

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Telzir 700 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 700 mg fosamprenavirja v obliki kalcijeve soli fosamprenavirja (ustreza približno 600 mg amprenavirja).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložene tablete

Rožnate in bikonveksne filmsko obložene tablete v obliki kapsule, na eni strani označene z GXLL7.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Telzir je v kombinaciji z nizkim odmerkom ritonavirja in v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje odraslih, mladostnikov in otrok, starejših od 6 let, ki so okuženi z virusom humane imunske pomanjkljivosti tipa 1 (HIV-1).

Pri odraslih bolnikih, ki so bili predhodno zmerno zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, ni bilo dokazano, da bi bilo zdravilo Telzir v kombinaciji z nizkim odmerkom ritonavirja tako učinkovito kot kombinacija lopinavir/ritonavir. Primerjalnih študij, ki bi vključevale otroke ali mladostnike, niso izvedli.

Pri predhodno intenzivno zdravljenih bolnikih uporaba zdravila Telzir v kombinaciji z nizkim odmerkom ritonavirja ni bila zadostno raziskana.

Pri bolnikih, ki so predhodno že bili zdravljeni z zaviralcem proteaz (PI), mora izbira zdravila Telzir temeljiti na individualnem testiranju virusne rezistence in podatkih predhodnega zdravljenja bolnikov (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Telzir se sme dajati le skupaj z nizkim odmerkom ritonavirja, ki stopnjuje farmakokinetične lastnosti amprenavirja, in v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Preden se uvede zdravljenje z zdravilom Telzir, je potrebno preveriti povzetek glavnih značilnosti zdravila za ritonavir.

Zdravljenje mora uvesti zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju okužbe z virusom HIV.

Fosamprenavir je predzdravilo amprenavirja in se ne sme dajati sočasno z drugimi zdravili, ki vsebujejo amprenavir.

Vsem bolnikom je potrebno poudariti pomembnost natančnega upoštevanja predpisanega načina odmerjanja zdravila.

V primeru prekoračitve spodaj navedenih priporočenih odmerkov zdravila Telzir v kombinaciji z ritonavirjem je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Tablete Telzir se uporablja peroralno.
Lahko se jih jemlje s hrano ali brez.

Zdravilo Telzir je na voljo tudi v obliki peroralne suspenzije za bolnike, ki ne morejo pogoltniti tablet, in pediatrične bolnike s telesno maso manj kot 39 kg (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za peroralno suspenzijo zdravila Telzir).

Odrasli

Priporočen odmerek je fosamprenavir v odmerku 700 mg dvakrat dnevno skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg dvakrat dnevno.

Pediatrični bolniki od 6. leta starosti

Za otroke s telesno maso vsaj 39 kg, ki lahko pogoltnejo tablete, lahko uporabite odmerek za odrasle: 700 mg zdravila Telzir v tabletah dvakrat na dan in 100 mg ritonavirja dvakrat na dan.

Za otroke s telesno maso manj kot 39 kg je priporočljivo izbrati peroralno suspenzijo Telzir, ker ta omogoča najnatančnejše odmerjanje glede na telesno maso (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za peroralno suspenzijo Telzir).

Otroci, mlajši od 6 let

zdravilo Telzir v kombinaciji z ritonavirjem zaradi pomanjkljivih podatkov o farmakokinetiki, varnosti in in protivirusnemu odzivu ni priporočljiv za otroke, mlajše od 6 let (glejte poglavje 5.2).

Starostniki (starejši od 65 let)

Farmakokinetične lastnosti fosamprenavirja pri takšni populaciji bolnikov niso bile raziskane (glejte poglavje 5.2). Zato se tega zdravila ne priporoča pri tej skupini bolnikov.

Okvaro ledvic

Smatra se, da pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni potrebno prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Jetrna okvara

Priporočeni odmerek za odrasle z blago jetrno okvaro (ocena po Child-Pugh-u: 5-6) je 700 mg fosamprenavirja dvakrat na dan v kombinaciji z ritonavirjem v odmerku 100 mg **enkrat** na dan.

Priporočeni odmerek za odrasle z zmerno jetrno okvaro (ocena po Child-Pugh-u: 7-9) je 450 mg fosamprenavirja dvakrat na dan v kombinaciji z ritonavirjem v odmerku 100 mg **enkrat** na dan. Ta prilagojeni odmerek ni bil ocenjen v klinični študiji, temveč je bil izpeljan na podlagi ekstrapolacije (glejte poglavje 5.2). Ker s tabletami takšnega odmerka fosamprenavirja ni možno zagotoviti, morajo ti bolniki uporabljati peroralno suspenzijo fosamprenavirja.

Pri odraslih s hudo jetrno okvaro (ocena po Child-Pugh-u: 10-15): fosamprenavir je potrebno uporabljati previdno in v manjšem odmerku 300mg fosamprenavirja dvakrat na dan s 100 mg ritonavirja **enkrat** na dan. Tega odmerka fosamprenavirja ni mogoče doseči s tabletami, zato je treba takšne bolnike zdraviti s peroralno suspenzijo fosamprenavirja.

Gledano v celoti, so zaradi večje variabilnosti med bolniki, kljub takšni prilagoditvi odmerka za odrasle z jetrno okvaro, pri nekaterih bolnikih lahko dosežene višje ali nižje plazemske koncentracije amprenavirja in/ali ritonavirja od pričakovanih, v primerjavi z bolniki, ki imajo normalno jetrno funkcijo, (glejte poglavje 5.2), zato je treba te bolnike skrbno nadzirati glede varnosti in virološkega odziva.

Za odmerke pri otrocih in mladostnikih z okvaro jeter ni mogoče dati priporočil, ker študije v teh starostnih skupinah niso bile izvedene.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na fosamprenavir, amprenavir, ritonavir ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravilo Telzir se ne sme uporabljati sočasno z zdravili ozke terapevtske širine, ki so substrat za citokrom P450 3A4 (CYP3A4), npr. z alfuzosinom, amiodaronom, astemizolom, bepridilom, s cisapridom, z dihidroergotaminom, ergotaminom, pimozidom, s kvetiapihom, kinidinom, terfenadinom, peroralno obliko midazolama (glede previdnostnih ukrepov ob parenteralni uporabi midazolama glejte poglavje 4.5), peroralno obliko triazolama, sildenafilom, ki se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (za uporabo sildenafilom pri bolnikih z erektilno disfunkcijo glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Sočasna uporaba antipsihotika lurazidona in fosamprenavirja/ritonavirja (FPV/RTV) je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba paritaprevirja in fosamprenavirja/ritonavirja (FPV/RTV) je kontraindicirana zaradi pričakovanega povečanja izpostavljenosti paritaprevirju in pomanjkanja kliničnih podatkov o oceni velikosti tega povečanja (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba zdravila Telzir in simvastatina ali lovastatina je kontraindicirana zaradi višjih plazemskih koncentracij lovastatina in simvastatina, ki lahko povečajo tveganje za miopatijo, vključno z rabdomiolizo (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo Telzir v kombinaciji z ritonavirjem se ne sme uporabljati sočasno z zdravili ozke terapevtske širine, ki so pri svoji presnovi zelo odvisni od CYP2D6, npr. s flekainidom in propafenonom (glejte poglavje 4.5).

Kombinacija rifampicina in zdravila Telzir skupaj z nizkim odmerkom ritonavirja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).

Pripravki rastlinskega izvora s šentjanževko (*Hypericum perforatum*) se zaradi nevarnosti znižanja plazemskih koncentracij in manjše klinične učinkovitosti amprenavirja ne smejo uporabljati sočasno z zdravilom Telzir (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolnike je potrebno opozoriti, da zdravljenje z zdravilom Telzir ali s katerim koli drugim trenutno razpoložljivim protiretrovirusnim zdravljenjem okužbe z virusom HIV ne ozdravi, zato so še vedno možne oportunistične okužbe in drugi zapleti, povezani z okužbo z virusom HIV.

Fosamprenavir vsebuje sulfonamidno skupino. Možnost za navzkrižno občutljivost med zdravili v sulfonamidni skupini in fosamprenavirjem ni poznana. Ključne študije z zdravilom Telzir pri bolnikih, ki so prejeli fosamprenavir skupaj z ritonavirjem, niso podale dokazov, da bi pri bolnikih z alergijo na sulfonamide v anamnezi obstajalo večje tveganje za eksantem, kot obstaja pri bolnikih brez omenjene alergije. Kljub temu pa je potrebno pri bolnikih z znano alergijo na sulfonamide zdravilo Telzir uporabljati previdno.

Sočasno dajanje zdravila Telzir v odmerku 700 mg dvakrat dnevno v kombinaciji z ritonavirjem v odmerkih višjih od 100 mg dvakrat dnevno ni bilo klinično ovrednoteno. Uporaba višjih odmerkov ritonavirja lahko spremeni varnostni profil kombinacije in zato ni priporočljiva.

Jetrna bolezen

Pri odraslih z blago, zmerno ali hudo jetrno okvaro je treba zdravilo Telzir v kombinaciji z ritonavirjem uporabljati previdno in odmerke zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem, obstaja veliko tveganje za pojav hudih in potencialno usodnih neželenih učinkov, povezanih z jetri. V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja hepatitisa B ali C je potrebno upoštevati ustrezne povzetke glavnih značilnosti zdravil o vseh uporabljenih zdravilih.

Med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem so se pri bolnikih z že obstoječo jetrno disfunkcijo, vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom, pogosteje pojavljale nepravilnosti v jetrnem delovanju in jih je bilo potrebno nadzirati po splošno uveljavljenih načelih. Če se pri takšnih bolnikih pojavijo znaki poslabšanja jetrne bolezni, je potrebno razmisliti o začasni prekinitvi ali dokončni ukinitvi zdravljenja.

Interakcije z zdravili

Zdravila Telzir ni priporočljivo uporabljati sočasno s halofantrinom ali z lidokainom (sistemskim) (glejte poglavje 4.5).

Zaviralci PDE5, ki se uporabljajo za zdravljenje erektilne disfunkcije: Zdravila Telzir ni priporočljivo uporabljati sočasno z zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5) (npr. s sildenafilom, tadalafilom, z vardenafilom) (glejte poglavje 4.5). Pričakovati je, da sočasna uporaba zdravila Telzir z majhnimi odmerki ritonavirja in teh zdravil bistveno poveča njihovo koncentracijo in lahko povzroči z zaviralci PDE5 povezane neželene učinke, npr. hipotenzijo, motnje vida in priapizem (glejte poglavje 4.5). Upoštevajte, da je sočasna uporaba zdravila Telzir z majhnimi odmerki ritonavirja hkrati s sildenafilom, ki se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije, kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pri sočasnem dajanju rifabutina ter zdravila Telzir v kombinaciji z ritonavirjem je priporočljivo, da se odmerek rifabutina zmanjša vsaj za 75 %. Odmerek pa bo morda potrebno še dodatno zmanjšati (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasni uporabi fosamprenavirja, ritonavirja in peroralnih kontraceptivov obstaja večje tveganje za povišanje jetrnih transaminaz in spremembo vrednosti hormonov, zato je pri ženskah v rodni dobi priporočljiva uporaba alternativnih nehormonskih kontracepcijskih metod (glejte poglavje 4.5). Podatki o sočasni uporabi fosamprenavirja in ritonavirja ter estrogenov in/ali progestogenov v sklopu hormonskega nadomestnega zdravljenja niso na voljo. Učinkovitost in varnost tovrstnih zdravljenj sočasno s fosamprenavirjem in ritonavirjem ni bila dokazana.

Antiepileptike (karbamazepin, fenobarbital) je potrebno uporabljati previdno. Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo omenjena zdravila, je zaradi manjših plazemskih koncentracij amprenavirja, učinkovitost zdravila Telzir lahko manjša (glejte poglavje 4.5).

Če se zdravila za zaviranje imunske odzivnosti (ciklosporin, takrolimus, rapamicin) dajejo sočasno z zdravilom Telzir, je priporočljivo nadzirati njihove terapevtske koncentracije (glejte poglavje 4.5).

Če se triciklični antidepresivi (npr. dezipramin in nortriptilin) dajejo sočasno z zdravilom Telzir, je priporočljivo nadzirati njihove terapevtske koncentracije (glejte poglavje 4.5).

Če se varfarin ali drugi peroralni antitrombotiki dajejo sočasno z zdravilom Telzir, je priporočljivo poostreno nadzirati INR (internacionalno normalizirano razmerje) (glejte poglavje 4.5).

Sočasne uporabe zdravila Telzir v kombinaciji z ritonavirjem in flutikazonom ali drugimi glukokortikoidi, ki se presnavljajo s CYP3A4, ne priporočamo, razen v primerih, ko možne koristi zdravljenja prevladajo nad tveganjem za pojav sistemskih kortikosteroidnih učinkov, vključno s Cushingovim sindromom in z zaviralnim vplivom na nadledvično žlezo (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba fosamprenavirja/ritonavirja z drugimi antineoplastičnimi učinkovinami, ki se presnavljajo z encimom CYP3A (npr. dasatinib, nilotinib, ibrutinib, vinblastin in everolimus) lahko poveča koncentracije teh zdravil, kar potencialno poveča tveganje za neželene učinke, ki so ponavadi povezani s temi zdravili. Prosimo glejte relevantne informacije o zdravilih za ta zdravila (glejte poglavje 4.5).

Protivirusna zdravila proti virusu hepatitisa C (HCV) z neposrednim delovanjem: Če so sočasno s fosamprenavirjem/ritonavirjem uporabljena protivirusna zdravila proti virusu hepatitisa C z neposrednim delovanjem (DAA - direct-acting antivirals), ki se presnavljajo s CYP3A4 ali so induktorji/zaviralci CYP3A4, se zaradi zavrtja ali indukcije encimske aktivnosti CYP3A4 pričakuje spremenjena koncentracija zdravil v plazmi (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Eksantem/kožne reakcije

Večina bolnikov z blagim ali zmernim kožnim izpuščajem lahko nadaljuje zdravljenje z zdravilom Telzir. Ustrezen antihistaminik (npr. cetirizinijev diklorid) lahko omili srbež in pospeši resolucijo izpuščaja. O hudih in smrtno nevarnih kožnih reakcijah, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, so poročali pri manj kot 1% bolnikov, ki so bili vključeni v klinični razvojni program. V primeru hudega eksantema ali v primeru eksantema zmerne intenzitete, ki ga spremljajo sistemski simptomi ali simptomi s strani sluznic, je potrebno uporabo zdravila Telzir trajno ukiniti (glejte poglavje 4.8).

Hemofiliki

Pri bolnikih s hemofilijo tipa A in B, ki so se zdravili z zaviralci proteaz (PI), so poročali o pogostnejših krvavitvah, vključno s spontanimi kožnimi hematomi in hemartrozami. Nekateri bolniki so morali dobivati dodaten faktor VIII. V več kot polovici poročenih primerov zdravljenje z zaviralci proteaz ni bilo prekinjeno ali pa se je po prekinitvi nadaljevalo. Mehanizem delovanja ni bil pojasnjen, kljub temu pa se domneva o vzročni povezavi. Hemofilike je tako potrebno opozoriti na možnost pogostnejših krvavitev.

Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "*combination antiretroviral therapy*") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis carinii* povzročena pljučnica. Kakršnekoli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno. V okviru imunske reaktivacije je bil opisan tudi pojav avtoimunskih bolezni (npr. pojav Gravesove bolezni in avtoimunskega hepatitisa), toda opisani čas do začetka je bolj spremenljiv in se lahko pojavi veliko mesecev po uvedbi zdravljenja.

Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART ali obojim. Bolnikom je treba

svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto odmerka, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Če se fosamprenavir in ritonavir dajeta sočasno, lahko prevlada presnovni interakcijski profil ritonavirja, saj je ritonavir močnejši zaviralec CYP3A4. Pred pričetkom zdravljenja z zdravilom Telzir v kombinaciji z ritonavirjem je tako potrebno natančno preveriti podatke o predpisovanju ritonavirja. Ritonavir tudi zavira CYP2D6, vendar v manjšem obsegu kot CYP3A4. Ritonavir inducira CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 in glukuronozil transferazo.

Oba, tako amprenavir, ki je aktivni presnovek fosamprenavirja, kot ritonavir, se primarno presnavljata v jetih s CYP3A4. Tako lahko zdravila, ki bodisi z njima delijo to presnovno pot bodisi spremenijo aktivnost CYP3A4, spremenijo farmakokinetične lastnosti amprenavirja in ritonavirja. Podobno lahko tudi dajanje fosamprenavirja v kombinaciji z ritonavirjem spremeni farmakokinetične lastnosti drugih učinkovin, ki si delijo to presnovno pot.

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Če ni drugače navedeno, so bile navedene študije izvedene s priporočenimi odmerki fosamprenavirja/ritonavirja (700/100 mg dvakrat dnevno) ter interakcije so bile ocenjene v stanju dinamičnega ravnovesja, ko se je bilo zdravilo dajalo 10 do 21 dni.

Zdravila po terapevtski skupini	Interakcija Povprečna geometrična sprememba (%) (Možni mehanizem)	Priporočila o sočasni uporabi drugih zdravil
PROTIRETROVIRUSNA ZDRAVILA <i>Nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze:</i>		
efavirenz 600 mg enkrat dnevno	Klinično signifikantne interakcije niso opažene.	Odmerkov ni potrebno prilagajati.
nevirapin 200 mg dvakrat dnevno	Klinično signifikantne interakcije niso opažene.	Odmerkov ni potrebno prilagajati.

etravirin (Študija je bila izvedena pri 8 bolnikih)	amprenavir AUC ↑ 69% amprenavir C _{min} ↑ 77% amprenavir C _{max} ↑ 62% etravirin AUC ↔ ^a etravirin C _{min} ↔ ^a etravirin C _{max} ↔ ^a ^a Primerjava glede na zgodovino kontrol.	Morda bo potrebno zmanjšati odmerek zdravila Telzir (z uporabo peroralne suspenzije).
<i>Nukleozidni in nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze:</i>		
abakavir lamivudin zidovudin Študija izvedena z amprenavirjem. Ni FPV/RTV študij interakcij zdravil.	Klinično signifikantne interakcije niso pričakovane.	Odmerkov ni potrebno prilagajati.
didanozin žvečljive tablete Ni študij interakcij zdravil.	Klinično signifikantne interakcije niso pričakovane.	Odmerkov ni potrebno ločevati ali prilagajati. (glejte antacide).
didanozin gastrorezistentne kapsule Ni študij interakcij zdravil.	Klinično signifikantne interakcije niso pričakovane.	Odmerkov ni potrebno prilagajati.
dizoproksiltenofovirat 245 mg enkrat dnevno	Klinično signifikantne interakcije niso opažene.	Odmerkov ni potrebno prilagajati.
<i>Zaviralci proteaz:</i> Skladno s zadnjimi smernicami za zdravljenje, se sočasna terapija s zaviralci proteaz na splošno ne priporoča.		
lopinavir / ritonavir 400 mg/100 mg dvakrat dnevno	lopinavir: C _{max} ↑ 30% lopinavir: AUC ↑ 37% lopinavir: C _{min} ↑ 52% amprenavir: C _{max} ↓ 58% amprenavir: AUC ↓ 63% amprenavir: C _{min} ↓ 65% lopinavir: C _{max} ↔* lopinavir: AUC ↔* lopinavir: C _{min} ↔* * primerjava z lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg dvakrat dnevno amprenavir: C _{max} ↓ 13%*	Sočasna uporaba ni priporočena.

