. Neprestaňte ho užívať, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

4. Možné vedľajšie účinky

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, ale neprejavia sa u každého. Pri liečbe HIV môže byť ťažké určiť, či sú vedľajšie účinky spôsobené Telzirom, ďalšími liekmi užívanými v rovnakom čase alebo samotným ochorením spôsobeným HIV. Z tohto dôvodu je veľmi dôležité, aby ste sa so **svojím lekárom porozprávali o akýchkoľvek zmenách vo vašom zdraví.**

Veľmi časté vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **viac ako 1 z 10 osôb**:

- Hnačka
- Zvýšenie *cholesterolu* v krvi (druh tuku v krvi).

Časté vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 z 10 osôb**:

- Zvýšenie hladín *triglyceridov* (druh tuku v krvi).
- Napínanie na vracanie alebo vracanie (*nauzea* alebo *dávenie*), bolesť žalúdka, riedka stolica
- Kožné vyrážky (červené, opuchnuté alebo svrbiace) - ak je kožná vyrážka závažná, možno budete musieť prestať užívať tento liek
- Bolesť hlavy, pocit závratu
- Pociť únavy
- Zvýšenie hladín enzýmov tvorených pečeňou, ktoré sa nazývajú *transaminázy*, zvýšenie hladín enzýmu tvoreného podžalúdkovou žľazou, ktorý sa nazýva *lipáza*.
- Mravčenie alebo necitlivosť v okolí pier a úst.

Menej časté vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 zo 100 osôb**:

- Opuch tváre, pier a jazyka (*angioedém*).

Zriedkavé vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 z 1 000 osôb**:

- Závažná alebo život ohrozujúca kožná reakcia (*Stevensov-Johnsonov syndróm*).

Môžete mať problémy so svalmi

Boli hlásené prípady bolesti svalov, citlivosti svalov alebo svalovej slabosti, najmä počas protivírusovej liečby, ktorá zahŕňala inhibítory proteázy a nenukleozidové analógy. V zriedkavých prípadoch boli tieto poruchy svalov závažné (*rabdomyolýza*). Ak spozorujete akékoľvek problémy so svalmi:

→ **povedzte to svojmu lekárovi.**

Hemofilici môžu viac krvácať

U pacientov s **hemofiliou typu A a B** boli počas užívania inhibítorov proteázy hlásené prípady zvýšeného krvácania. Ak sa to prihodí vám:

→ **ihneď sa porozprávajte so svojím lekárom.**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok

→ **obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.**

Ďalšie vedľajšie účinky kombinovanej liečby infekcie HIV

Znovuvzplanutie predchádzajúcich infekcií

Ľudia s pokročilou infekciou HIV (AIDS) majú oslabený imunitný systém a sú náchylnejší na vznik závažných infekcií (oportúnnych infekcií). Po začatí liečby môže u týchto ľudí dôjsť k znovuvzplanutiu predchádzajúcich, skrytých infekcií, čo spôsobuje prejavy a príznaky zápalu. Tieto príznaky sú pravdepodobne spôsobené tým, že imunitný systém zosilnie a organizmus preto začne zdolať tieto infekcie.

Po tom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, sa u vás okrem oportúnnych infekcií môžu vyskytnúť aj autoimunitné poruchy (stav, ktorý sa vyskytuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivá). Autoimunitné poruchy sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie alebo iné príznaky, ako napríklad svalovú slabosť, slabosť začínajúcu v rukách a nohách a postupujúcu smerom k trupu tela, búšenie srdca, chvenie rúk alebo hyperaktivitu, bezodkladne o tom informujte svojho lekára, ktorý vám poskytne nevyhnutnú liečbu.

Ak budete mať počas užívania Telziru akékoľvek príznaky infekcie alebo prejavy zápalu: → ihneď to povedzte svojmu lekárovi. Neužívajte iné lieky proti infekcii, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

Môžete mať problémy s kosťami

U niektorých ľudí, u ktorých je infekcia HIV liečená kombinovanou liečbou, vznikne ochorenie nazývané *osteonekróza*. Pri tomto ochorení dochádza k odumretiu častí kostného tkaniva kvôli zníženému prítoku krvi do kosti.

Ľudia môžu byť náchylnejší na vznik tohto ochorenia:

- ak sú dlhodobo liečení kombinovanou liečbou
- ak užívajú aj protizápalové lieky nazývané kortikosteroidy
- ak pijú alkohol
- ak je ich imunitný systém veľmi oslabený
- ak majú nadváhu.

Prejavy, na ktoré si musíte dávať pozor, zahŕňajú:

- **stuhnutosť kĺbov**
- **bolesť kĺbov** (hlavne bedra, kolena alebo ramena)
- **ťažkosti s pohybom.**

Ak spozorujete akýkoľvek z týchto príznakov:

→ povedzte to svojmu lekárovi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Telzir

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neuchovávajte v mrazničke. Telzir nevyžaduje žiadne ďalšie zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na fľaši.

Fľaše sa zbavte po uplynutí 28 dní po prvom otvorení, ale nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Telzir obsahuje

- **Liečivo je fosamprenavir.** Každý ml suspenzie 50 mg fosamprenaviru vo forme fosamprenaviru vápenatého (čo zodpovedá približne 43 mg amprenaviru).
- Ďalšie zložky sú: hypromelóza, sacharóza, polysorbát 80, dihydrát chloridu vápenatého, umelá hroznová príchuť, prírodná mentolová príchuť, čistená voda, propylénglykol, metylparabén (E218), propylparabén (E216).

Ako vyzerá Telzir a obsah balenia

Telzir sa dodáva vo fľašiach z umelej hmoty obsahujúcich 225 ml perorálnej suspenzie. Súčasťou balenia je aj 10 ml dávkovacia striekačka a nástavec. Suspenzia je bielej až slabo žltej farby.

Telzir je dostupný aj vo forme 700 mg filmom obalených tabliet.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Výrobca	Držiteľ rozhodnutia o registrácii
ViiV Healthcare Trading Services UK Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Írsko	ViiV Healthcare BV Van Asch van Wijckstraat 55H 3811 LP Amersfoort Holandsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: +370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: +359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: +36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: +356 80065004

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: +357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: +371 80205045

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

VIIVHIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL,
LDA.
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: +40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: +386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: +421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.