<p>lopinavir/ritonavir 533 mg/133 mg dvakrat dnevno</p> <p>(Telzir 1400 mg dvakrat dnevno)</p>	<p>amprenavir: AUC ↓ 26%* amprenavir: C_{min} ↓ 42 %* * primerjava s fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg dvakrat dnevno</p> <p>(mešana indukcija/inhibicija CYP3A4, indukcija Pgp)</p>	
<p>indinavir sakvinavir</p> <p>Ni študij interakcij zdravil.</p>		<p>Priporočil o odmerku zdravil ne moremo dati.</p>
<p>atazanavir</p> <p>300 mg enkrat dnevno</p>	<p>atazanavir: C_{max} ↓ 24%* atazanavir: AUC ↓ 22%* atazanavir: C_{min} ↔* *primerjava z atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg enkrat dnevno</p> <p>amprenavir: C_{max} ↔ amprenavir: AUC ↔ amprenavir: C_{min} ↔</p>	<p>Odmerkov ni potrebno prilagajati.</p>
<p><i>Zaviralci integraze</i></p>		

<p>raltegravir</p> <p>400 mg dvakrat dnevno</p>	<p><u>Na prazen želodec</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>Na poln želodec</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>Sočasna uporaba ni priporočena. Opazili so pomembno zmanjšanje izpostavljenosti in C_{min} tako za amprenavir kot za raltegravir; to lahko pri bolnikih (še posebno na poln želodec) povzroči virološko odpoved.</p>
<p>dolutegravir</p> <p>50 mg enkrat dnevno</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>Glede na razmerje med izpostavljenostjo in odzivom, opaženim v kliničnih podatkih, prilagoditev odmerka fosamprenavirja ali dolutegravirja ni potrebna. Če je ta kombinacija uporabljena pri bolnikih, ki so odporni proti zaviralcem integraze je potrebna previdnost in skrbno spremljanje.</p>
<p><i>Antagonisti CCR5 receptorjev</i></p>		
<p>maravirok</p> <p>300 mg dvakrat dnevno</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: $C_{12} \leftrightarrow 0,86$</p>	<p>Sočasna uporaba ni priporočljiva. Opaženo bistveno zmanjšanje C_{min} amprenavirja lahko pri bolnikih povzroči virološki neuspeh.</p>
<p><i>Zdravila proti virusu hepatitis C</i></p>		
<p>simeprevir daklatasvir</p>	<p>Ni raziskano. Rezultati študij z drugimi zaviralci proteaz HIV in simeprevirjem ali daklatasvirjem kažejo, da sočasna uporaba z</p>	<p>Ni priporočljivo.</p>

	fosamprenavirjem/ritonavirjem verjetno poveča izpostavljenost simeprevirju ali daklatasvirju v plazmi zaradi zavrtja encima CYP3A4.	
paritaprevir (formuliran z ritonavirjem in ombitasvirjem in sočasno uporabljen z dasabuvirjem)	Ni raziskano. Rezultati študij z drugimi zaviralci proteaz HIV in paritaprevirjem/ritonavirjem/ombitasvirjem +/- dasabuvirjem kažejo, da sočasna uporaba fosamprenavirja/ritonavirja s paritaprevirjem/ritonavirjem/ombitasvirjem +/- dasabuvirjem verjetno poveča izpostavljenost paritaprevirju v plazmi zaradi zavrtja encima CYP3A4 in večjega odmerka ritonavirja.	Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).
ANTIARITMIKI		
amiodaron bepridil kinidin flekainid propafenon	amiodaron: ↑ pričakovano bepridil: ↑ pričakovano kinidin: ↑ pričakovano (inhibicija CYP3A4 z FPV/RTV) flekainide: ↑ pričakovano propafenon: ↑ pričakovano (inhibicija CYP2D6 z RTV)	Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Možnost za resne in/ali življenjsko ogrožujoče reakcije kot npr. srčne aritmije.
ERGOT DERIVATI		
dihidroergotamin ergotamin ergonovin metilergonovin	dihidroergotamin: ↑ pričakovano ergonovin: ↑ pričakovano ergotamin: ↑ pričakovano metilergonovin: ↑ pričakovano (inhibicija CYP3A4 z FPV/RTV)	Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Možnost za resne in/ali življenjsko ogrožujoče reakcije, kot npr. akutna ergot toksičnost, ki se kaže kot periferni vazospazem in ishemija ekstremitet in ostalih tkiv.
ZDRAVILA ZA GASTROINTESTINALNO MOTILITETO		
cisaprid	cisaprid: ↑ pričakovano (inhibicija CYP3A4 z FPV/RTV)	Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Možnost za resne in/ali življenjsko ogrožujoče reakcije, kot npr. srčne aritmije.
ANTIISTAMINIKI (ANTAGONISTI HISTAMINSKIH RECEPTORJEV H1)		
astemizol terfenadin	astemizol: ↑ pričakovano terfenadin: ↑ pričakovano (inhibicija CYP3A4 z FPV/RTV)	Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Možnost za resne in/ali življenjsko ogrožujoče reakcije, kot npr. srčne aritmije.
NERVOLEPTIKI		
pimozid	pimozid: ↑ pričakovano	Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Možnost za

	(inhibicija CYP3A4 z FPV/RTV)	resne in/ali življenjsko ogrožujoče reakcije, kot npr. srčne aritmije.
ANTIPSIHOTIKI		
kvetiapin	Zdravilo Telzir zavira CYP3A, zato je treba pričakovati zvišanje koncentracije kvetiapina.	Sočasna uporaba zdravila Telzir in kvetiapina je kontraindicirana, ker lahko poveča s kvetiapihom povezano toksičnost. Zvišana koncentracija kvetiapina v plazmi lahko povzroči komo.
lurazidon Ni FPV/RTV študij interakcij zdravil.	lurazidon: ↑ pričakovano (inhibicija CYP3A4)	Sočasna uporaba fosamprenavirja/ritonavirja z lurazidonom je kontraindicirana zaradi možnosti za resne in/ali življenjsko ogrožujoče reakcije, povezane z lurazidonom (glejte poglavje 4.3).
INFEKCIJE		
<i>Antibiotiki:</i>		
klaritromicin Študija izvedena z amprenavirjem. Ni FPV/RTV študij interakcij zdravil.	klaritromcin: zmerno ↑ pričakovano (inhibicija CYP3A4)	Uporabljati s previdnostjo.
eritromicin Ni študij interakcij zdravil.	eritromicin: ↑ pričakovano (inhibicija CYP3A4 z FPV/RTV)	Uporabljati s previdnostjo.
<i>Učinkovine za zdravljenje infekcij z mikobakterijami</i>		
rifabutin 150 mg vsak drug dan	rifabutin: $C_{max} \downarrow 14\%^*$ rifabutin: $AUC_{(0-48)} \leftrightarrow^*$ 25-O-dezacetilrifabutin: $C_{max} \uparrow 6\text{-krat}^*$ 25-O-dezacetilrifabutin: $AUC_{(0-48)} \uparrow 11\text{-krat}^*$ *primerjava z rifabutin 300 mg enkrat dnevno Izpostavljenost amprenavirju je bila nespremenjena, v primerjavi s preteklimi podatki. (mešana CYP3A4 indukcija/inhibicija)	Povečanje 25-O-dezacetilrifabutina (aktivnega metabolita) lahko vodi do povečanih z rifabutinom povezanih stranskih učinkov, še posebno uvetitis. Priporočeno je 75 % zmanjšanje standardnega odmerka rifabutina (na 150 mg vsak drug dan). Nadaljnje zmanjšanje odmerka bo mogoče potrebno (glejte poglavje 4.4).

rifampicin 600 mg enkrat dnevno (amprenavir brez ritonavirja) Ni FPV/RTV študij interakcij zdravil.	amprenavir: AUC ↓ 82% Signifikantno ↓ APV pričakovano (indukcija CYP3A4 z rifampicinom)	Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Zmanjšanje AUC amprenavirja ima lahko za posledico virološko odpoved in razvoj rezistence. Med poskusi, da bi presegli zmanjšano izpostavljenost s povečanjem odmerka drugih zaviralcev proteaze z ritonavirjem, so opazili večjo pogostnost jetrnih reakcij.
<i>Antimikotiki:</i>		
ketokonazol 200 mg enkrat dnevno štiri dni itakonazol Ni študij interakcij zdravil.	ketokonazol: C_{max} ↑ 25% ketokonazol: AUC ↑ 2.69-krat. amprenavir: C_{max} ↔ amprenavir: AUC ↔ amprenavir: C_{min} ↔ itakonazol: ↑ pričakovano (inhibicija CYP3A4 z FPV/RTV)	Visoki odmerki (> 200 mg/dan) ketokonazola ali itakonazola niso priporočeni.
ANTACIDI, ANTAGONISTI HISTAMINSKIH RECEPTORJEV H₂ IN ZAVIRALCI PROTONSKE ČRPALKE		
Enkratno 30 ml odmerek susprenzije antacida (ekvivalenten 3.6 gramom aluminijevega hidroksida in 1.8 gramom magnezijevega	amprenavir: C_{max} ↓ 35% amprenavir: AUC ↓ 18% amprenavir: C_{min} (C_{12h}) ↔	Odmerkov ni potrebno prilagajati z antacidi, antagonistami histaminskih receptorjev H ₂ ali zaviralci protonske črpalke.

<p>hidroksida</p> <p>(Telzir 1400 mg enkratni odmerki)</p> <p>ranitidin 300 mg enkratni odmerki</p> <p>(Telzir 1400 mg enkratni odmerki)</p> <p>esomeprazol 20 mg enkrat dnevno</p>	<p>amprenavir: $C_{max} \downarrow 51\%$ amprenavir: $AUC \downarrow 30\%$ amprenavir: $C_{min} (C_{12h}) \leftrightarrow$</p> <p>amprenavir $C_{max} \leftrightarrow$ amprenavir $AUC \leftrightarrow$ amprenavir $C_{min} (C_{12h}) \leftrightarrow$</p> <p>(povečanje želodčnega pH)</p>	
--	---	--

ANTIKONVULZIVI

<p>fenitoin 300 mg enkrat dnevno</p>	<p>fenitoin: $C_{max} \downarrow 20\%$ fenitoin: $AUC \downarrow 22\%$ fenitoin: $C_{min} \downarrow 29\%$</p> <p>(zmerna indukcija CYP3A4 z FPV/RTV)</p> <p>amprenavir: $C_{max} \leftrightarrow$ amprenavir: $AUC \uparrow 20\%$ amprenavir: $C_{min} \uparrow 19\%$</p>	<p>Priporočeno je, da se kontrolirajo plazemske koncentracije fenitoina in da se po potrebi odmerki fenitoina poveča.</p>
<p>fenobarbital karbamazepin</p> <p>Ni študij interakcij zdravil.</p>	<p>amprenavir: \downarrow pričakovano</p> <p>(zmerna indukcija CYP3A4)</p>	<p>Uporabljati s previdnostjo (glejte poglavje 4.4).</p>
<p>lidokain (sistemska uporaba)</p> <p>Ni študij interakcij zdravil.</p>	<p>lidokain: \uparrow pričakovano</p> <p>(inhibicija CYP3A4 z FPV/RTV)</p>	<p>Sočasna uporaba ni priporočena. Lahko povzroči resne stranske učinke (glejte poglavje 4.4).</p>

<p>halofantrin</p> <p>Ni študij interakcij zdravil.</p>	<p>halofantrin: \uparrow pričakovano</p> <p>(inhibicija CYP3A4 z FPV/RTV)</p>	<p>Sočasna uporaba ni priporočena. Lahko povzroči resne stranske učinke (glejte poglavje 4.4).</p>
--	--	--

INHIBITORJI PDE5

<p>sildenafil vardeafil tadalafil</p> <p>Ni študij interakcij zdravil.</p>	<p>PDE5 inhibitorji: \uparrow pričakovano</p> <p>(inhibicija CYP3A4 z FPV/RTV)</p>	<p>Sočasna uporaba ni priporočena. Lahko povzroči povečanje z inhibitorji PDE5 povezanih stranskih učinkov, vključno s hipotenzijo, vidnimi spremembami in</p>
---	---	--

		priapismom (glejte informacije za predpisovanje inhibitorjev PDE5). Bolnike je treba v primeru uporabe inhibitorjev PDE5 z zdravilom Telzir/ritonavir opozoriti na možne neželene učinke (glejte poglavje 4.4). Upoštevajte, da je sočasna uporaba zdravila Telzir z majhnimi odmerki ritonavirja hkrati s sildenafilom, ki se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije, kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
INHALACIJSKI NAZALNI KORTIKOSTEROIDI		
flutikazon propionat 50 µg intranazalno 4-krat dnevno 7 dni (ritonavir 100 mg kapsule dvakrat dnevno 7 dni)	flutikazon propionat: ↑ Intrinzična raven kortizola: ↓86 %. Učinki visoke sistemske izpostavljenosti flutikazonu na plazemske koncentracije ritonavirja so neznani. Večji učinki so lahko pričakovani, če je flutikazon propionat inhaliran. (inhibicija CYP3A4 z FPV/RTV)	Sočasna uporaba ni priporočena, razen če možne koristi zdravljenja odtehtajo tveganje za sistemske učinke kortikosteroidov (glejte poglavje 4.4). Premisliti je potrebno o zmanjšanju odmerka glukokortikoida s skrbnim spremljanjem lokalnih in sistemskih učinkov ali zamenjavi z glukokortikoidom, ki ni substrat za CYP3A4 (npr. beklometazon). V primeru prenehanja uporabe glukokortikoidov je možno potrebno izvesti progresivno zmanjševanje odmerka čez daljši čas (glejte poglavje 4.4).
ANTAGONISTI ALFA 1-ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV		
alfuzosin	Obstaja možnost povečanih koncentracij alfuzosina, kar se lahko odraža kot hipotenzija. Mehanizem interakcije je inhibicija CYP3A4 s fosamprenavirjem/ritonavirjem.	Sočasna uporaba zdravila TELZIR/ritonavir z alfuzosinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA		
šentjanževka (Hypericum perforatum)	amprenavir ↓ pričakovano (indukcija CYP3A4 s šentjanževko)	Rastlinskih pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko, se ne sme kombinirati z zdravilom Telzir (glejte poglavje 4.3). Če bolnik že jemlje pripravke, ki

		vsebujejo šentjanževko, je potrebno preveriti vrednosti amprenavirja, ritonavirja in HIV RNA ter prenehati jemati pripravke, ki vsebujejo šentjanževko. Ob prenehanju jemanja pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko se lahko vrednosti amprenavirja in ritonavirja zvišajo. Inducirajoči učinek lahko vztraja še najmanj 2 tedna po opustitvi zdravljenja s pripravki, ki vsebujejo šentjanževko.
ZAVIRALCI REDUKTAZE HMG COA		
lovastatin simvastatin Ni študij interakcij zdravil.	lovastatin: ↑ pričakovano simvastatin: ↑ pričakovano (inhibicija CYP3A4 z FPV/RTV)	Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Zvišane plazemske koncentracije zaviralcev reduktaze HMG CoA lahko povzročijo miopatijo, vključno z rabdomiolizo. Priporočena sta pravastatin ali fluvastatin, ker njun metabolizem ne temelji na CYP 3A4 in interakcije s zaviralci proteaz niso pričakovane.
atorvastatin 10 mg enkrat dnevno 4 dni	atorvastatin: C_{max} ↑ 184% atorvastatin: AUC ↑ 153% atorvastatin: C_{min} ↑ 73% amprenavir: C_{max} ↔ amprenavir: AUC ↔ amprenavir: C_{min} ↔ (inhibicija CYP3A4 z FPV/RTV)	Odmerek atorvastatina, ki ne presega 20 mg/dan, je priporočen, pri čemer je potreben skrben nadzor glede toksičnosti, povezane z atorvastatinom.
ZDRAVILA ZA ZAVIRANJE IMUNSKE ODZIVNOSTI		
ciklosporin rapamicin takrolimus Ni študij interakcij zdravil.	ciklosporin: ↑ pričakovano rapamicin: ↑ pričakovano takrolimus: ↑ pričakovano (inhibicija CYP3A4 z FPV/RTV)	Priporočljivo je, da se terapevtske koncentracije zdravil za zaviranje imunske odzivnosti do njihove stabilizacije pogosto nadzirajo (glejte poglavje 4.4).
BENZODIAZEPINI		
midazolam	midazolam: ↑ pričakovano (3-	Zdravilo Telzir naj se ne

<p>Ni študij interakcij zdravil.</p>	<p>do 4-krat za parenteralni midazolam)</p> <p>Na osnovi podatkov za druge zaviralce proteaz je pričakovati, da bodo plazemske koncentracije midazolama ob peroralnem vnosu midazolama znatno višje.</p> <p>(inhibicija CYP3A4 z FPV/RTV)</p>	<p>daje sočasno s peroralno apliciranim midazolamom (glejte poglavje 4.3), ob sočasni parenteralni aplikaciji zdravila Telzir/ritonavir in midazolama pa je potrebna previdnost.</p> <p>Če je zdravilo Telzir z ritonavirjem ali brez dano sočasno s parenteralno apliciranim midazolamom, naj se to zgodi na oddelku za intenzivno nego ali podobnem oddelku, ki omogoča skrbno klinično spremljanje bolnika in ustrezno ukrepanje v primeru respiratorne depresije in/ali podaljšane sedacije. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka midazolama, še posebej v primeru, če je potreben več kakor en odmerek midazolama.</p>
--------------------------------------	---	---

TRICIKLIČNI ANTIDEPRESIVI

<p>desipramin nortriptilin</p> <p>Ni študij interakcij zdravil.</p>	<p><u>triciklični antidepresivi</u>: ↑ pričakovano</p> <p>(blaga inhibicija CYP2D6 z RTV)</p>	<p>V primeru zdravljenja s tricikličnimi antidepresivi je priporočljivo, da se terapevtske in neželene reakcije tricikličnih antidepresivov skrbno nadzirajo (glejte poglavje 4.4).</p>
---	---	---

OPIOIDI

<p>metadon ≤ 200 mg enkrat dnevno</p>	<p>(R-) metadon: C_{max} ↓ 21%</p> <p>(R-) metadon: AUC ↓ 18%</p> <p>(indukcija CYP z FPV/RTV)</p>	<p>Za zmanjšanje (R-) metadona (aktivni enantiomer) ni pričakovano, da bo klinično pomembno. Bolnike pa je kljub temu treba nadzirati glede pojava odtegnitvenega sindroma.</p>
--	---	---

PERORALNI ANTITROMBOTIKI

<p>varfarin drugi peroralni antitrombotiki</p>	<p>Možno ↓ ali ↑ antitrombotičnega učinka.</p>	<p>Priporočljivo je temeljito nadzirati mednarodno normalizirano razmerje</p>
--	--	---

Ni študij interakcij zdravil.	(indukcija in/ali inhibicija CYP2C9 z RTV)	(glejte poglavje 4.4).
PERORALNI KONTRACEPTIVI		
etinilestradiol 0.035 mg/noretisteron 0.5 mg enkrat dnevno	<p>etinilestradiol: C_{max} ↓ 28% etinilestradiol: AUC ↓ 37%</p> <p>noretisteron: C_{max} ↓ 38% noretisteron: AUC ↓ 34% noretisteron: C_{min} ↓ 26</p> <p>(indukcija CYP3A4 z FPV/RTV)</p> <p>amprenavir: C_{max} ↔* amprenavir: AUC ↔* amprenavir: C_{min} ↔* * primerjava s preteklimi podatki</p> <p>ritonavir: C_{max} ↑ 63%* ritonavir: AUC ↑ 45%* * primerjava s preteklimi podatki</p> <p>Klinično signifikantna povečanja jetrne transaminaze so se pojavila pri nekaterih pacientih.</p>	Pri ženskah v rodni dobi je priporočljiva uporaba alternativnih nehormonskih kontracepcijskih metod (glejte poglavje 4.4).
SELEKTIVNI ZAVIRALCI PREVZEMA SEROTONINA (SSRIS)		
paroksetin 20 mg enkrat dnevno	<p>paroksetin: C_{max} ↓ 51% paroksetin: AUC ↓ 55%</p> <p>amprenavir: C_{max} ↔* amprenavir: AUC ↔* amprenavir: C_{min} ↔* * primerjava s preteklimi podatki</p> <p>Mehanizem ni znan.</p>	Priporočljivo je, da se odmerek paroksetina povečuje postopoma, v skladu s klinično presojo antidepresivnega odziva. Pri bolnikih, ki se že zdravijo s stabilnim odmerkom paroksetina in se jim dodatno uvede še zdravljenje z zdravilom Telzir in ritonavirjem, je treba nadzirati antidepresivni odziv.
ANTINEOPLASTIČNE UČINKOVINE, KI SE METABOLIZIRAJO S CYP3A		
Primeri antineoplastičnih učinkovin: dasatinib nilotinib ibrutinib	<p>dasatinib: ↑ pričakovano nilotinib: ↑ pričakovano ibrutinib: ↑ pričakovano vinblastin: ↑ pričakovano everolimus: ↑ pričakovano</p>	Pri sočasni uporabi antineoplastičnih učinkovin, ki se metabolizirajo s CYP3A in fosamprenavirja/ritonavirja,

vinblastin everolimus Ni FPV/RTV študij interakcij zdravil.	(inhibicija CYP3A4)	so lahko koncentracije teh antineoplastičnih zdravil v plazmi povečane; to lahko poveča tveganje za neželene učinke, ki so običajno povezani s temi antineoplastičnimi učinkovinami. V primeru sočasne uporabe z antineoplastičnimi učinkovinami, ki se metabolizirajo s CYP3A, je potrebno upoštevati ustrezne informacije o zdravilih za ta zdravila.
---	---------------------	---

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Splošno pravilo je, da je treba pri odločanju o uporabi protiretrovirusnih zdravil za zdravljenje okužbe z virusom HIV pri nosečnicah, in posledično za zmanjšanje tveganja vertikalnega prenosa virusa HIV na novorojenčka, upoštevati tako podatke, pridobljene pri živalih (glejte poglavje 5.3), kot tudi klinične izkušnje pri nosečnicah.

Klinične izkušnje z uporabo fosamprenavirja pri nosečnicah so omejene (manj kot 300 izidov nosečnosti). Pri ljudeh je bil dokazan prenos amprenavirja skozi placento.

Pri študijah na živalih so pri sistemski plazemski izpostavljenosti amprenavirju, ki je bila manjša od terapevtske izpostavljenosti pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Telzir, opazili določene razvojne toksične učinke (glejte poglavje 5.3). Z vidika nizke izpostavljenosti pri študijah o vplivih na sposobnost razmnoževanja pa potencialen vpliv zdravila Telzir na razvoj ni bil podrobno določen.

Zdravilo Telzir se sme med nosečnostjo uporabljati le, če potencialne koristi upravičijo potencialno tveganje za plod.

Dojenje

V podganjem mleku so zasledili amprenavirju sorodne snovi, vendar ni znano, ali se amprenavir izloča v materino mleko. Podganji mladiči, ki so bili pre- in postnatalno izpostavljeni amprenavirju in fosamprenavirju, so kazali znake razvojnih toksičnih učinkov (glejte poglavje 5.3).

Priporočljivo je, da ženske okužene z virusom HIV, ne dojijo, da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu fosamprenavirja na plodnost pri ljudeh.

Uporaba fosamprenavirja pri podganah ni imela večjega vpliva na plodnost ali sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu zdravila Telzir v kombinaciji z ritonavirjem na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene. Pri presojanju bolnikovih sposobnosti za vožnjo in upravljanje strojev je potrebno upoštevati profil neželenih reakcij zdravila Telzir (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Profil neželenih učinkov je bil pri odraslih podoben v vseh študijah: tako pri populaciji odraslih bolnikov, ki s protiretrovirusnimi zdravili še ni bila zdravljena (APV30002, ESS100732), kot pri populaciji, ki je že bila zdravljena z zaviralcem proteaz (odmerjanje dvakrat dnevno, APV30003). To je na osnovi podatkov o varnosti, ki so jih dobili od skupno 864 bolnikov, ki so bili izpostavljeni fosamprenavirju/ritonavirju v teh treh študijah.

Najpogostejši neželeni učinki (zabeleženi pri > 5 % zdravljenih odraslih) pri kombiniranem zdravljenju s fosamprenavirjem/ritonavirjem so bili učinki na prebavila (navzea, driska, bolečine v trebuhu in bruhanje) in glavobol. Večina neželenih učinkov, povezanih s kombiniranim zdravljenjem s fosamprenavirjem/ritonavirjem, je bila blagih do zmernih, pojavili so se zgodaj in so le redko omejili zdravljenje. Poročali so tudi o resnejših neželenih učinkih, npr. resni kožni izpuščaji in zvišanje jetrnih transaminaz (glejte odlomek Opis izbranih neželenih učinkov).

Prikaz povzetka neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki so navedeni v skladu z MedDRA klasifikacijo navajanja organskih sistemov in absolutne pogostnosti. Pogostnost je navedena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$), ali neznane pogostnosti.

Kategorije pogostnosti v nadaljevanju navedenih neželenih učinkov temeljijo na podatkih, pridobljenih v kliničnih preskušanjih in ob spremljanju zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet.

O večini neželenih učinkov, navedenih v nadaljevanju, so poročali v treh obsežnih kliničnih študijah pri odraslih, kjer so bili neželeni učinki vsaj zmerne intenzitete (stopnje 2 ali več), ki so se pojavili pri vsaj 1 % bolnikov, in so jih raziskovalci pripisali zdravilom, uporabljenim v študijah.

Organski sistem	Neželene reakcije	Pogostnost
<i>Bolezni živčevja</i>	glavobol, omotica, oralna parestezija	pogosti
<i>Bolezni prebavil</i>	driska neredna stolica, navzea, bruhanje, abdominalne bolečine	zelo pogosti pogosti
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	Stevens-Johnsonov sindrom angioedem eksantem (glejte besedilo v nadaljevanju "Eksantem/kožne reakcije")	redki občasni pogosti
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	utrujenost	pogosti
<i>Preiskave</i>	zvišanje holesterola v krvi zvišanje trigliceridov v krvi zvišanje alanin-aminotransferaze zvišanje aspartat-aminotransferaze zvišanje lipaze	zelo pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti

Opis izbranih neželenih učinkov

Eksantem/kožne reakcije: Med zdravljenjem se lahko pojavijo eritematozne ali makulopapularne kožne erupcije s srbežem ali brez. Na splošno je prišlo do spontane resolucije eksantema, ne da bi bilo potrebno zdravljenje s fosamprenavirjem v kombinaciji z ritonavirjem opustiti.

Hudi ali smrtno nevarni primeri eksantema, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom so redki. V primeru hudega eksantema ali v primeru eksantema blage ali zmerne intenzitete, ki ga spremljajo sistemski simptomi ali simptomi s strani sluznic, je potrebno zdravljenje s fosamprenavirjem v kombinaciji z ritonavirjem trajno opustiti (glejte poglavje 4.4).

Odstopanja kliničnih biokemičnih parametrov: Odstopanja kliničnih biokemičnih parametrov (stopnje 3 ali 4), ki bi lahko bila vezana na zdravljenje s fosamprenavirjem v kombinaciji z ritonavirjem in o

katerih so poročali pri 1 % odraslih bolnikov ali več, vključujejo: zvišanje vrednosti ALT (*pogosto*), AST (*pogosto*), serumske lipaze (*pogosto*) in trigliceridov (*pogosto*).

Presnovni parametri: Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Rabdomioliza: V povezavi z zaviralci proteaz, natančneje v povezavi z nukleozidnimi analogi, so poročali o zvišanih vrednostih CPK, mialgiji, miozitisu in redkeje o rabdomiolizi.

Sindrom imunske reaktivacije: Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "*combination antiretroviral therapy*") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Opisan je bil tudi pojav avtoimunskih bolezni (npr. pojav Gravesove bolezni in avtoimunskega hepatitisa), toda opisani čas do začetka je bolj spremenljiv in ti dogodki se lahko pojavijo veliko mesecev po uvedbi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Osteonekroza: Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART. Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična/druge populacije

Otroci in mladostniki: Značilnosti neželenih učinkov pri otrocih in mladostnikih temeljijo na integriranih podatkih o varnosti iz dveh študij (APV29005 podatki 24. tedna in APV20003 podatki 168. tedna (končni podatki)). V teh dveh študijah je 158 bolnikov, starih od 2 do 18 let in okuženih s HIV-1, prejelo fosamprenavir z ritonavirjem in osnovno zdravljenje z nukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze (glejte poglavje 5.1 za informacije o shemah odmerjanja, uporabljenih za posamezno starostno skupino). 79 % bolnikov je bilo zdravljenju izpostavljenih več kot 48 tednov. V celoti so bile varnostne značilnosti pri teh 158 otrocih in mladostnikih podobne, kot so jih zabeležili v odrasli populaciji. Bruhanje je bilo pogostejše pri pediatričnih bolnikih. Z zdravili povezani neželeni učinki so bili pogostejši v študiji APV20003 (57 %), v kateri so bolniki prejeli fosamprenavir/ritonavir enkrat na dan, kot v študiji APV29005 (33 %), v kateri so fosamprenavir/ritonavir prejeli dvakrat na dan.

Analize 48-tedenskih podatkov študij APV29005 oziroma APV20002 niso pokazale novih varnostnih težav. V teh študijah je 54 preiskovancev, starih od 4 tedne do < 2 leti, prejelo kombinacijo fosamprenavir/ritonavir dvakrat na dan in osnovno zdravljenje z nukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze, 5 preiskovancev pa je prejelo le enkratni odmerek fosamprenavirja, z ritonavirjem ali brez njega.

Bolniki s hemofilijo: Opisani so primeri številnejših spontanih krvavitav pri bolnikih s hemofilijo, ki so prejeli protiretrovirusne zaviralce proteaz (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Antidot zdravila Telzir ni poznan. Ni znano, ali se lahko fosamprenavir odstrani s pomočjo peritonealne dialize ali hemodialize. V primeru prevelikega odmerka je potrebno bolnika nadzirati glede znakov toksičnosti (glejte poglavje 4.8) in po potrebi zagotoviti običajno podporno terapijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, Zaviralci proteaz;
Oznaka ATC: J05AE07

Mehanizem delovanja

Protivirusna aktivnost fosamprenavirja, opažena *in vitro*, je posledica prisotnosti amprenavirja v sledih. Amprenavir je kompetitivni zaviralec proteaze virusa HIV-1. Amprenavir se veže na aktivno mesto proteaze virusa HIV-1 in tako prepreči nastajanje virusnih gag in gag-pol poliproteinskih predhodnikov, kar ima za posledico tvorbo nezrelih in nekužnih virusnih delcev.

Pri uporabi fosamprenavirja v odmerku 700 mg dvakrat na dan skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg dvakrat na dan se pojavijo plazemske koncentracije amprenavirja (podatki iz študije APV30003 pri bolnikih, ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili), katerih na proteine prilagojena vrednost srednjega razmerja C_{min}/IC_{50} znaša 21,7 (razpon 1,19-240), na proteine prilagojena vrednost srednjega razmerja C_{min}/IC_{95} pa 3,21 (razpon 0,26-30,0).

Protivirusna aktivnost *in vitro*

Protivirusna aktivnost amprenavirja proti HIV-1 IIIB *in vitro* je bila vrednotena na akutno in kronično okuženih limfoblastnih celičnih linijah (MT-4, CEM-CCRF, H9) in na limfocitih iz periferne krvi. Pri akutno okuženih celicah se je 50 % inhibitorna koncentracija (IC_{50}) amprenavirja gibala med 0,012 in 0,08 μ M, pri kronično okuženih celicah pa je bila 0,41 μ M; (1 μ M = 0,50 μ g/ml). Povezava med protivi-HIV-1 aktivnostjo amprenavirja *in vitro* in inhibicijo replikacije HIV-1 pri človeku ni bila določena.

Rezistenca

In vivo

a) Bolniki, ki se še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili ali z zaviralci proteaz

V razvojnem programu uporabe amprenavirja/fosamprenavirja s sočasno uporabo ritonavirja ali brez so bili ovrednoteni različni režimi zdravljenja. Analize primerov virusnega neodziva v teh režimih so pokazale štiri glavne mehanizme odpornosti: V32I+I47V, I50V, I54L/M in I84V. Dodatne mutacije, ki so jih opazili in lahko pripomorejo k odpornosti, so: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V in I93L.

Pri odraslih bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili, so se pri zdravljenju s trenutno priporočenimi odmerki fosamprenavirja/ritonavirja opisane mutacije pojavile redko, podobno kot pri drugih režimih zdravljenja z zaviralci proteaz z okrepitevijo z ritonavirjem. V študiji ESS100732 se je pri zdravljenju s fosamprenavirjem 700 mg/ritonavirjem 100 mg dvakrat na dan v 48. tednu virusni neodziv pojavil pri 16 od 434 bolnikov, ki se predhodno še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili, pri čemer so določili genotip 14 izolatov. Rezistenčna mutacija proteaze je bila prisotna pri 3 od 14 izolatov. Pri vsakem od 3 izolatov so poročali o eni rezistenčni mutaciji: K20K/R, I54I/L ali I93I/L.

Med 81 pediatričnimi bolniki, ki se še niso zdravili z zaviralci proteaz in so bili zdravljeni s kombinacijo fosamprenavir/ritonavir, se je pri 15 pojavil v protokolu opredeljen virusni neodziv do 48. tedna v APV29005 in do 108. tedna v APV20003. Med zdravljenjem nastale pomembne ali z APV-povezane proteazne mutacije so opazili pri virusih, izoliranih od 2 bolnikov. Vzorci odpornosti so bili podobni kot pri odraslih.

b) Bolniki, ki so se predhodno že zdravili z zaviralci proteaz

Amprenavir

V študijah odraslih bolnikov, ki so že bili zdravljeni z zaviralci proteaz, PRO30017 (amprenavir 600 mg / ritonavir 100 mg dvakrat na dan in podštudijah A in B, v katere je bilo vključenih 80 oziroma 37 bolnikov), so se pri bolnikih z virusnim neodzivom pojavile naslednje mutacije: L10F/I/V, V11I, I13V, K20R, V32I, L33F, E34Q, M36I, M46I/L, I47V, G48V, I50V, I54L/M/T/V, Q58E, D60E, I62V, A71V, V77I, V82A/I, I84V, I85V, L90M in I93L/M.

Fosamprenavir

V študiji pri odraslih bolnikih, ki so se predhodno že zdravili z zaviralci proteaz, APV30003 in njenem podaljšku APV30005 (fosamprenavir 700 mg / ritonavir 100 mg dvakrat na dan: n = 107), so se pri bolnikih z virusnim neodzivom med 96 tedni zdravljenja pojavile naslednje mutacije: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V in L90M.

V pediatričnih študijah APV20003 in APV29005 je 77 bolnikov, predhodno že zdravljenih z zaviralci proteaz, prejemalo sheme na podlagi kombinacije fosamprenavir/ritonavir; pri 43 bolnikih je prišlo do virusnega neodziva po merilih, opredeljenih v študiji, do 48. tedna v APV29005 in do 108. tedna v APV20003. Med zdravljenjem nastale pomembne ali z APV- povezane proteazne mutacije so opazili pri virusih, izoliranih od 1 bolnika v APV29005 in od 6 bolnikov v APV20003. Profili mutacij so bili podobni tistim pri odraslih bolnikih, ki so se predhodno že zdravili z zaviralci proteaz in so se zdravili s fosamprenavirjem/ritonavirjem.

Protivirusna aktivnost glede na genotipsko/fenotipsko rezistenco

Genotipsko testiranje rezistence

Za ocenjevanje delovanja amprenavirja / ritonavirja ali fosamprenavirja / ritonavirja pri osebah z izolati, odpornimi na zaviralce proteaz, se lahko uporabijo genotipski interpretacijski sistemi. Trenutni (julij 2006) ANRS AC-11 algoritem za fosamprenavir / ritonavir opredeljuje rezistenco kot prisotnost mutacij V32I+I47A/V ali I50V ali vsaj štirih mutacij izmed: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V in L90M ter je povezan tako s povečano fenotipsko odpornostjo na fosamprenavir z ritonavirjem kot tudi z zmanjšano verjetnostjo virusnega odziva (rezistence). Izsledki o pomenu določenih mutacij ali mutacijskih vzorcev so predmet dopolnjevanja z dodatnimi podatki, zato priporočamo, da pri analiziranju rezultatov rezistenčnih testov vedno upoštevate najnovejše interpretacijske sisteme.

Fenotipsko testiranje rezistence

Za ocenjevanje delovanja amprenavirja /ritonavirja ali fosamprenavirja /ritonavirja pri bolnikih z izolati, odpornimi na zaviralce proteaz, se lahko uporabijo klinično ovrednoteni fenotipski interpretacijski sistemi v kombinaciji z genotipskimi podatki. Podjetja, ki razvijajo diagnostične teste za odkrivanje rezistence, so objavila klinične fenotipske mejne vrednosti za FPV/RTV, ki se jih lahko uporabi pri interpretaciji rezultatov testiranja rezistence.

Klinične izkušnje

Klinične izkušnje z uporabo fosamprenavirja skupaj z ritonavirjem v glavnem temeljijo na dveh odprtih študijah, ena pri bolnikih, ki predhodno še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili (študija ESS100732) in ena pri bolnikih, ki so predhodno že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili (študija APV30003). Obe študiji sta primerjali kombinacijo fosamprenavir/ritonavir s kombinacijo lopinavir/ritonavir.

Odrasli bolniki, ki s protiretrovirusnimi zdravili predhodno še niso bili zdravljeni

Pri randomizirani, odprti študiji (ESS100732-KLEAN), ki so jo izvedli pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili, je bila učinkovitost zdravljenja s fosamprenavirjem (700 mg) skupaj z nizkim odmerkom ritonavirja (100 mg) dvakrat na dan in kombinacijo abakavir/lamivudin (600 mg/300 mg) v fiksnem odmerku v obliki tablete enkrat na dan po 48 tednih primerljiva z učinkovitostjo zdravljenja s kombinacijo lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg) dvakrat na dan skupaj s kombinacijo abakavir/lamivudin (600 mg/300 mg enkrat na dan).

Na osnovi odstotka bolnikov, pri katerih je bila v 48. tednu dosežena plazemska vrednost HIV-1 RNA < 400 kopij/ml (primarni opazovani dogodek), je bilo dokazano, da je zdravljenje s fosamprenavirjem skupaj z ritonavirjem enakovredno zdravljenju s kombinacijo lopinavir/ritonavir. Analize časa do izgube virološkega odziva (TLOVR – »*Time to loss of virological response*«) pri vseh vključenih/izpostavljenih bolnikih (ITT(E) - »*intent to treat*«) kažejo, da je bila v skupini, ki je prejela fosamprenavir skupaj z ritonavirjem, vrednost < 400 kopij/ml dosežena pri 73 % bolnikov (315/434), v skupini, ki je prejela kombinacijo lopinavir/ritonavir, pa pri 71 % bolnikov (317/444); 95 % interval zaupanja [-4,84 %; 7,05 %].

Rezultati učinkovitosti po podskupinah so opisani v spodnji preglednici.

Preglednica 1: Rezultati učinkovitosti v 48. tednu pri študiji ESS100732 (bolniki, ki predhodno še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg 2x/dan (n= 434)	LPV/RTV 400 mg/100 mg 2x/dan (n=444)
ITT-E Populacija TLOVR analiza	Razmerje s HIV-1 RNA < 400 kopij/ml	
Vsi bolniki	72,5 %	71,4 %
Izhodiščna vrednost HIV-1 RNA < 100.000 kopij/ml	69,5 % (n=197)	69,4% (n=209)
Izhodiščna vrednost HIV-1 RNA ≥ 100.000 kopij/ml	75,1% (n=237)	73,2% (n=235)
	Razmerje s HIV-1 RNA < 50 kopij/ml	
Vsi bolniki	66%	65%
Izhodiščna vrednost HIV-1 RNA < 100.000 kopij/ml	67% (n=197)	64% (n=209)
Izhodiščna vrednost HIV-1 RNA ≥ 100.,000	65% (n=237)	66% (n=235)

kopij/ml		
	Srednja sprememba od izhodiščne vrednosti števila CD4 celic (celice/ μ l)	
ITT-E opazovana analiza	176 (n=323)	191 (n=336)

Po koncu 48-tedenskega obdobja zdravljenja so lahko preiskovanci na evropskih in kanadskih raziskovalnih mestih sodelovali v nadaljevanju študije do 144. tedna, pri čemer so ohranili shemo zdravljenja po prvotni randomizaciji. V nadaljevanje študije je bilo vključene le 22 % prvotne populacije študije KLEAN.

Rezultati učinkovitosti so opisani v spodnji preglednici.

Preglednica 2: Rezultati učinkovitosti v 96. in 144. tednu pri razširjeni študiji ESS100732 (bolniki, ki predhodno še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg 2x/dan (n= 105)	LPV/RTV 400 mg/100 mg 2x/dan (n=91)
ITT (razširjena) populacija TLOVR analiza	Razmerje s HIV-1 RNA < 400 kopij/ml	
96. teden	93%	87%
144. teden	83%	70%
	Razmerje s HIV-1 RNA < 50 kopij/ml	
96. teden	85%	75%
144. teden	73%	60%
ITT (razširjena) opazovana analiza	Srednja sprememba od izhodiščne vrednosti števila CD4 celic (celice/ μ l)	
96. teden	292 (n=100)	286 (n=84)
144. teden	300 (n=87)	335 (n=66)

Odrasli bolniki, ki so s protiretrovirusnimi zdravili predhodno že bili zdravljeni

V randomizirani odprti študiji (APV30003) pri z zaviralci proteaz predhodno že zdravljenih bolnikih, pri katerih je prišlo do virološkega neuspeha (z dvema PI ali manj), se je izkazalo, da kombinacija fosamprenavir z ritonavirjem (700 mg/100 mg dvakrat dnevno ali 1.400 mg/200 mg enkrat dnevno) ni manj učinkovita od kombinacije lopinavir/ritonavir, upošteva supresijo virusa z merjenjem povprečne površine pod krivuljo zmanjšane za izhodiščne vrednosti (AAUCMB) HIV-1 RNA v plazmi tekom 48 tednov (primarni opazovani dogodek). Rezultati so bili v korist skupine lopinavir/ritonavir, kot je prikazano v nadaljevanju.

Pri vseh bolnikih v tej študiji je bilo predhodno zdravljenje z zaviralcem proteaz neuspešno (definirano kot plazemska HIV-1 RNA, ki se po vsaj 12 zaporednih tednih zdravljenja ni nikoli zmanjšala pod 1.000 kopij/ml, ali kot začetna supresija HIV-1 RNA, kasneje pa ponovno povečanje števila kopij na ≥ 1.000 kopij/ml). Vendar pa je ob vstopu v študijo zdravljenje le pri 65 % bolnikov temeljilo na PI.

Populacijo, ki je bila vključena, so v glavnem predstavljali bolniki, ki so bili s protiretrovirusnimi zdravili predhodno zmerno zdravljeni. Bolniki, ki so prejeli fosamprenavir v kombinaciji z ritonavirjem dvakrat dnevno, so bili pred tem v povprečju 257 tednov izpostavljeni NRTI (79 % izmed njih ≥ 3 NRTI), bolniki, ki so prejeli lopinavir/ritonavir pa 210 tednov (64 % izmed njih ≥ 3 NRTI). Bolniki, ki so prejeli fosamprenavir v kombinaciji z ritonavirjem dvakrat dnevno, so bili pred tem v povprečju 149 tednov izpostavljeni zaviralcem proteaz (49 % jih je prejelo ≥ 2 PI), bolniki, ki so prejeli lopinavir/ritonavir, pa 130 tednov (40 % jih je prejelo ≥ 2 PI).

Srednje vrednosti AAUCMB (\log_{10} c/ml) v vključeni (izpostavljeni) populaciji (opazovana analiza) v 48 tednih (primarna končna točka) in drugi rezultati učinkovitosti po podskupini so predstavljeni v spodnjih preglednicah:

Preglednica 3: Rezultati učinkovitosti v 48. tednu pri študiji APV30003 ITT(E) populacija (bolniki, ki so se predhodno že zdravili z zaviralci proteaz)

	FPV/RTV 2x/dan (N=107)	LPV/RTV 2x/dan (N=103)
Opazovana analiza AAUCMB	Povprečni (n)	Povprečni (n)
Vsi bolniki	-1,53 (105)	-1,76 (103)
1.000 – 10.000 kopij/ml	-1,53 (41)	-1,43 (43)
>10.000 – 100.000 kopij/ml	-1,59 (45)	-1,81 (46)
>100.000 kopij/ml	-1,38 (19)	-2,61 (14)
FPV/RTV 2x/dan vs LPV/RTV 2x/dan	Povprečna sprememba AAUCMB (97,5% CI)	
Vsi bolniki	0,244 (-0,047; 0,536)	
1.000 – 10.000 kopij/ml	-0,104 (-0,550; 0,342)	
>10.000 – 100.000 kopij/ml	0,216 (-0,213; 0,664)	
>100.000 kopij/ml	1.232 (0.512, 1.952)	
Opazovana analiza AAUCMB	Povprečni (n)	Povprečni (n)
Vsi bolniki	-1,53 (105)	-1,76 (103)
Število CD4 celic <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 pri OBT¹	0	-1,42 (8)	-1,91 (4)
	1	-1,30 (35)	-1,59 (23)
	≥ 2	-1,68 (62)	-1,80 (76)
Vsi bolniki, RD=F analiza²		n (%)	n (%)
Bolniki (%) s plazemsko HIV-1 RNA <50 kopij/ml		49 (46%)	52 (50%)
Bolniki (%) s plazemsko HIV-1 RNA <400 kopij/ml		62 (58%)	63 (61%)
Bolniki s spremembo HIV-1 RNA v plazmi od izhodišča > 1 log₁₀		62 (58%)	71 (69%)
Sprememba od izhodiščne vrednosti v številu CD4 celic (cells/μl)		Povprečni (n)	Povprečni (n)
Vsi bolniki		81 (79)	91 (85)

Legenda: ¹GSS pri OBT: rezultat genotipske občutljivosti (GSS-Genotypic Sensitivity Score) pri optimiziranem osnovnem zdravljenju (OBT- Optimised Background). GSS je bil izračunan po smernicah ANRS 2007. ²RD = F: Analiza "povraten učinek ali prenehanje, kar je enako neuspehu" in je enakovredno TLOVR. FPV/RTV 2x/dan – fosamprenavir z ritonavirjem dvakrat na dan, LPV/RTV 2x/dan – lopinavir/ritonavir dvakrat na dan

Preglednica 4: 48. teden po rezultatu genotipske občutljivosti (GSS) pri OBT in izhodiščna odpornost proti FPV/RTV

	48. teden AAUCMB		
	(n)		
Rezultat genotipske občutljivosti pri OBT	Vsi	Občutljivi na FPV/RTV < 4 mutacije iz rezultata	Odporni proti FPV/RTV ≥ 4 mutacije iz rezultata
0	-1,42 (8)	-1,83 (4)	-1,01 (4)
1	-1,30 (35)	-1,42 (29)	-0,69 (6)
≥ 2	-1,68 (62)	-1,76 (56)	-0,89 (6)
Vsi bolniki	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)

Kot prikazuje zgornja preglednica, je imelo izhodiščno samo 16 bolnikov po rezultatu ANRS virus odporen proti FPV/RTV. Podatke o tem majhnem številu bolnikov je potrebno, pri nadaljni analizi po podskupinah GSS, interpretirati previdno.

Pri bolnikih, ki so predhodno že bili intenzivno zdravljeni, zaradi pomanjkanja podatkov uporabe fosamprenavirja v kombinaciji z ritonavirjem ne moremo priporočiti.

Otroci in mladostniki, starejši od 6 let

Uporaba fosamprenavirja v obliki tablet in peroralne suspenzije skupaj z ritonavirjem v kombinaciji z zdravljenjem z NRTI je bila v dveh študijah ovrednotena pri otrocih in mladostnikih, ki so so že bili oziroma še niso bili zdravljeni z zaviralci proteaz. Podatki o koristi v tej starostni skupini v glavnem temeljijo na študiji APV29005. APV29005 je odprta 48-tedenska študija, ki bo ovrednotila farmakokinetični profil, varnost in protivirusno učinkovitost fosamprenavirja skupaj z ritonavirjem, danim dvakrat na dan bolnikom, starim od 2 do 18 let, ki so že bili zdravljeni z zaviralci HIV-1 proteaze in takšnim, ki z njimi še niso bili zdravljeni. Rezultati po 48 tednih zdravljenja so navedeni v nadaljevanju.

V študijo APV29005 je bilo vključenih 30 bolnikov, starih od 6 do 11 let (večina je bila zdravljena s fosamprenavirjem/ritonavirjem v odmerku 18/3 mg/kg dvakrat na dan ali po odmerni shemi za odrasle) in 40 bolnikov v starosti od 12 do 18 let (večina je bila zdravljena po odmerni shemi za odrasle).

Preglednica 5: Izhodiščne lastnosti in rezultati učinkovitosti v 48. tednu pri študiji APV29005 ITT(E) populacija

	Bolniki starosti 6 do 11 (leta) N=30	Bolniki starosti 12 do 18 (leta) N=40
IZHODIŠČNE ZNAČILNOSTI		
Stanje zdravljenja s protiretrovirusnimi zdravili/zaviralci proteaz, n (%)		
Še nezdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili	2 (7)	14 (35)
Že zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, še nezdravljeni z zaviralci proteaz	8 (27)	12 (30)
Že zdravljeni z zaviralci proteaz	20 (67)	14 (35)
Mediano trajanje predhodne izpostavljenosti protiretrovirusnim zdravilom, tedni		
NRTI	386	409
Zaviralci proteaz	253	209
Mediana plazemska HIV-1 RNA log ₁₀ kopij/ml	4,6 (n=29)	4,7
> 100.000 kopij/ml, n (%)	9 (31)	13 (33)
Mediano število celic CD4/μl	470	250
Število celic CD4 < 350/μl, n (%)	10 (33)	27 (68)
Rezultati učinkovitosti		
Bolniki s plazemsko HIV-1 RNA < 400 kopij/ml, momentna analiza	16 (53%)	25 (63%)
Mediana sprememba števila celic CD4 od izhodišča (celic/μl), opazovana analiza	210 (n=21)	140 (n=35)

Te podatke podpira tudi podporna študija APV20003, vendar pa je bil v tej študiji uporabljen drugačen režim odmerjanja kot v študiji APV29005.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po peroralnem vnosu se fosamprenavir, še preden doseže sistemski obtok, hitro in skoraj popolnoma hidrolizira v amprenavir in anorganski fosfat. Do pretvorbe fosamprenavirja v amprenavir dozdeveno pride predvsem v epiteliju črevesja.

Farmakokinetične lastnosti amprenavirja po sočasnem dajanju zdravila Telzir skupaj z ritonavirjem so bile ovrednotene tako pri zdravih odraslih osebah kot pri z virusom HIV okuženih bolnikih. Med tema skupinama bistvene razlike niso bile odkrite.

Po dajanju zdravila Telzir na tešče, bodisi tablet bodisi peroralne suspenzije, so si vrednosti AUC_{∞} amprenavirja v plazmi enakovredne, v primerjavi z dajanjem zdravila Telzir v obliki tablet pa je po dajanju peroralne suspenzije C_{max} amprenavirja v plazmi za 14 % večja.

Absorpcija

Po dajanju enkratnega odmerka fosamprenavirja so bile največje plazemske koncentracije amprenavirja opažene približno 2 uri po prejemu odmerka. AUC vrednosti fosamprenavirja so bile na splošno manjše od 1 % amprenavirjevih vrednosti. Absolutna biološka uporabnost fosamprenavirja pri ljudeh ni bila ugotovljena.

Po večkratnem peroralnem dajanju enakovrednih odmerkov fosamprenavirja in amprenavirja so bile opažene primerljive AUC vrednosti amprenavirja, vendar pa so bile po dajanju fosamprenavirja C_{max} vrednosti manjše za približno 30 %, C_{min} vrednosti pa večje za približno 28 %.

V primerjavi z uporabo fosamprenavirja samega se pri uporabi ritonavirja skupaj s fosamprenavirjem plazemska AUC amprenavirja poveča za približno 2-krat, plazemska $C_{\tau,ss}$ pa za 4- do 6-krat.

Po večkratnem peroralnem dajanju fosamprenavirja v odmerku 700 mg skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg dvakrat dnevno se je amprenavir hitro absorbiral, pri čemer so se geometrične srednje (95 % interval zaupanja) najvišje plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja (C_{max}) 6,08 (5,38-6,86) $\mu\text{g/ml}$ pojavile približno po 1,5 (0,75-5,0) urah po dajanju (t_{max}). Srednja najnižja plazemska koncentracije amprenavirja v stanju dinamičnega ravnovesja (C_{min}) je bila 2,12 (1,77-2,54) $\mu\text{g/ml}$, $AUC_{0-\tau}$ pa 39,6 (34,5–45,3) $\text{h} \cdot \mu\text{g/ml}$.

Dajanje fosamprenavirja v obliki tablet po obroku (standardiziran obrok z veliko vsebnostjo maščob: 967 kcal, 67 g maščobe, 33 g beljakovin, 58 g ogljikovih hidratov) v primerjavi z dajanjem tablet na tešče ni spremenilo farmakokinetičnih lastnosti amprenavirja (C_{max} , T_{max} ali $AUC_{0-\infty}$). Tablete Telzir se lahko jemljejo ne glede na obroke hrane.

Dajanje amprenavirja skupaj s sokom grenivke ni bilo povezano s klinično pomembnimi spremembami farmakokinetičnih lastnosti amprenavirja v plazmi.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve amprenavirja po dajanju zdravila Telzir znaša približno 430 litrov (6 l/kg pri telesni masi 70 kg), kar nakazuje na obsežen volumen porazdelitve in zmožnost prostega prehajanja amprenavirja v tkiva izven sistemskega obtoka. Ta vrednost se pri sočasnem dajanju zdravila Telzir in ritonavirja zmanjša za približno 40 %, najverjetneje zaradi povečanja biološke uporabnosti amprenavirja.

V *in vitro* študijah je vezava amprenavirja na proteine približno 90 %. Amprenavir se veže na kisli glikoprotein alfa-1 (AAG) in albumin, vendar ima večjo afiniteto do AAG. Pokazalo se je, da se koncentracije AAG med protiretrovirusnim zdravljenjem zmanjšujejo. Ta sprememba zmanjša skupno plazemsko koncentracijo zdravilne učinkovine, pri čemer količina aktivnega nevezanega amprenavirja verjetno ostane nespremenjena.

Pri ljudeh je prehajanje amprenavirja v cerebrospinalno tekočino zanemarljivo. Dozdevno amprenavir prehaja v spermo, vendar pa so koncentracije v spermi manjše od plazemskih koncentracij.

Biotransformacija

Po peroralnem vnosu se med absorpcijo preko črevesnega epitela fosamprenavir hitro in skoraj popolno hidrolizira v amprenavir in anorganski fosfat. Amprenavir se primarno presnavlja v jetrih, manj kot 1 % se ga v nespremenjeni obliki izloči z urinom. Primarna presnovna pot poteka preko encima citokrom P450 3A4. Z inhibicijo CYP3A4 ritonavir zavira presnovo amprenavirja, kar vodi do večjih plazemskih koncentracij amprenavirja. Čeprav v manjšem obsegu kot ritonavir je tudi amprenavir zaviralec encima CYP3A4. Pri sočasni uporabi zdravil, ki so induktorji, zaviralci ali

substrati CYP3A4, in zdravila Telzir v kombinaciji z ritonavirjem je torej potrebna previdnost (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Izločanje

Razpolovni čas amprenavirja po peroralnem dajanju zdravila Telzir je 7,7 ur. Če se zdravilo Telzir daje v kombinaciji z ritonavirjem, se razpolovni čas amprenavirja poveča na 15–23 ur. Poglavitna pot izločanja amprenavirja poteka preko presnove v jetrih, pri čemer se ga v nespremenjeni obliki z urinom izloči manj kot 1 %, v blatu pa takšna oblika ni dokazljiva. Presnovki amprenavirja v urinu predstavljajo približno 14 % danega odmerka, v blatu pa približno 75 %.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrija

V klinični študiji o farmakokinetiki fosamprenavirja pri pediatričnih bolnikih, je 8 oseb, starih od 12 do 18 let, prejelo standardni odmerek fosamprenavirja za odrasle v obliki 700 mg tablet dvakrat na dan (z ritonavirjem 100 mg dvakrat na dan). V primerjavi s prejšnjo odraslo populacijo, ki je prejela fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg dvakrat na dan, so imeli od 12 do 18 let stari bolniki za 20 % nižje plazemske koncentracije APV ($AUC_{(0-24)}$), za 23 % nižjo C_{max} in 20 % nižje C_{min} vrednosti. Bolniki, stari od 6 do 11 let, ($n=9$), ki so prejeli fosamprenavir/ritonavir 18/3 mg/kg dvakrat na dan, so imeli za 26 % višje plazemske koncentracije APV ($AUC_{(0-24)}$), in podobne C_{max} in C_{min} vrednosti, kot odrasla populacija, ki je prejela fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg dvakrat na dan.

APV20002 je 48 tednov trajajoča odprta študija faze II, zasnovana za ovrednotenje farmakokinetike, varnosti, prenašanja in protivirusne aktivnosti fosamprenavirja z ritonavirjem ali brez pri pediatričnih bolnikih, starih 4 mesece do 2 leti. Primerjava s prejšnjo odraslo populacijo, ki je prejela fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg dvakrat na dan, je pokazala, da je v podskupini bolnikov, starih od 6 do 24 mesecev, ki je dobivala fosamprenavir/ritonavir v odmerku 45/7 mg/kg na dan, kljub približno 5-kratnemu porastu odmerkov fosamprenavirja in ritonavirja, preračunano na kg telesne mase, pri pediatričnih bolnikih plazemska koncentracija amprenavirja pod krivuljo $AUC(0-\tau)$ padla za približno 48 %, C_{max} je bila za 26 % nižja in C_t za 29 % nižja. Za zelo mlade otroke (mlajše od 2 let) priporočil za odmerjanje ni in zdravilo Telzir v kombinaciji z ritonavirjem za to populacijo ni primerno (glejte poglavje 4.2).

Starostniki

Farmakokinetične lastnosti fosamprenavirja v kombinaciji z ritonavirjem pri bolnikih, starejših od 65 let, niso bile raziskane.

Okvara ledvic

Bolnikov z okvaro ledvic niso posebej preučevali. Z urinom se v nespremenjeni obliki izloči manj kot 1 % terapevtskega odmerka amprenavirja. Ledvični očistek ritonavirja je prav tako zanemarljiv; torej je vpliv okvare ledvic na izločanje amprenavirja in ritonavirja minimalen.

Jetrna okvara

Pri človeku fosamprenavir preide v amprenavir. Glavna pot izločanja amprenavirja in ritonavirja je jetrna presnova.

Pri z virusom HIV-1 okuženih odraslih osebah z blago, zmerno ali hudo jetrno okvaro je bila izvedena 14-dnevna študija s ponavljajočimi se odmerki, ki je ovrednotila plazemsko farmakokinetiko amprenavirja pri uporabi fosamprenavirja v kombinaciji z ritonavirjem v primerjavi s primerljivimi kontrolnimi osebami z normalnim delovanjem jeter.

Pri osebah z blago jetrno okvaro (ocena po Child-Pugh-u 5-6) so bile pri režimu odmerjanja fosamprenavir v odmerku 700 mg dvakrat na dan v kombinaciji z ritonavirjem v odmerku 100 mg enkrat na dan (manjša pogostnost odmerjanja ritonavirja) plazemske vrednosti C_{max} in $AUC_{(0-12)}$ amprenavirja nekoliko višje, in sicer C_{max} za 17 %, $AUC_{(0-12)}$ pa za 22 %. Vrednosti C12 skupnega amprenavirja v plazmi so bile podobne, vrednosti C12 nevezanega amprenavirja v plazmi pa približno za 117 % višje kot pri osebah z normalnim delovanjem jeter pri standardnem režimu odmerjanja fosamprenavir / ritonavir 700 mg/100 mg dvakrat na dan.

Pri osebah z zmerno jetrno okvaro (ocena po Child-Pugh-u 7-9) se predvideva, da bo nižji odmerek fosamprenavirja 450 mg dvakrat na dan v kombinaciji z manjšo pogostnostjo odmerjanja ritonavirja v odmerku 100 mg enkrat na dan zagotovil podobne plazemske vrednosti C_{max} in $AUC_{(0-12)}$ amprenavirja, vendar pa približno 35 % nižje vrednosti C12 skupnega amprenavirja v plazmi in približno 88 % višje vrednosti C12 nevezanega amprenavirja v plazmi kot pri osebah z normalnim delovanjem jeter pri standardnem režimu odmerjanja fosamprenavirja v kombinaciji z ritonavirjem 700 mg/100 mg dvakrat na dan. Predvidene izpostavljenosti temeljijo na ekstrapolaciji iz podatkov, ugotovljenih po uporabi fosamprenavirja 300 mg dvakrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan pri preiskovancih z zmerno okvaro jeter.

Z manjšim odmerkom fosamprenavirja 300 mg dvakrat na dan in manj pogosto uporabo ritonavirja 100 mg enkrat na dan je bila pri osebah s hudo okvaro jeter (ocena po Child-Pughu 10-13) dosežena 19 % manjša C_{max} amprenavirja v plazmi, 23 % manjša $AUC_{(0-12)}$ in 38 % manjša C12, a podobna C12 nevezanega plazemskega amprenavirja kot pri osebah z normalnim delovanjem jeter, ki so dobile standardno shemo fosamprenavirja z ritonavirjem 700 mg/100 mg dvakrat na dan. Kljub manj pogosti uporabi ritonavirja so imele osebe s hudo okvaro jeter 64 % večjo C_{max} ritonavirja, 40 % večjo $AUC_{(0-24)}$ ritonavirja in 38 % večjo C12 ritonavirja kot osebe z normalnim delovanjem jeter, ki so dobile standardno shemo fosamprenavirja z ritonavirjem 700 mg/100 mg dvakrat na dan.

Osebe z blago, zmerno ali hudo jetrno okvaro so fosamprenavir v kombinaciji z ritonavirjem običajno dobro prenašale. Pri tem režimu odmerjanja sta bila profila neželenih učinkov in kliničnih laboratorijskih vrednosti podobna kot pri predhodnih študijah, izvedenih pri z virusom HIV-1 okuženih osebah z normalnim delovanjem jeter.

Nosečnost

Farmakokinetiko amprenavirja (APV) so raziskovali pri nosečnicah, ki so prejemale kombinacijo FPV/RTV 700/100 mg dvakrat na dan v drugem ($n = 6$) ali tretjem ($n = 9$) trimesečju in po porodu. Izpostavljenost APV je bila med nosečnostjo za 25 do 35 % manjša. Geometrična sredina (95 % IZ) in vrednost C_{tau} APV sta bili v drugem trimesečju 1,31 $\mu\text{g/ml}$ (0,97; 1,77), v tretjem trimesečju 1,34 $\mu\text{g/ml}$ (0,95; 1,89) in po porodu 2,03 $\mu\text{g/ml}$ (1,46; 2,83) ter znotraj razpona vrednosti, ugotovljenega pri nenosečih ženskah, ki so prejemale enak režim s FPV/RTV.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost je bila podobna toksičnosti amprenavirja in se je pojavila pri plazemski izpostavljenosti, ki je bila nižja od tiste pri človeku po zdravljenju s priporočenimi odmerki fosamprenavirja v kombinaciji z ritonavirjem.

Študije toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih na odraslih podganah in psih so pokazale, da fosamprenavir povzroča prebavne motnje (slinjenje, bruhanje in mehkejšo do tekoče blato) in spremembe na jetrih (večja teža jeter, povečana serumska aktivnost jetrnih encimov in mikroskopske spremembe vključno z nekrozo hepatocitov). V primerjavi z zdravljenjem odraslih živali zdravljenje mladih živali ni povečalo toksičnosti, toda podatki nakazujejo, da je odgovor na zdravlilo postopen in v skladu z odmerkom.

Študije vplivov fosamprenavirja na sposobnost razmnoževanja podgan so pokazale, da plodnost samcev ni bila prizadeta. Pri samicah so pri velikem odmerku ugotovili zmanjšanje teže gravidne maternice (od 0 do 16 %), verjetno zaradi zmanjšanja števila rumenih telesc v jajčnikih in ugnezenj..

Pri brejih podganah in kunčjih samicah ni bil opažen pomembnejši vpliv na embriofetalni razvoj, število abortusov pa je bilo večje. Sistemska izpostavljenost kuncev po največjem odmerku je bila enaka le 0,3-kratni izpostavljenosti pri človeku po največjem kliničnem odmerku in tako škodljiv vpliv fosamprenavirja na razvoj ni bil podrobno preučen. Pri podganah, ko so bile pre- in postnatalno izpostavljene fosamprenavirju, so mladiči kazali okrnjen fizični in funkcionalni razvoj in zaostajanje v rasti. Mladiči, ki so preživel, so bili manjši. Po doseženi spolni starosti je bilo pri takšnih mladičih ugotovljeno manjše število implantacijskih mest in podaljšanje obdobja gestacije.

V običajnih *in vitro* in *in vivo* testih fosamprenavir ni kazal mutagenega ali genotoksičnega delovanja. Pri dolgotrajnih študijah kancerogenosti fosamprenavirja na miših in podganah so pri miših pri izpostavljenosti, ki je ustrezala 0,1- do 0,3-kratni izpostavljenosti pri človeku pri uporabi fosamprenavirja v odmerku 700 mg in ritonavirja v odmerku 100 mg dvakrat na dan, opazili večjo pojavnost hepatocelularnih adenomov in hepatocelularnih karcinomov, pri podganah pa pri izpostavljenosti, ki je ustrezala 0,3- do 0,6-kratni izpostavljenosti pri človeku pri uporabi fosamprenavirja v odmerku 700 mg in ritonavirja v odmerku 100 mg dvakrat na dan, večjo pojavnost hepatocelularnih adenomov in folikularnih adenomov ščitnice. Pomen sprememb na jetrnih celicah pri glodalcih za človeka ni pojasnjen, vendar pa med kliničnimi preskušnji ali med uporabo zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet ni bilo znakov, ki bi kazali, da imajo te ugotovitve klinični pomen. Pri študijah s ponavljajočimi se odmerki fosamprenavirja pri podganah so ugotovili učinke, ki so bili v skladu z indukcijo jetrnih encimov, kar pri podganah povzroča nagnjenost k pojavu ščitničnih tumorjev. Kaže, da je potencial za pojav ščitničnih tumorjev vrstno specifičen. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan. Le pri podganah so pri samcih pri izpostavljenosti, ki je ustrezala 0,5-kratni izpostavljenosti pri človeku, ugotovili večjo pojavnost hiperplazije intersticijskih celic, pri samicah pa pri izpostavljenosti, ki je ustrezala 1,1-kratni izpostavljenosti pri človeku, večjo pojavnost adenokarcinomov na maternični sluznici. Pojavnost sprememb na maternični sluznici je bila nekoliko večja kot pri sočasnih kontrolah, vendar pa znotraj osnovnih meja za samice podgan. Pomen adenokarcinomov na maternični sluznici za človeka ni pojasnjen, vendar pa med kliničnimi preskušnji ali med uporabo zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet ni bilo znakov, ki bi kazali, da imajo te ugotovitve klinični pomen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
povidon K30
magnezijev stearat
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Filmska obloga tablete:

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
triacetin
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje ni posebnih navodil.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno polipropilensko zaporko, ki vsebujejo 60 tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/04/282/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12. julij 2004
Datum zadnjega podaljšanja: 15. maj 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

Telzir 50 mg/ml peroralna suspenzija

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml peroralne suspenzije vsebuje 50 mg fosamprenavirja v obliki kalcijeve soli fosamprenavirja (ustreza približno 43 mg amprenavirja).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna suspenzija

Suspenzija je bele do sivo bele barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Telzir je v kombinaciji z nizkim odmerkom ritonavirja in v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje odraslih, mladostnikov in otrok, starih 6 let in več, ki so okuženi z virusom humane imunske pomanjkljivosti tipa 1 (HIV-1).

Pri odraslih bolnikih, ki so bili predhodno zmerno zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili ni bilo dokazano, da bi bilo zdravilo Telzir v kombinaciji z nizkim odmerkom ritonavirja tako učinkovito kot kombinacija lopinavir/ritonavir. Primerjalnih študij, ki bi vključevale otroke ali mladostnike, niso izvedli.

Pri predhodno intenzivno zdravljenih bolnikih uporaba zdravila Telzir v kombinaciji z nizkim odmerkom ritonavirja ni bila zadostno raziskana.

Pri bolnikih, ki so predhodno že bili zdravljeni z zaviralcem proteaz (PI), mora izbira zdravila Telzir temeljiti na individualnem testiranju virusne rezistence in podatkih predhodnega zdravljenja bolnikov (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Telzir se sme dajati le skupaj z nizkim odmerkom ritonavirja, ki stopnjuje farmakokinetične lastnosti amprenavirja, in v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Preden se uvede zdravljenje z zdravilom Telzir, je potrebno preveriti povzetek glavnih značilnosti zdravila za ritonavir.

Zdravljenje mora uvesti zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju okužbe z virusom HIV.

Fosamprenavir je predzdravilo amprenavirja in se ne sme dajati sočasno z drugimi zdravili, ki vsebujejo amprenavir.

Vsem bolnikom je potrebno poudariti pomembnost natančnega upoštevanja predpisanega načina odmerjanja zdravila.

V primeru prekoračitve spodaj navedenih priporočenih odmerkov zdravila Telzir v kombinaciji z ritonavirjem je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Telzir suspenzija se uporablja peroralno.

Pred odvzemom prvega odmerka iz plastenke, je le to potrebno dobro pretresati 20 sekund, pred nadaljnji uporabi pa 5 sekund.

Zdravilo Telzir je na voljo tudi v obliki 700 mg filmsko obloženih tablet.

Odrasli

Odrasli **morajo** peroralno suspenzijo vzeti **brez hrane** in na prazen želodec.

Priporočila za odmerjanje pri odraslih so prikazana v spodnji preglednici.

Pediatrični bolniki (od 6. leta starosti)

Pediatrični bolniki **morajo** peroralno suspenzijo vzeti **s hrano** za izboljšanje okusa in boljše sodelovanje (glejte poglavje 5.2).

Zdravilo Telzir peroralna suspenzija predstavlja priporočeno možnost za najbolj natančno odmerjanje pri otrocih glede na njihovo telesno maso.

Priporočila za odmerjanje pri pediatričnih bolnikih so prikazana v spodnji preglednici.

Za otroke, ki tehtajo manj kakor 25 kg, ni mogoče dati priporočil za odmerjanje.

Otroci, mlajši od 6 let

Zdravilo Telzir v kombinaciji z ritonavirjem zaradi pomanjkljivih podatkov o farmakokinetiki, varnosti in in protivirusnemu odzivu ni priporočljiv za otroke, mlajše od 6 let (glejte poglavje 5.2).

Priporočila za odmerjanje zdravila Telzir z ritonavirjem

Starost	Telesna masa	Odmerek zdravila Telzir (DVAKRAT NA DAN)	Odmerek ritonavirja (DVAKRAT NA DAN)
Odrasli (≥18 let)		Tableta ali peroralna suspenzija 700 mg (1 tableta ali 14 ml suspenzije) Peroralno suspenzijo je treba vzeti brez hrane	Kapsula ali raztopina 100 mg
6-17 let	≥39 kg	Tableta ali peroralna suspenzija 700 mg (1 tableta ali 14 ml suspenzije) Peroralno suspenzijo je treba vzeti s hrano	Kapsula ali raztopina 100 mg
	33-38 kg	Peroralna suspenzija 18 mg/kg (0,36 ml/kg); največ 700 mg ali 14 ml Peroralno suspenzijo je treba vzeti s hrano	Kapsula ali raztopina 100 mg
	25-32 kg	Peroralna suspenzija 18 mg/kg (0,36 ml/kg) Peroralno suspenzijo je treba vzeti s hrano	Raztopina 3 mg/kg
	<25 kg	Za odmerjanje ni priporočil	
< 6 let		Ni priporočljivo	

Starostniki (starejši od 65 let)

Farmakokinetične lastnosti fosamprenavirja pri takšni populaciji bolnikov niso bile raziskane (glejte poglavje 5.2). Zato se tega zdravila ne priporoča pri tej skupini bolnikov.

Okvara ledvic

Smatra se, da pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni potrebno prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Jetrna okvara

Priporočeni odmerek za odrasle z blago jetrno okvaro (ocena po Child-Pugh-u: 5-6) je 700 mg fosamprenavirja dvakrat na dan v kombinaciji z ritonavirjem v odmerku 100 mg **enkrat** na dan.

Priporočeni odmerek za odrasle z zmerno jetrno okvaro (ocena po Child-Pugh-u: 7-9) je 450 mg fosamprenavirja (npr. 9 ml peroralne suspenzije Telzir) dvakrat na dan v kombinaciji z ritonavirjem v

odmerku 100 mg **enkrat** na dan. Ta prilagojeni odmerek ni bil ocenjen v klinični študiji, temveč je bil izpeljan na podlagi ekstrapolacije (glejte poglavje 5.2).

Pri odraslih s hudo jetrno okvaro (ocena po Child-Pugh-u: 10-15): fosamprenavir je potrebno uporabljati previdno in v manjšem odmerku 300 mg fosamprenavirja dvakrat na dan s 100 mg ritonavirjem **enkrat** na dan.

Gledano v celoti, so zaradi večje variabilnosti med bolniki, kljub takšni prilagoditvi odmerka za odrasle z jetrno okvaro, pri nekaterih bolnikih lahko dosežene višje ali nižje plazemske koncentracije amprenavirja in/ali ritonavirja od pričakovanih, v primerjavi z bolniki, ki imajo normalno jetrno funkcijo (glejte poglavje 5.2), zato je treba te bolnike skrbno nadzirati glede varnosti in virološkega odziva.

V tej skupini bolnikov **je treba** peroralno suspenzijo vzeti **brez** hrane in na prazen želodec.

Za odmerke pri otrocih in mladostnikih z okvaro jeter ni mogoče dati priporočil, ker študije v teh starostnih skupinah niso bile izvedene.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na fosamprenavir, amprenavir, ritonavir ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravilo Telzir se ne sme uporabljati sočasno z zdravili ozke terapevtske širine, ki so substrat za citokrom P450 3A4 (CYP3A4), npr. z alfuzosinom, amiodaronom, astemizolom, bepridilom, s cisapridom, z dihidroergotaminom, ergotaminom, pimozidom, s kvetiapiinom, kinidinom, terfenadinom, peroralno obliko midazolama (glede previdnostnih ukrepov ob parenteralni uporabi midazolama glejte poglavje 4.5), peroralno obliko triazolama, sildenafilom, ki se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (za uporabo sildenafilila pri bolnikih z erektilno disfunkcijo glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Sočasna uporaba antipsihotika lurazidona in fosamprenavirja/ritonavirja (FPV/RTV) je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba paritaprevirja in fosamprenavirja/ritonavirja (FPV/RTV) je kontraindicirana zaradi pričakovanega povečanja izpostavljenosti paritaprevirju in pomanjkanja kliničnih podatkov o oceni velikosti tega povečanja (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba zdravila Telzir in simvastatina ali lovastatina je kontraindicirana zaradi višjih plazemskih koncentracij lovastatina in simvastatina, ki lahko povečajo tveganje za miopatijo, vključno z rabdomiolizo (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo Telzir v kombinaciji z ritonavirjem se ne sme uporabljati sočasno z zdravili ozke terapevtske širine, ki so pri svoji presnovi zelo odvisni od CYP2D6, npr. s flekainidom in propafenonom (glejte poglavje 4.5).

Kombinacija rifampicina in zdravila Telzir skupaj z nizkim odmerkom ritonavirja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).

Pripravki rastlinskega izvora s šentjanževko (*Hypericum perforatum*) se zaradi nevarnosti znižanja plazemskih koncentracij in manjše klinične učinkovitosti amprenavirja ne smejo uporabljati sočasno z zdravilom Telzir (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolnike je potrebno opozoriti, da zdravljenje z zdravilom Telzir ali s katerim koli drugim trenutno razpoložljivim protiretrovirusnim zdravljenjem okužbe z virusom HIV ne ozdravi, zato so še vedno možne oportunistične okužbe in drugi zapleti, povezani z okužbo z virusom HIV.

Fosamprenavir vsebuje sulfonamidno skupino. Možnost za navzkrižno občutljivost med zdravili v sulfonamidni skupini in fosamprenavirjem ni poznana. Ključne študije z zdravilom Telzir pri bolnikih, ki so prejeli fosamprenavir skupaj z ritonavirjem, niso podale dokazov, da bi pri bolnikih z alergijo na sulfonamide v anamnezi obstajalo večje tveganje za eksantem, kot obstaja pri bolnikih brez omenjene alergije. Kljub temu pa je potrebno pri bolnikih z znano alergijo na sulfonamide zdravilo Telzir uporabljati previdno.

Zdravilo Telzir peroralna suspenzija vsebuje propilparahidroksibenzoat in metilparahidroksibenzoat. Ti dve pomožni snovi lahko pri posameznikih povzročita alergijsko reakcijo, ki je lahko odloženega tipa.

Sočasno dajanje zdravila Telzir v odmerku 700 mg dvakrat dnevno v kombinaciji z ritonavirjem v odmerkih višjih od 100 mg dvakrat dnevno ni bilo klinično ovrednoteno. Uporaba višjih odmerkov ritonavirja lahko spremeni varnostni profil kombinacije in zato ni priporočljiva.

Jetrna bolezen

Pri odraslih z blago, zmerno ali hudo jetrno okvaro je treba zdravilo Telzir v kombinaciji z ritonavirjem uporabljati previdno in odmerka zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem, obstaja veliko tveganje za pojav hudih in potencialno usodnih neželenih učinkov, povezanih z jetri. V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja hepatitisa B ali C je potrebno upoštevati ustrezne povzetke glavnih značilnosti zdravil o vseh uporabljenih zdravilih.

Med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem so se pri bolnikih z že obstoječo jetrno disfunkcijo, vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom, pogosteje pojavljale nepravilnosti v jetrnem delovanju in jih je bilo potrebno nadzirati po splošno uveljavljenih načelih. Če se pri takšnih bolnikih pojavijo znaki poslabšanja jetrne bolezni, je potrebno razmisliti o začasni prekinitvi ali dokončni ukinitvi zdravljenja.

Interakcije z zdravili

Zdravila Telzir ni priporočljivo uporabljati sočasno s halofantrinom ali z lidokainom (sistemskim).

Zaviralci PDE5, ki se uporabljajo za zdravljenje erektilne disfunkcije: Zdravila Telzir ni priporočljivo uporabljati sočasno z zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5) (npr. s sildenafilom, tadalafilom, z vardenafilom) (glejte poglavje 4.5).

Pričakovati je, da sočasna uporaba zdravila Telzir z majhnimi odmerki ritonavirja in teh zdravil bistveno poveča njihovo koncentracijo in lahko povzroči z zaviralci PDE5 povezane neželene učinke, npr. hipotenzijo, motnje vida in priapizem (glejte poglavje 4.5). Upoštevajte, da je sočasna uporaba zdravila Telzir z majhnimi odmerki ritonavirja hkrati s sildenafilom, ki se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije, kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pri sočasnem dajanju rifabutina ter zdravila Telzir v kombinaciji z ritonavirjem je priporočljivo, da se odmerek rifabutina zmanjša vsaj za 75 %. Odmerek pa bo morda potrebno še dodatno zmanjšati (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasni uporabi fosamprenavirja, ritonavirja in peroralnih kontraceptivov obstaja večje tveganje za povišanje jetrnih transaminaz in spremembo vrednosti hormonov, zato je pri ženskah v rodni dobi priporočljiva uporaba alternativnih nehormonskih kontracepcijskih metod (glejte poglavje 4.5).

Podatki o sočasni uporabi fosamprenavirja in ritonavirja ter estrogenov in/ali progestogenov v sklopu hormonskega nadomestnega zdravljenja niso na voljo. Učinkovitost in varnost tovrstnih zdravljenj sočasno s fosamprenavirjem in ritonavirjem ni bila dokazana.

Antiepileptike (karbamazepin, fenobarbital) je potrebno uporabljati previdno. Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo omenjena zdravila, je zaradi manjših plazemskih koncentracij amprenavirja, učinkovitost zdravila Telzir lahko manjša (glejte poglavje 4.5).

Če se zdravila za zaviranje imunske odzivnosti (ciklosporin, takrolimus, rapamicin) dajejo sočasno z zdravilom Telzir, je priporočljivo nadzirati njihove terapevtske koncentracije (glejte poglavje 4.5).

Če se triciklični antidepresivi (npr. dezipramin in nortriptilin) dajejo sočasno z zdravilom Telzir, je priporočljivo nadzirati njihove terapevtske koncentracije (glejte poglavje 4.5).

Če se varfarin ali drugi peroralni antitrombotiki dajejo sočasno z zdravilom Telzir, je priporočljivo poostreno nadzirati INR (internacionalno normalizirano razmerje) (glejte poglavje 4.5).

Sočasne uporabe zdravila Telzir v kombinaciji z ritonavirjem in flutikazonom ali drugimi glukokortikoidi, ki se presnavljajo s CYP3A4, ne priporočamo, razen v primerih, ko možne koristi zdravljenja prevladajo nad tveganjem za pojav sistemskih kortikosteroidnih učinkov, vključno s Cushingovim sindromom in z zaviralnim vplivom na nadledvično žlezo (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba fosamprenavirja/ritonavirja z drugimi antineoplastičnimi učinkovinami, ki se presnavljajo z encimom CYP3A (npr. dasatinib, nilotinib, ibrutinib, vinblastin in everolimus) lahko poveča koncentracije teh zdravil, kar potencialno poveča tveganje za neželene učinke, ki so ponavadi povezani s temi zdravili. Prosimo glejte relevantne informacije o zdravilih za ta zdravila (glejte poglavje 4.5).

Protivirusna zdravila proti virusu hepatitisa C (HCV) z neposrednim delovanjem: Če so sočasno s fosamprenavirjem/ritonavirjem uporabljena protivirusna zdravila proti virusu hepatitisa C z neposrednim delovanjem (DAA - direct-acting antivirals), ki se presnavljajo s CYP3A4 ali so induktorji/zaviralci CYP3A4, se zaradi zavrtja ali indukcije encimske aktivnosti CYP3A4 pričakuje spremenjena koncentracija zdravil v plazmi (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Eksantem/kožne reakcije

Večina bolnikov z blagim ali zmernim kožnim izpuščajem lahko nadaljuje zdravljenje z zdravilom Telzir. Ustrezen antihistaminik (npr. cetirizinijev diklorid) lahko omili srbež in pospeši resolucijo izpuščaja. O hudih in smrtno nevarnih kožnih reakcijah, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, so poročali pri manj kot 1% bolnikov, ki so bili vključeni v klinični razvojni program. V primeru hudega eksantema ali v primeru eksantema zmerne intenzitete, ki ga spremljajo sistemski simptomi ali simptomi s strani sluznic, je potrebno uporabo zdravila Telzir trajno ukiniti (glejte poglavje 4.8).

Hemofiliki

Pri bolnikih s hemofilijo tipa A in B, ki so se zdravili z zaviralci proteaz (PI), so poročali o pogostnejših krvavitvah, vključno s spontanimi kožnimi hematomi in hemartrozami. Nekateri bolniki so morali dobivati dodaten faktor VIII. V več kot polovici poročanih primerov zdravljenje z zaviralci proteaz ni bilo prekinjeno ali pa se je po prekinitvi nadaljevalo. Mehanizem delovanja ni bil pojasnjen, kljub temu pa se domneva o vzročni povezavi. Hemofilike je tako potrebno opozoriti na možnost pogostnejših krvavitev.

Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim

zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "combination antiretroviral therapy") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis carinii* povzročena pljučnica. Kakršnekoli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno. V okviru imunske reaktivacije je bil opisan tudi pojav avtoimunskih bolezni (npr. pojav Gravesove bolezni in avtoimunskega hepatitisa), toda opisani čas do začetka je bolj spremenljiv in se lahko pojavi veliko mesecev po uvedbi zdravljenja.

Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART ali obojim. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Če se fosamprenavir in ritonavir dajeta sočasno, lahko prevlada presnovni interakcijski profil ritonavirja, saj je ritonavir močnejši zaviralec CYP3A4. Pred pričetkom zdravljenja z zdravilom Telzir v kombinaciji z ritonavirjem je tako potrebno natančno preveriti podatke o predpisovanju ritonavirja. Ritonavir tudi zavira CYP2D6, vendar v manjšem obsegu kot CYP3A4. Ritonavir inducira CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 in glukuronozil transferazo.

Oba, tako amprenavir, ki je aktivni presnovek fosamprenavirja, kot ritonavir, se primarno presnavljata v jetih s CYP3A4. Tako lahko zdravila, ki bodisi z njima delijo to presnovno pot bodisi spremenijo aktivnost CYP3A4, spremenijo farmakokinetične lastnosti amprenavirja in ritonavirja. Podobno lahko tudi dajanje fosamprenavirja v kombinaciji z ritonavirjem spremeni farmakokinetične lastnosti drugih učinkovin, ki si delijo to presnovno pot.

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Če ni drugače navedeno, so bile navedene študije izvedene s priporočenimi odmerki fosamprenavirja/ritonavirja (700/100 mg dvakrat dnevno) in interakcije so bile ocenjene v stanju dinamičnega ravnovesja, kjer je bilo zdravilo aplicirano 10 do 21 dni.

Zdravila po terapevtski skupini	Interakcija Povprečna geometrična sprememba (%) (Možni mehanizem)	Priporočila o sočasni uporabi drugih zdravil
PROTIRETROVIRUSNA ZDRAVILA		
<i>Nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze:</i>		
efavirenz	Klinično signifikantne interakcije niso	Odmerkov ni potrebno

600 mg enkrat dnevno	opažene.	prilagajati.
nevirapin 200 mg dvakrat dnevno	Klinično signifikantne interakcije niso opažene.	Odmerkov ni potrebno prilagajati.
etravirin (Študija je bila izvedena pri 8 bolnikih)	amprenavir AUC ↑ 69% amprenavir C _{min} ↑ 77% amprenavir C _{max} ↑ 62% etravirin AUC ↔ ^a etravirin C _{min} ↔ ^a etravirin C _{max} ↔ ^a ^a Primerjava glede na zgodovino kontrol.	Morda bo potrebno zmanjšati odmerek zdravila Telzir (z uporabo peroralne suspenzije).
<i>Nukleozidni in nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze:</i>		
abakavir lamivudin zidovudin Študija izvedena z amprenavirjem. Ni FPV/RTV študij interakcij zdravil.	Klinično signifikantne interakcije niso pričakovane.	Odmerkov ni potrebno prilagajati.
didanozin žvečljive tablete Ni študij interakcij zdravil.	Klinično signifikantne interakcije niso pričakovane.	Odmerkov ni potrebno ločevati ali prilagajati. (glejte antacide).
didanozin gastrorezistentne kapsule Ni študij interakcij zdravil.	Klinično signifikantne interakcije niso pričakovane.	Odmerkov ni potrebno prilagajati.
dizoproksiltenofovirat 245 mg enkrat dnevno	Klinično signifikantne interakcije niso opažene.	Odmerkov ni potrebno prilagajati.
<i>Zaviralci proteaz:</i>		
Skladno s zadnjimi smernicami za zdravljenje, se sočasna terapija s zaviralci proteaz na splošno ne priporoča.		
lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg dvakrat dnevno	lopinavir: C _{max} ↑ 30% lopinavir: AUC ↑ 37% lopinavir: C _{min} ↑ 52% amprenavir: C _{max} ↓ 58% amprenavir: AUC ↓ 63% amprenavir: C _{min} ↓ 65% lopinavir: C _{max} ↔* lopinavir: AUC ↔*	Sočasna uporaba ni priporočena.

<p>lopinavir/ritonavir 533 mg/133 mg dvakrat dnevno</p> <p>(Telzir 1400 mg dvakrat dnevno)</p>	<p>lopinavir: $C_{min} \leftrightarrow^*$ * primerjava z lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg dvakrat dnevno</p> <p>amprenavir: $C_{max} \downarrow 13\%^*$ amprenavir: $AUC \downarrow 26\%^*$ amprenavir: $C_{min} \downarrow 42 \%^*$ * primerjava s fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg dvakrat dnevno</p> <p>(mešana indukcija/inhibicija CYP3A4 , indukcija Pgp)</p>	
<p>indinavir sakvinavir</p> <p>Ni študij interakcij zdravil.</p>		<p>Priporočil o odmerku zdravil ne moremo dati.</p>
<p>atazanavir</p> <p>300 mg enkrat dnevno</p>	<p>atazanavir: $C_{max} \downarrow 24\%^*$ atazanavir: $AUC \downarrow 22\%^*$ atazanavir: $C_{min} \leftrightarrow^*$ *primerjava z atazanavir/ritonavir 300 mg/ 100 mg enkrat dnevno</p> <p>amprenavir: $C_{max} \leftrightarrow$ amprenavir: $AUC \leftrightarrow$ amprenavir: $C_{min} \leftrightarrow$</p>	<p>Odmerkov ni potrebno prilagajati.</p>
<p><i>Zaviralci integraze</i></p>		

<p>raltegravir</p> <p>400 mg dvakrat dnevno</p>	<p><u>Na prazen želodec</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>Na poln želodec</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>Sočasna uporaba ni priporočena. Opazili so pomembno zmanjšanje izpostavljenosti in C_{min} tako za amprenavir kot za raltegravir; to lahko pri bolnikih (še posebno na poln želodec) povzroči virološko odpoved.</p>
<p>dolutegravir</p> <p>50 mg enkrat dnevno</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>Glede na razmerje med izpostavljenostjo in odzivom, opaženim v kliničnih podatkih, prilagoditev odmerka fosamprenavirja ali dolutegravirja ni potrebna. Če je ta kombinacija uporabljena pri bolnikih, ki so odporni proti zaviralcem integraze je potrebna previdnost in skrbno spremljanje.</p>
<p><i>Antagonisti CCR5 receptorjev</i></p>		
<p>maravirok</p> <p>300 mg dvakrat dnevno</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: $C_{12} \leftrightarrow 0,86$</p>	<p>Sočasna uporaba ni priporočljiva. Opaženo bistveno zmanjšanje C_{min} amprenavirja lahko pri bolnikih povzroči virološki neuspeh.</p>
<p><i>Zdravila proti virusu hepatitisisa C</i></p>		
<p>simeprevir daklatasvir</p>	<p>Ni raziskano. Rezultati študij z drugimi zaviralci proteaz HIV in simeprevirjem ali daklatasvirjem kažejo, da sočasna uporaba z fosamprenavirjem/ritonavirjem verjetno</p>	<p>Ni priporočljivo.</p>

	poveča izpostavljenost simeprevirju ali daklatasvirju v plazmi zaradi zavrtja encima CYP3A4.	
paritaprevir (formuliran z ritonavirjem in ombitasvirjem in sočasno uporabljen z dasabuvirjem)	Ni raziskano. Rezultati študij z drugimi zaviralci proteaz HIV in paritaprevirjem/ritonavirjem/ombitasvirjem +/- dasabuvirjem kažejo, da sočasna uporaba fosamprenavirja/ritonavirja s paritaprevirjem/ritonavirjem/ombitasvirjem +/- dasabuvirjem verjetno poveča izpostavljenost paritaprevirju v plazmi zaradi zavrtja encima CYP3A4 in večjega odmerka ritonavirja.	Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).
ANTIARITMIKI		
amiodaron bepridil kinidin flekainid propafenon	amiodaron: ↑ pričakovano bepridil: ↑ pričakovano kinidin: ↑ pričakovano (inhibicija CYP3A4 z FPV/RTV) flekainide: ↑ pričakovano propafenon: ↑ pričakovano (inhibicija CYP2D6 z RTV)	Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Možnost za resne in/ali življenjsko ogrožujoče reakcije kot npr. srčne aritmije.
ERGOT DERIVATI		
dihidroergotamin ergotamin ergonovin metilergonovin	dihidroergotamin: ↑ pričakovano ergonovin: ↑ pričakovano ergotamin: ↑ pričakovano metilergonovin: ↑ pričakovano (inhibicija CYP3A4 z FPV/RTV)	Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Možnost za resne in/ali življenjsko ogrožujoče reakcije, kot npr. akutna ergot toksičnost, ki se kaže kot periferni vazospazem in ishemijaekstremitet in ostalih tkiv.
ZDRAVILA ZA GASTROINTESTINALNO MOTILITETO		
cisaprid	cisaprid: ↑ pričakovano (inhibicija CYP3A4 z FPV/RTV)	Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Možnost za resne in/ali življenjsko ogrožujoče reakcije, kot npr. srčne aritmije.
ANTIISTAMINIKI (ANTAGONISTI HISTAMINSKIH RECEPTORJEV H1)		
astemizol terfenadin	astemizol: ↑ pričakovano terfenadin: ↑ pričakovano (inhibicija CYP3A4 z FPV/RTV)	Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Možnost za resne in/ali življenjsko ogrožujoče reakcije, kot npr. srčne aritmije.
NERVOLEPTIKI		

pimozid	pimozid: ↑ pričakovano (inhibicija CYP3A4 z FPV/RTV)	Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Možnost za resne in/ali življenjsko ogrožujoče reakcije, kot npr. srčne aritmije.
ANTIPSIHOTIKI		
kvetiapin	Zdravilo Telzir zavira CYP3A, zato je treba pričakovati zvišanje koncentracije kvetiapina.	Sočasna uporaba zdravila Telzir in kvetiapina je kontraindicirana, ker lahko poveča s kvetiapihom povezano toksičnost. Zvišana koncentracija kvetiapina v plazmi lahko povzroči komo.
lurazidon Ni FPV/RTV študij interakcij zdravil.	lurazidon: ↑ pričakovano (inhibicija CYP3A4)	Sočasna uporaba fosamprenavirja/ritonavirja z lurazidonom je kontraindicirana zaradi možnosti za resne in/ali življenjsko ogrožujoče reakcije, povezane z lurazidonom (glejte poglavje 4.3).
INFEKCIJE		
<i>Antibiotiki:</i>		
klaritromicin Študija izvedena z amprenavirjem. Ni FPV/RTV študij interakcij zdravil.	klaritromicin: zmerno ↑ pričakovano (inhibicija CYP3A4)	Uporabljati s previdnostjo
eritromicin Ni študij interakcij zdravil.	eritromicin: ↑ pričakovano (inhibicija CYP3A4 z FPV/RTV)	Uporabljati s previdnostjo
<i>Učinkovine za zdravljenje infekcij z mikobakterijami:</i>		
rifabutin 150 mg vsak drug dan	rifabutin: C_{max} ↓ 14%* rifabutin: $AUC_{(0-48)}$ ↔* 25-O-dezacetilrifabutin: C_{max} ↑ 6-krat* 25-O-dezacetilrifabutin: $AUC_{(0-48)}$ ↑ 11-krat* *primerjava z rifabutin 300 mg enkrat dnevno Izpostavljenost amprenavirju je bila nespremenjena v primerjavi s preteklimi podatki.	Povečanje 25-O-dezacetilrifabutina (aktivnega metabolita) lahko vodi do povečanih z rifabutinom povezanih stranskih učinkov, še posebno uvetitis. Priporočeno je 75 % zmanjšanje standardnega odmerka rifabutina (na 150 mg vsak drug dan).

odmerek) esomeprazol 20 mg enkrat dnevno	amprenavir AUC ↔ amprenavir C _{min} (C _{12h}) ↔ (povečanje želodčnega pH)	
ANTI-KONVULZIVI		
fenitoin 300 mg enkrat dnevno	fenitoin: C _{max} ↓ 20% fenitoin: AUC ↓ 22% fenitoin: C _{min} ↓ 29% (zmerna indukcija CYP3A4 z FPV/RTV) amprenavir: C _{max} ↔ amprenavir: AUC ↑ 20% amprenavir: C _{min} ↑ 19%	Priporočeno je, da se kontrolirajo plazemske koncentracije fenitoina in da se po potrebi odmerek fenitotina poveča.
fenobarbital karbamazepin Ni študij interakcij zdravil.	amprenavir: ↓ pričakovano (zmerna indukcija CYP3A4)	Uporabljati s previdnostjo (glejte poglavje 4.4).
lidokain (sistemska uporaba) Ni študij interakcij zdravil.	lidokain: ↑ pričakovano (inhibicija CYP3A4 z FPV/RTV)	Sočasna uporaba ni priporočena. Lahko povzroči resne stranske učinke (glejte poglavje 4.4).

halofantrin Ni študij interakcij zdravil.	halofantrin: ↑ pričakovano (inhibicija CYP3A4 z FPV/RTV)	Sočasna uporaba ni priporočena. Lahko povzroči resne stranske učinke (glejte poglavje 4.4).
---	---	---

INHIBITORJI PDE5		
sildenafil vardeafil tadalafil Ni študij interakcij zdravil.	PDE5 inhibitorji: ↑ pričakovano (inhibicija CYP3A4 z FPV/RTV)	Sočasna uporaba ni priporočena. Lahko povzroči povečanje z inhibitorji PDE5 povezanih stranskih učinkov, vključno s hipotenzijo, vidnimi spremembami in priapismom (glejte informacije za predpisovanje inhibitorjev PDE5). Bolnike je treba v primeru uporabe inhibitorjev PDE5 z zdravilom Telzir/ritonavir opozoriti na možne neželene učinke (glejte poglavje 4.4). Upoštevajte, da je sočasna uporaba zdravila Telzir z majhnimi odmerki

		ritonavirja hkrati s sildenafilom, ki se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije, kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
INHALACIJSKI NAZALNI KORTIKOSTEROIDI		
flutikazon propionat 50 µg intranazalno 4-krat dnevno 7 dni (ritonavir 100 mg kapsule dvakrat dnevno 7 dni)	flutikazon propionat: ↑ Intrinzična raven kortizola: ↓86 %. Učinki visoke sistemske izpostavljenosti flutikazonu na plazemske koncentracije ritonavirja so neznani. Večji učinki so lahko pričakovani, če je flutikazon propionat inhalitan. (inhibicija CYP3A4 z FPV/RTV)	Sočasna uporaba ni priporočena, razen če možne koristi zdravljenja odtehtajo tveganje za sistemske učinke kortikosteroidov (glejte poglavje 4.4). Premisliti je potrebno o zmanjšanju odmerka glukokortikoida s skrbnim spremljanjem lokalnih in sistemskih učinkov ali zamenjavi z glukokortikoidom, ki ni substrat za CYP3A4 (npr. beklometazon). V primeru prenehanja uporabe glukokortikoidov je možno potrebno izvesti progresivno zmanjševanje odmerka čez daljši čas (glejte poglavje 4.4).
ANTAGONISTI ALFA 1-ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV		
alfuzosin	Obstaja možnost povečanih koncentracij alfuzosina, kar se lahko odraža kot hipotenzija. Mehanizem interakcije je inhibicija CYP3A4 s fosamprenavirjem/ritonavirjem.	Sočasna uporaba zdravila TELZIR/ritonavir z alfuzosinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA		
šentjanževka (Hypericum perforatum)	amprenavir ↓ pričakovano (indukcija CYP3A4 s šentjanževko)	Rastlinskih pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko, se ne sme kombinirati z zdravilom Telzir (glejte poglavje 4.3). Če bolnik že jemlje pripravke, ki vsebujejo šentjanževko, je potrebno preveriti vrednosti amprenavirja, ritonavirja in HIV RNA ter prenehati jemati pripravke, ki vsebujejo šentjanževko. Ob prenehanju jemanja pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko se lahko vrednosti amprenavirja in ritonavirja zvišajo.

		Inducirajoči učinek lahko vztraja še najmanj 2 tedna po opustitvi zdravljenja s pripravki, ki vsebujejo šentjanževko.
ZAVIRALCI REDUKTAZE HMG COA		
lovastatin simvastatin Ni študij interakcij zdravil.	lovastatin: ↑ pričakovano simvastatin: ↑ pričakovano (inhibicija CYP3A4 z FPV/RTV)	Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Zvišane plazemske koncentracije zaviralcev reduktaze HMG CoA lahko povzročijo miopatijo, vključno z rbdomiolizo. Priporočena sta pravastatin ali fluvastatin, ker njun metabolizem ne temelji na CYP 3A4 in interakcije s zaviralci proteaz niso pričakovane.
atorvastatin 10 mg enkrat dnevno 4 dni	atorvastatin: C_{max} ↑ 184% atorvastatin: AUC ↑ 153% atorvastatin: C_{min} ↑ 73% amprenavir: C_{max} ↔ amprenavir: AUC ↔ amprenavir: C_{min} ↔ (inhibicija CYP3A4 z FPV/RTV)	Odmerek atorvastatina, ki ne presega 20 mg/dan, je priporočen, pri čemer je potreben skrben nadzor glede toksičnosti, povezane z atorvastatinom
ZDRAVILA ZA ZAVIRANJE IMUNSKE ODZIVNOSTI		
ciklosporin rapamicin takrolimus Ni študij interakcij zdravil.	ciklosporin: ↑ pričakovano rapamicin: ↑ pričakovano takrolimus: ↑ pričakovano (inhibicija CYP3A4 z FPV/RTV)	Priporočljivo je, da se terapevtske koncentracije zdravil za zaviranje imunske odzivnosti do njihove stabilizacije pogosto nadzirajo (glejte poglavje 4.4).
BENZODIAZEPINI		
midazolam Ni študij interakcij zdravil.	midazolam: ↑ pričakovano (3- do 4-krat za parenteralni midazolam) Na osnovi podatkov za druge zaviralce proteaz je pričakovati, da bodo plazemske koncentracije midazolama ob peroralnem vnosu midazolama znatno višje.	Zdravilo Telzir naj se ne daje sočasno s peroralno apliciranim midazolamom (glejte poglavje 4.3), ob sočasni parenteralni aplikaciji zdravila Telzir/ritonavir in midazolama pa je potrebna previdnost.

	(inhibicija CYP3A4 z FPV/RTV)	Če je zdravilo Telzir z ritonavirjem ali brez dano sočasno s parenteralno apliciranim midazolamom, naj se to zgodi na oddelku za intenzivno nego ali podobnem oddelku, ki omogoča skrbno klinično spremljanje bolnika in ustrezno ukrepanje v primeru respiratorne depresije in/ali podaljšane sedacije. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka midazolama, še posebej v primeru, če je potreben več kakor en odmerek midazolama.
TRIKLIČNI ANTIDEPRESIVI		
desipramin nortriptilin Ni študij interakcij zdravil.	<u>triklični antidepresivi:</u> ↑ pričakovano (blaga inhibicija CYP2D6 z RTV)	V primeru zdravljenja s tricikličnimi antidepresivi je priporočljivo, da se terapevtske in neželene reakcije tricikličnih antidepresivov skrbno nadzirajo (glejte poglavje 4.4).
OPIOIDI		
metadon ≤ 200 mg enkrat dnevno	(R-) metadon: C _{max} ↓ 21% (R-) metadon: AUC ↓ 18% (indukcija CYP z FPV/RTV)	Za zmanjšanje (R-) metadona (aktivni enantiomer) ni pričakovano, da bo klinično pomembno. Bolnike pa je kljub temu treba nadzirati glede pojava odtegnitvenega sindroma.

PERORALNI ANTITROMBOTIKI		
varfarin drugi peroralni antitrombotiki Ni študij interakcij zdravil.	Možno ↓ ali ↑ antitrombotičnega učinka. (indukcija in/ali inhibicija CYP2C9 z RTV)	Priporočljivo je temeljito nadzirati mednarodno normalizirano razmerje (glejte poglavje 4.4).
PERORALNI KONTRACEPTIVI		
etinilestradiol 0.035 mg/noretisteron 0.5 mg	etinilestradiol: C _{max} ↓ 28% etinilestradiol: AUC ↓ 37%	Pri ženskah v rodni dobi je priporočljiva uporaba

<p>enkrat dnevno</p>	<p>noretisteron: C_{max} ↓ 38% noretisteron: AUC ↓ 34% noretisteron: C_{min} ↓ 26</p> <p>(indukcija CYP3A4 z FPV/RTV)</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C_{min} ↔* * primerjava s preteklimi podatki</p> <p>ritonavir: C_{max} ↑ 63%* ritonavir: AUC ↑ 45%* * primerjava s preteklimi podatki</p> <p>Klinično signifikantna povečanja jetrne transaminaze so se pojavila pri nekaterih pacientih.</p>	<p>alternativnih nehormonskih kontracepcijskih metod (glejte poglavje 4.4).</p>
<p>SELEKTIVNI ZAVIRALCI PREVZEMA SEROTONINA (SSRIS)</p>		
<p>paroksetin</p> <p>20 mg enkrat dnevno</p>	<p>paroksetin: C_{max} ↓ 51% paroksetin: AUC ↓ 55%</p> <p>amprenavir: C_{max} ↔* amprenavir: AUC ↔* amprenavir: C_{min} ↔* * primerjava s preteklimi podatki</p> <p>Mehanizem ni znan.</p>	<p>Priporočljivo je, da se odmerek paroksetina povečuje postopoma, v skladu s klinično presojo antidepresivnega odziva. Pri bolnikih, ki se že zdravijo s stabilnim odmerkom paroksetina in se jim dodatno uvede še zdravljenje z zdravilom Telzir in ritonavirjem, je treba nadzirati antidepresivni odziv.</p>
<p>ANTINEOPLASTIČNE UČINKOVINE, KI SE METABOLIZIRAJO S CYP3A</p>		
<p>Primeri antineoplastičnih učinkovin: dasatinib nilotinib ibrutinib vinblastin everolimus</p> <p>Ni FPV/RTV študij interakcij zdravil.</p>	<p>dasatinib: ↑ pričakovano nilotinib: ↑ pričakovano ibrutinib: ↑ pričakovano vinblastin: ↑ pričakovano everolimus: ↑ pričakovano (inhibicija CYP3A4)</p>	<p>Pri sočasni uporabi antineoplastičnih učinkovin, ki se metabolizirajo s CYP3A in fosamprenavirja/ritonavirja, so lahko koncentracije teh antineoplastičnih zdravil v plazmi povečane; to lahko poveča tveganje za neželene učinke, ki so običajno povezani s temi</p>

		antineoplastičnimi učinkovinami. V primeru sočasne uporabe z antineoplastičnimi učinkovinami, ki se metabolizirajo s CYP3A, je potrebno upoštevati ustrezne informacije o zdravilih za ta zdravila.
--	--	---

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Splošno pravilo je, da je treba pri odločanju o uporabi protiretrovirusnih zdravil za zdravljenje okužbe z virusom HIV pri nosečnicah, in posledično za zmanjšanje tveganja vertikalnega prenosa virusa HIV na novorojenčka, upoštevati tako podatke, pridobljene pri živalih (glejte poglavje 5.3), kot klinične izkušnje pri nosečnicah.

Klinične izkušnje z uporabo fosamprenavirja pri nosečnicah so mejene (manj kot 300 izidov nosečnosti). Pri ljudeh je bil dokazan prenos amprenavirja skozi placento.

Pri študijah na živalih so pri sistemski plazemski izpostavljenosti amprenavirju, ki je bila manjša od terapevtske izpostavljenosti pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Telzir, opazili določene razvojne toksične učinke (glejte poglavje 5.3). Z vidika nizke izpostavljenosti pri študijah o vplivih na sposobnost razmnoževanja pa potencialen vpliv zdravila Telzir na razvoj ni bil podrobno določen.

Zdravilo Telzir se sme med nosečnostjo uporabljati le, če potencialne koristi upravičijo potencialno tveganje za plod.

Dojenje

V podganjem mleku so zasledili amprenavirju sorodne snovi, vendar ni znano, ali se amprenavir izloča v materino mleko. Podganji mladiči, ki so bili pre- in postnatalno izpostavljeni amprenavirju in fosamprenavirju, so kazali znake razvojnih toksičnih učinkov (glejte poglavje 5.3).

Priporočljivo je, da ženske okužene z virusom HIV, ne dojijo, da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu fosamprenavirja na plodnost pri ljudeh.

Uporaba fosamprenavirja pri podganah ni imela večjega vpliva na plodnost ali sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu zdravila Telzir v kombinaciji z ritonavirjem na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene. Pri presojanju bolnikovih sposobnosti za vožnjo in upravljanje strojev je potrebno upoštevati profil neželenih reakcij zdravila Telzir (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Poudariti je potrebno, da peroralna suspenzija Telzir klinično na odraslih bolnikih ni bila ovrednotena in da profil neželenih reakcij, ki so navedeni v tem poglavju, temelji na izkušnjah s filmsko obloženimi tabletami Telzir pri odraslih.

Povzetek varnostnih značilnosti

Profil neželenih učinkov je bil pri odraslih podoben v vseh študijah: tako pri populaciji odraslih bolnikov, ki s protiretrovirusnimi zdravili še ni bila zdravljena (APV30002, ESS100732), kot pri populaciji, ki je že bila zdravljena z zaviralcem proteaz (odmerjanje dvakrat dnevno, APV30003). To je na osnovi podatkov o varnosti, ki so jih dobili od skupno 864 bolnikov, ki so bili izpostavljeni fosamprenavirju/ritonavirju v teh treh študijah.

Najpogostejši neželeni učinki (zabeleženi pri > 5 % zdravljenih odraslih) pri kombiniranem zdravljenju s fosamprenavirjem/ritonavirjem so bili učinki na prebavila (navzea, driska, bolečine v trebuhu in bruhanje) in glavobol. Večina neželenih učinkov, povezanih s kombiniranim zdravljenjem s fosamprenavirjem/ritonavirjem, je bila blagih do zmernih, pojavili so se zgodaj in so le redko omejili zdravljenje. Poročali so tudi o resnejših neželenih učinkih, npr. resni kožni izpuščaji in zvišanje jetrnih transaminaz (glejte odlomek Opis izbranih neželenih učinkov).

Prikaz povzetka neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki so navedeni v skladu z MedDRA klasifikacijo navajanja organskih sistemov in absolutne pogostnosti. Pogostnost je navedena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$) ali neznane pogostnosti.

Kategorije pogostnosti v nadaljevanju navedenih neželenih učinkov temeljijo na podatkih, pridobljenih v kliničnih preskušanjih in ob spremljanju zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet.

O večini neželenih učinkov, navedenih v nadaljevanju, so poročali v treh obsežnih kliničnih študijah pri odraslih, kjer so bili neželeni učinki vsaj zmerne intenzitete (stopnje 2 ali več), ki so se pojavili pri vsaj 1 % bolnikov, in so jih raziskovalci pripisali zdravilom, uporabljenim v študijah.

Organski sistem	Neželene reakcije	Pogostnost
<i>Bolezni živčevja</i>	glavobol, omotica, oralna parestezija	pogosti
<i>Bolezni prebavil</i>	driska neredna stolica, navzea, bruhanje, abdominalne bolečine	zelo pogosti pogosti
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	Stevens-Johnsonov sindrom angioedem eksantem (glejte besedilo v nadaljevanju "Eksantem/kožne reakcije")	redki občasni pogosti
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	utrujenost	pogosti
<i>Preiskave</i>	zvišanje holesterola v krvi zvišanje trigliceridov v krvi zvišanje alanin-aminotransferaze zvišanje aspartat-aminotransferaze zvišanje lipaze	zelo pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti

Opis izbranih neželenih učinkov

Eksantem/kožne reakcije: Med zdravljenjem se lahko pojavijo eritematozne ali makulopapularne kožne erupcije s srbežem ali brez. Na splošno je prišlo do spontane resolucije eksantema, ne da bi bilo potrebno zdravljenje s fosamprenavirjem v kombinaciji z ritonavirjem opustiti.

Hudi ali smrtno nevarni primeri eksantema, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom so redki. V primeru hudega eksantema ali v primeru eksantema blage ali zmerne intenzitete, ki ga spremljajo sistemski simptomi ali simptomi s strani sluznic, je potrebno zdravljenje s fosamprenavirjem v kombinaciji z ritonavirjem trajno opustiti (glejte poglavje 4.4).

Odstopanja kliničnih biokemičnih parametrov: Odstopanja kliničnih biokemičnih parametrov (stopnje 3 ali 4), ki bi lahko bila vezana na zdravljenje s fosamprenavirjem v kombinaciji z ritonavirjem in o katerih so poročali pri 1 % odraslih bolnikov ali več, vključujejo: zvišanje vrednosti ALT (*pogosto*), AST (*pogosto*), serumske lipaze (*pogosto*) in trigliceridov (*pogosto*).

Presnovni parametri: Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Rabdomioliza: V povezavi z zaviralci proteaz, natančneje v povezavi z nukleozidnimi analogi, so poročali o zvišanih vrednostih CPK, mialgiji, miozitisu in redkeje o rabdomiolizi.

Sindrom imunske reaktivacije: Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "*combination antiretroviral therapy*") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Opisan je bil tudi pojav avtoimunskih bolezni (npr. pojav Gravesove bolezni in avtoimunskega hepatitisa), toda opisani čas do začetka je bolj spremenljiv in ti dogodki se lahko pojavijo veliko mesecev po uvedbi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Osteonekroza: Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART. Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična/druge populacije

Otroci in mladostniki: Značilnosti neželenih učinkov pri otrocih in mladostnikih temeljijo na integriranih podatkih o varnosti iz dveh študij (APV29005 podatki 24. tedna in APV20003 podatki 168. Tedna (končni podatki)). V teh dveh študijah je 158 bolnikov, starih od 2 do 18 let in okuženih s HIV-1, prejelo fosamprenavir z ritonavirjem in osnovno zdravljenje z zaviralcem nukleozidne reverzne transkriptaze (glejte poglavje 5.1 za informacije o shemah odmerjanja, uporabljenih za posamezno starostno skupino). 79 % bolnikov je bilo zdravljenju izpostavljenih več kot 48 tednov. V celoti so bile varnostne značilnosti pri teh 158 otrocih in mladostnikih podobne, kot so jih zabeležili v odrasli populaciji. Bruhanje je bilo pogostejše pri pediatričnih bolnikih. Z zdravili povezani neželeni učinki so bili pogostejši v študiji APV20003 (57 %), v kateri so bolniki prejeli fosamprenavir/ritonavir enkrat na dan, kot v študiji APV29005 (33 %), v kateri so fosamprenavir/ritonavir prejeli dvakrat na dan.

Analize 48-tedenskih podatkov študij APV29005 oziroma APV20002 niso pokazale novih varnostnih težav. V teh študijah je 54 preiskovancev, starih od 4 tedne do < 2 leti, prejelo kombinacijo fosamprenavir/ritonavir dvakrat na dan in osnovno zdravljenje z zaviralcem nukleozidne reverzne transkriptaze, 5 preiskovancev pa je prejelo le enkratni odmerek fosamprenavirja, z ritonavirjem ali brez njega.

Bolniki s hemofilijo: Opisani so primeri številnejših spontanih krvavitev pri bolnikih s hemofilijo, ki so prejeli protiretrovirusne zaviralce proteaz (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Antidot zdravila Telzir ni poznan. Ni znano, ali se lahko fosamprenavir odstrani s pomočjo peritonealne dialize ali hemodialize. V primeru prevelikega odmerka je potrebno bolnika nadzirati glede znakov toksičnosti (glejte poglavje 4.8) in po potrebi zagotoviti običajno podporno terapijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, Zaviralci proteaz;
Oznaka ATC: J05AE07

Mehanizem delovanja

Protivirusna aktivnost fosamprenavirja, opažena *in vitro*, je posledica prisotnosti amprenavirja v sledeh. Amprenavir je kompetitivni zaviralec proteaze virusa HIV-1. Amprenavir se veže na aktivno mesto proteaze virusa HIV-1 in tako prepreči nastajanje virusnih gag in gag-pol poliproteinskih predhodnikov, kar ima za posledico tvorbo nezrelih in nekužnih virusnih delcev.

Pri uporabi fosamprenavirja v odmerku 700 mg dvakrat na dan skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg dvakrat na dan se pojavijo plazemske koncentracije amprenavirja (podatki iz študije APV30003 pri bolnikih, ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili), katerih na proteine prilagojena vrednost srednjega razmerja C_{min}/IC_{50} znaša 21,7 (razpon 1,19-240), na proteine prilagojena vrednost srednjega razmerja C_{min}/IC_{95} pa 3,21 (razpon 0,26-30,0).

Protivirusna aktivnost *in vitro*

Protivirusna aktivnost amprenavirja proti HIV-1 IIIB *in vitro* je bila vrednotena na akutno in kronično okuženih limfoblastnih celičnih linijah (MT-4, CEM-CCRF, H9) in na limfocitih iz periferne krvi. Pri akutno okuženih celicah se je 50 % inhibitorna koncentracija (IC_{50}) amprenavirja gibala med 0,012 in 0,08 μM , pri kronično okuženih celicah pa je bila 0,41 μM ; (1 μM = 0,50 $\mu g/ml$). Povezava med proti-HIV-1 aktivnostjo amprenavirja *in vitro* in inhibicijo replikacije HIV-1 pri človeku ni bila določena.

Rezistenca

In vivo

a) Bolniki, ki se še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili ali z zaviralci proteaz

V razvojnem programu uporabe amprenavirja/fosamprenavirja s sočasno uporabo ritonavirja ali brez so bili ovrednoteni različni režimi zdravljenja. Analize primerov virusnega neodziva v teh režimih so pokazale štiri glavne mehanizme odpornosti: V32I+I47V, I50V, I54L/M in I84V. Dodatne mutacije, ki so jih opazili in lahko pripomorejo k odpornosti, so: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V in I93L.

Pri odraslih bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili, so se pri zdravljenju s trenutno priporočenimi odmerki fosamprenavirja/ritonavirja opisane mutacije pojavile redko, podobno kot pri drugih režimih zdravljenja z zaviralci proteaz z okrepitevijo z ritonavirjem. V študiji ESS100732 se je pri zdravljenju s fosamprenavirjem 700 mg/ritonavirjem 100 mg dvakrat na dan v 48. tednu virusni neodziv pojavil pri 16 od 434 bolnikov, ki se predhodno še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili, pri čemer so določili genotip 14 izolatov. Rezistenčna mutacija proteaze je bila prisotna pri 3 od 14 izolatov. Pri vsakem od 3 izolatov so poročali o eni rezistenčni mutaciji: K20K/R, I54I/L ali I93I/L.

Med 81 pediatričnimi bolniki, ki se še niso zdravili z zaviralci proteaz in so bili zdravljeni s kombinacijo fosamprenavir/ritonavir, se je pri 15 pojavil v protokolu opredeljen virusni neodziv do 48. tedna v APV29005 in do 108. tedna v APV20003. Med zdravljenjem nastale pomembne ali z APV-povezane proteazne mutacije so opazili pri virusih, izoliranih od 2 bolnikov. Vzorci odpornosti so bili podobni kot pri odraslih.

b) Bolniki, ki so se predhodno že zdravili z zaviralci proteaz

Amprenavir

V študijah odraslih bolnikov, ki so že bili zdravljeni z zaviralci proteaz, PRO30017 (amprenavir 600 mg / ritonavir 100 mg dvakrat na dan in podštudijah A in B, v katere je bilo vključenih 80 oziroma 37 bolnikov), so se pri bolnikih z virusnim neodzivom pojavile naslednje mutacije: L10F/I/V, V11I, I13V, K20R, V32I, L33F, E34Q, M36I, M46I/L, I47V, G48V, I50V, I54L/M/T/V, Q58E, D60E, I62V, A71V, V77I, V82A/I, I84V, I85V, L90M in I93L/M.

Fosamprenavir

V študiji pri odraslih bolnikih, ki so se predhodno že zdravili z zaviralci proteaz, APV30003 in njenem podaljšku APV30005 (fosamprenavir 700 mg / ritonavir 100 mg dvakrat na dan: n = 107), so se pri bolnikih z virusnim neodzivom med 96 tedni zdravljenja pojavile naslednje mutacije: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V in L90M.

V pediatričnih študijah APV20003 in APV29005 je 77 bolnikov, predhodno že zdravljenih z zaviralci proteaz, prejelo sheme na podlagi kombinacije fosamprenavir/ritonavir; pri 43 bolnikih je prišlo do virusnega neodziva po merilih, opredeljenih v študiji, do 48. tedna v APV29005 in do 108. tedna v APV20003. Med zdravljenjem nastale pomembne ali z APV- povezane proteazne mutacije so opazili pri virusih, izoliranih od 1 bolnika v APV29005 in od 6 bolnikov v APV20003. Profili mutacij so bili podobni tistim pri odraslih bolnikih, ki so se predhodno že zdravili z zaviralci proteaz in so se zdravili s fosamprenavirjem/ritonavirjem.

Protivirusna aktivnost glede na genotipsko/fenotipsko rezistenco

Genotipsko testiranje rezistence

Za ocenjevanje delovanja amprenavirja / ritonavirja ali fosamprenavirja / ritonavirja pri osebah z izolati, odpornimi na zaviralce proteaz, se lahko uporabijo genotipski interpretacijski sistemi. Trenutni (julij 2006) ANRS AC-11 algoritem za fosamprenavir / ritonavir opredeljuje rezistenco kot prisotnost mutacij V32I+I47A/V ali I50V ali vsaj štirih mutacij izmed: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V in L90M ter je povezan tako s povečano fenotipsko odpornostjo na fosamprenavir z ritonavirjem kot tudi z zmanjšano verjetnostjo virusnega odziva (rezistence). Izsledki o pomenu določenih mutacij ali mutacijskih vzorcev so predmet dopolnjevanja z dodatnimi podatki, zato priporočamo, da pri analiziranju rezultatov rezistenčnih testov vedno upoštevate najnovejše interpretacijske sisteme.

Fenotipsko testiranje rezistence

Za ocenjevanje delovanja amprenavirja /ritonavirja ali fosamprenavirja /ritonavirja pri bolnikih z izolati, odpornimi na zaviralce proteaz, se lahko uporabijo klinično ovrednoteni fenotipski interpretacijski sistemi v kombinaciji z genotipskimi podatki. Podjetja, ki razvijajo diagnostične teste za odkrivanje rezistence, so objavila klinične fenotipske mejne vrednosti za FPV/RTV, ki se jih lahko uporabi pri interpretaciji rezultatov testiranja rezistence.

Klinične izkušnje

Klinične izkušnje z uporabo fosamprenavirja skupaj z ritonavirjem v glavnem temeljijo na dveh odprtih študijah: ena pri bolnikih, ki predhodno še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili (študija ESS100732) in ena pri bolnikih, ki so predhodno že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili (APV30003). Obe študiji sta primerjali kombinacijo fosamprenavir/ritonavir s kombinacijo lopinavir/ritonavir.

Odrasli bolniki, ki s protiretrovirusnimi zdravili predhodno še niso bili zdravljeni

Pri randomizirani, odprti študiji (ESS100732-KLEAN), ki so jo izvedli pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili, je bila učinkovitost zdravljenja s fosamprenavirjem (700 mg) skupaj z nizkim odmerkom ritonavirja (100 mg) dvakrat na dan in kombinacijo abakavir/lamivudin (600 mg/300 mg) v fiksnem odmerku v obliki tablete enkrat na dan po 48 tednih primerljiva z učinkovitostjo zdravljenja s kombinacijo lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg) dvakrat na dan skupaj s kombinacijo abakavir/lamivudin (600 mg/300 mg enkrat na dan).

Na osnovi odstotka bolnikov, pri katerih je bila v 48. tednu dosežena plazemska vrednost HIV-1 RNA < 400 kopij/ml (primarni opazovani dogodek), je bilo dokazano, da je zdravljenje s fosamprenavirjem skupaj z ritonavirjem enakovredno zdravljenju s kombinacijo lopinavir/ritonavir. Analize časa do izgube virološkega odziva (TLOVR – »*Time to loss of virological response*«) pri vseh vključenih/izpostavljenih bolnikih (ITT(E) – »*intent to treat*«) kažejo, da je bila v skupini, ki je prejela fosamprenavir skupaj z ritonavirjem, vrednost < 400 kopij/ml dosežena pri 73 % bolnikov (315/434), v skupini, ki je prejela kombinacijo lopinavir/ritonavir, pa pri 71 % bolnikov (317/444); 95 % interval zaupanja [-4,84 %; 7,05 %].

Rezultati učinkovitosti po podskupinah so opisani v spodnji preglednici.

Preglednica 1: Rezultati učinkovitosti v 48. tednu pri študiji ESS100732 (bolniki, ki predhodno še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg 2x/dan (n= 434)	LPV/RTV 400 mg/100 mg 2x/dan (n=444)
ITT-E Populacija TLOVR analiza	Razmerje s HIV-1 RNA < 400 kopij/ml	
Vsi bolniki	72,5 %	71,4%
Izhodiščna vrednost HIV-1 RNA < 100.000 kopij/ml	69,5 % (n=197)	69,4% (n=209)
Izhodiščna vrednost HIV-1 RNA ≥ 100.000 kopij/ml	75,1% (n=237)	73,2% (n=235)
	Razmerje s HIV-1 RNA < 50 kopij/ml	
Vsi bolniki	66%	65%
Izhodiščna vrednost HIV-1 RNA < 100.000 kopij/ml	67% (n=197)	64% (n=209)
Izhodiščna vrednost HIV-1 RNA ≥ 100.000 kopij/ml	65% (n=237)	66% (n=235)

	Srednja sprememba od izhodiščne vrednosti števila CD4 celic (celice/ μ l)	
ITT-E opazovana analiza	176 (n=323)	191 (n=336)

Po koncu 48-tedenskega obdobja zdravljenja so lahko preiskovanci na evropskih in kanadskih raziskovalnih mestih sodelovali v nadaljevanju študije do 144. tedna, pri čemer so ohranili shemo zdravljenja po prvotni randomizaciji. V nadaljevanje študije je bilo vključene le 22 % prvotne populacije študije KLEAN.

Rezultati učinkovitosti so opisani v spodnji preglednici.

Preglednica 2: Rezultati učinkovitosti v 96. in 144. tednu pri razširjeni študiji ESS100732 (bolniki, ki predhodno še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg 2x/dan (n= 105)	LPV/RTV 400 mg/100 mg 2x/dan (n=91)
ITT (razširjena) populacija TLOVR analiza	Razmerje s HIV-1 RNA < 400 kopij/ml	
96. teden	93%	87%
144. teden	83%	70%
	Razmerje s HIV-1 RNA < 50 kopij/ml	
96. teden	85%	75%
144. teden	73%	60%
ITT (razširjena) opazovana analiza	Srednja sprememba od izhodiščne vrednosti števila CD4 celic (celice/ μ l)	
96. teden	292 (n=100)	286 (n=84)
144. teden	300 (n=87)	335 (n=66)

Odrasli bolniki, ki so s protiretrovirusnimi zdravili predhodno že bili zdravljeni

V randomizirani odprti študiji (APV30003) pri z zaviralci proteaz predhodno že zdravljenih bolnikih, pri katerih je prišlo do virološkega neuspeha (z dvema PI ali manj), se je izkazalo, da kombinacija fosamprenavir z ritonavirjem (700 mg/100 mg dvakrat dnevno ali 1.400 mg/200 mg enkrat dnevno) ni manj učinkovita od kombinacije lopinavir/ritonavir, upošteva supresijo virusa z merjenjem povprečne površine pod krivuljo zmanjšane za izhodiščne vrednosti (AAUCMB) HIV-1 RNA v plazmi tekom 48 tednov (primarni opazovani dogodek). Rezultati so bili v korist skupine lopinavir/ritonavir, kot je prikazano v nadaljevanju.

Pri vseh bolnikih v tej študiji je bilo predhodno zdravljenje z zaviralcem proteaz neuspešno (definirano kot plazemska HIV-1 RNA, ki se po vsaj 12 zaporednih tednih zdravljenja ni nikoli zmanjšala pod 1.000 kopij/ml, ali kot začetna supresija HIV-1 RNA, kasneje pa ponovno povečanje števila kopij na ≥ 1.000 kopij/ml). Vendar pa je ob vstopu v študijo zdravljenje le pri 65 % bolnikov temeljilo na PI-ju.

Populacijo, ki je bila vključena, so v glavnem predstavljali bolniki, ki so bili s protiretrovirusnimi zdravili predhodno zmerno zdravljeni. Bolniki, ki so prejeli fosamprenavir v kombinaciji z ritonavirjem dvakrat dnevno, so bili pred tem v povprečju 257 tednov izpostavljeni NRTI (79 % izmed njih ≥ 3 NRTI), bolniki, ki so prejeli lopinavir/ritonavir pa 210 tednov (64 % izmed njih ≥ 3 NRTI). Bolniki, ki so prejeli fosamprenavir v kombinaciji z ritonavirjem dvakrat dnevno, so bili pred tem v povprečju 149 tednov izpostavljeni zaviralcem proteaz (49 % jih je prejelo ≥ 2 PI), bolniki, ki so prejeli lopinavir/ritonavir, pa 130 tednov (40 % jih je prejelo ≥ 2 PI).

Srednje vrednosti AAUCMB (\log_{10} c/ml) v vključeni (izpostavljeni) populaciji (opazovana analiza) v 48 tednih (primarna končna točka) in drugi rezultati učinkovitosti po podskupini so predstavljeni v spodnjih preglednicah:

Preglednica 3: Rezultati učinkovitost v 48. tednu pri študiji APV30003 ITT(E) populacija (bolniki, ki so se predhodno že zdravili z zaviralci proteaz)

	FPV/RTV 2x/dan (N=107)	LPV/RTV 2x/dan (N=103)
Opazovana analiza AAUCMB	Povprečni (n)	Povprečni (n)
Vsi bolniki	-1,53 (105)	-1,76 (103)
1.000 – 10.000 kopij/ml	-1,53 (41)	-1,43 (43)
>10.000 – 100.000 kopij/ml	-1,59 (45)	-1,81 (46)
>100.000 kopij/ml	-1,38 (19)	-2,61 (14)
FPV/RTV 2x/dan vs LPV/RTV 2x/dan	Povprečna sprememba AAUCMB (97.5% CI)	
Vsi bolniki	0,244 (-0,047, 0,536)	
1.000 – 10.000 kopij/ml	-0,104 (-0,550, 0,342)	
>10.000 – 100.000 kopij/ml	0,216 (-0,213, 0,664)	
>100.000 kopij/ml	1,232 (0,512, 1,952)	
Opazovana analiza AAUCMB	Povprečni (n)	Povprečni (n)
Vsi bolniki	-1,53 (105)	-1,76 (103)
Število CD4 celic <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 pri OBT¹ 0	-1,42 (8)	-1,91 (4)

1	-1,30 (35)	-1,59 (23)
≥ 2	-1,68 (62)	-1,80 (76)
Vsi bolniki, RD=F analiza²	n (%)	n(%)
Preiskovanci (%) s plazemsko HIV-1 RNA <50 kopij/ml	49 (46%)	52 (50%)
Preiskovanci (%) s plazemsko HIV-1 RNA <400 kopij/ml	62 (58%)	63 (61%)
Preiskovanci s spremembo HIV-1 RNA v plazmi od izhodišča > 1 log₁₀	62 (58%)	71 (69%)
Sprememba od izhodiščne vrednosti v številu CD4 celic (cells/μl)	Povprečni (n)	Povprečni (n)
Vsi bolniki	81 (79)	91 (85)

Legenda: ¹GSS pri OBT: rezultat genotipske občutljivosti (GSS) pri optimiziranem osnovnem zdravljenju (OBT). GSS je bil izračunan po smernicah ANRS 2007. ²RD = F: Analiza "preobrat ali prenehanje, kar je enako neuspehu", in je enakovredno TLOVR. FPV/RTV 2x/dan – fosamprenavir z ritonavirjem dvakrat na dan, LPV/RTV 2x/dan – lopinavir/ritonavir dvakrat na dan

Preglednica 4: 48. teden po rezultatu genotipske občutljivosti (GSS) pri OBT in izhodiščna odpornost proti FPV/RTV

Rezultat genotipske občutljivosti pri OBT	Teden 48 AAUCMB (n)		
	Vsi	Občutljivi na FPV/RTV < 4 mutacije iz rezultata	Odporni proti FPV/RTV ≥ 4 mutacije iz rezultata
0	-1,42 (8)	-1,83 (4)	-1,01 (4)
1	-1,30 (35)	-1,42 (29)	-0,69 (6)
≥ 2	-1,68 (62)	-1,76 (56)	-0,89 (6)
Vsi bolniki	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)

Kot prikazuje zgornja preglednica, je imelo izhodiščno samo 16 bolnikov, po rezultatu ANRS virus odporen proti FPV/RTV. Podatke o tem majhnem številu bolnikov je potrebno, pri nadaljni analizi po podskupinah GSS, interpretirati previdno.

Pri bolnikih, ki so predhodno že bili intenzivno zdravljeni, zaradi pomanjkanja podatkov uporabe fosamprenavirja v kombinaciji z ritonavirjem ne moremo priporočiti.

Otroci in mladostniki, starejši od 6 let

Uporaba fosamprenavirja v obliki tablet in peroralne suspenzije skupaj z ritonavirjem v kombinaciji z zdravljenjem z NRTI je bila v dveh študijah ovrednotena pri otrocih in mladostnikih, ki so še niso bili zdravljeni z zaviralci proteaz. Podatki o koristi v tej starostni skupini v glavnem temeljijo na študiji APV29005. APV29005 je odprta 48-tedenska študija, ki bo ovrednotila farmakokinetični profil, varnost in protivirusno učinkovitost fosamprenavirja skupaj z ritonavirjem, danim dvakrat na dan bolnikom, starim od 2 do 18 let, ki so še niso bili zdravljeni z zaviralci HIV-1 proteaze in takšnim, ki z njimi še niso bili zdravljeni. Rezultati po 48 tednih zdravljenja so navedeni v nadaljevanju.

V študijo APV29005 je bilo vključenih 30 bolnikov, starih od 6 do 11 let (večina je bila zdravljena s fosamprenavirjem/ritonavirjem v odmerku 18/3 mg/kg dvakrat na dan ali po odmerni shemi za odrasle) in 40 bolnikov, starih od 12 do 18 let (večina je bila zdravljena po odmerni shemi za odrasle).

Preglednica 5: Izhodiščne lastnosti in rezultati učinkovitosti v 48. tednu pri študiji APV29005 ITT(E) populacija

	Bolniki starosti 6 do 11 (leta) N=30	Bolniki starosti 12 do 18 (leta) N=40
IZHODIŠČNE ZNAČILNOSTI		
Stanje zdravljenja s protiretrovirusnimi zdravili/zaviralci proteaz, n (%)		
Še nezdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili	2 (7)	14 (35)
Že zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, še nezdravljeni z zaviralci proteaz	8 (27)	12 (30)
Že zdravljeni z zaviralci proteaz	20 (67)	14 (35)
Mediano trajanje predhodne izpostavljenosti protiretrovirusnim zdravilom, tedni		
NRTI	386	409
Zaviralci proteaz	253	209
Mediana plazemska HIV-1 RNA log ₁₀ kopij/ml	4,6 (n=29)	4,7
> 100.000 kopij/ml, n (%)	9 (31)	13 (33)
Mediano število celic CD4/μl	470	250
Število celic CD4 < 350/μl, n (%)	10 (33)	27 (68)
Rezultati učinkovitosti		
Bolniki s plazemsko HIV-1 RNA < 400 kopij/ml, momentna analiza	16 (53%)	25 (63%)
Mediana sprememba števila celic CD4 od izhodišča (celic/μl), opazovana analiza	210 (n=21)	140 (n=35)

Te podatke podpira tudi podpora študija APV20003, vendar pa je bil v tej študiji uporabljen drugačen režim odmerjanja kot v študiji APV29005.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po peroralnem vnosu se fosamprenavir, še preden doseže sistemski obtok, hitro in skoraj popolnoma hidrolizira v amprenavir in anorganski fosfat. Do pretvorbe fosamprenavirja v amprenavir dozdevno pride predvsem v epiteliju črevesja.

Farmakokinetične lastnosti amprenavirja po sočasem dajanju zdravila Telzir skupaj z ritonavirjem so bile ovrednotene tako pri zdravih odraslih osebah kot pri z virusom HIV okuženih bolnikih. Med tema skupinama bistvene razlike niso bile odkrite.

Po dajanju zdravila Telzir na tešče, bodisi tablet bodisi peroralne suspenzije, so si vrednosti AUC_{∞} amprenavirja v plazmi enakovredne, v primerjavi z dajanjem zdravila Telzir v obliki tablet pa je po dajanju peroralne suspenzije C_{max} amprenavirja v plazmi za 14 % večja. Vendar, pri dajanju peroralne suspenzije skupaj s hrano, bioekvivalence ni bilo mogoče dokazati. Peroralno suspenzijo Telzir morajo odrasli bolniki torej jemati brez hrane in na prazen želodec (glejte poglavje 4.2).

Absorpcija

Po dajanju enkratnega odmerka fosamprenavirja so bile največje plazemske koncentracije amprenavirja opažene približno 2 uri po prejemu odmerka. AUC vrednosti fosamprenavirja so bile na splošno manjše od 1 % amprenavirjevih vrednosti. Absolutna biološka uporabnost fosamprenavirja pri ljudeh ni bila ugotovljena.

Po večkratnem peroralnem dajanju enakovrednih odmerkov fosamprenavirja in amprenavirja so bile opažene primerljive AUC vrednosti amprenavirja, vendar pa so bile po dajanju fosamprenavirja C_{max} vrednosti manjše za približno 30 %, C_{min} vrednosti pa večje za približno 28 %.

V primerjavi z uporabo fosamprenavirja samega se pri uporabi ritonavirja skupaj s fosamprenavirjem plazemska AUC amprenavirja poveča za približno 2-krat, plazemska $C_{\tau,ss}$ pa za 4- do 6-krat.

Po večkratnem peroralnem dajanju fosamprenavirja v odmerku 700 mg skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg dvakrat dnevno se je amprenavir hitro absorbiral, pri čemer so se geometrične srednje (95 % interval zaupanja) najvišje plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja (C_{max}) 6,08 (5,38-6,86) $\mu\text{g/ml}$ pojavile približno po 1,5 (0,75-5,0) urah po dajanju (t_{max}). Srednja najnižja plazemska koncentracije amprenavirja v stanju dinamičnega ravnovesja (C_{min}) je bila 2,12 (1,77-2,54) $\mu\text{g/ml}$, $AUC_{0-\tau}$ pa 39,6 (34,5-45,3) $\text{h} \cdot \mu\text{g/ml}$.

Dajanje fosamprenavirja v obliki peroralne suspenzije skupaj z obrokom z veliko količino maščob (967 kcal, 67 g maščobe, 33 g beljakovin, 58 g ogljikovih hidratov) je plazemsko AUC amprenavirja (0- ∞) zmanjšalo za 28 %, c_{max} za 48 % in t_{max} zakasnilo za 0,72 ure. Odrasli bolniki naj vzamejo peroralno suspenzijo fosamprenavirja **brez hrane** in na prazen želodec. Otroci in mladostniki naj peroralno suspenzijo fosamprenavirja jemljejo **s hrano**. Priporočila za odmerjanje za to populacijo upoštevajo opaženi učinek hrane (glejte poglavje 4.2).

Dajanje amprenavirja skupaj s sokom grenivke ni bilo povezano s klinično pomembnimi spremembami farmakokinetičnih lastnosti amprenavirja v plazmi.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve amprenavirja po dajanju zdravila Telzir znaša približno 430 litrov (6 l/kg pri telesni masi 70 kg), kar nakazuje na obsežen volumen porazdelitve in zmožnost prostega prehajanja amprenavirja v tkiva izven sistemskega obtoka. Ta vrednost se pri sočasnem dajanju zdravila Telzir in ritonavirja zmanjša za približno 40 %, najverjetneje zaradi povečanja biološke uporabnosti amprenavirja.

V *in vitro* študijah je vezava amprenavirja na proteine približno 90 %. Amprenavir se veže na kisli glikoprotein alfa-1 (AAG) in albumin, vendar ima večjo afiniteto do AAG. Pokazalo se je, da se koncentracije AAG med protiretrovirusnim zdravljenjem zmanjšujejo. Ta sprememba zmanjša skupno plazemsko koncentracijo zdravilne učinkovine, pri čemer količina aktivnega nevezanega amprenavirja verjetno ostane nespremenjena.

Pri ljudeh je prehajanje amprenavirja v cerebrospinalno tekočino zanemarljivo. Dozdevno amprenavir prehaja v spermo, vendar pa so koncentracije v spermi manjše od plazemskih koncentracij.

Biotransformacija

Po peroralnem vnosu se med absorpcijo preko črevesnega epitela fosamprenavir hitro in skoraj popolno hidrolizira v amprenavir in anorganski fosfat. Amprenavir se primarno presnavlja v jetrih, manj kot 1 % se ga v nespremenjeni obliki izloči z urinom. Primarna presnovna pot poteka preko encima citokrom P450 3A4. Z inhibicijo CYP3A4 ritonavir zavira presnovo amprenavirja, kar vodi do večjih plazemskih koncentracij amprenavirja. Čeprav v manjšem obsegu kot ritonavir je tudi amprenavir zaviralec encima CYP3A4. Pri sočasni uporabi zdravil, ki so induktorji, zaviralci ali substrati CYP3A4, in zdravila Telzir v kombinaciji z ritonavirjem je torej potrebna previdnost (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Izločanje

Razpolovni čas amprenavirja po peroralnem dajanju zdravila Telzir je 7,7 ur. Če se zdravilo Telzir daje v kombinaciji z ritonavirjem, se razpolovni čas amprenavirja poveča na 15–23 ur. Poglavitna pot izločanja amprenavirja poteka preko presnove v jetrih, pri čemer se ga v nespremenjeni obliki z urinom izloči manj kot 1 %, v blatu pa takšna oblika ni dokazljiva. Presnovki amprenavirja v urinu predstavljajo približno 14 % danega odmerka, v blatu pa približno 75 %.

Posebne skupine bolnikov

Pedriatrija

V klinični študiji o farmakokinetiki fosamprenavirja pri pediatričnih bolnikih, je 8 oseb, starih od 12 do 18 let prejelo standardni odmerek fosamprenavirja za odrasle v obliki 700 mg tablet dvakrat na dan (z ritonavirjem 100 mg dvakrat na dan). V primerjavi s prejšnjo odraslo populacijo, ki je prejela fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg dvakrat na dan, so imeli od 12 do 18 let stari bolniki za 20 % nižje plazemske koncentracije APV ($AUC_{(0-24)}$), za 23 % nižjo C_{max} in 20 % nižje C_{min} vrednosti. Bolniki, stari od 6 do 11 let ($n=9$), ki so prejeli fosamprenavir/ritonavir 18/3 mg/kg dvakrat na dan, so imeli za 26 % višje plazemske koncentracije APV ($AUC_{(0-24)}$) in podobne C_{max} in C_{min} vrednosti kot odrasla populacija, ki je prejela fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg dvakrat na dan.

APV20002 je 48 tednov trajajoča odprta študija faze II, zasnovana za ovrednotenje farmakokinetike, varnosti, prenašanja in protivirusne aktivnosti fosamprenavirja z ritonavirjem ali brez pri pediatričnih bolnikih, starih 4 mesece do 2 leti. Primerjava s prejšnjo odraslo populacijo, ki je prejela fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg dvakrat na dan, je pokazala, da je v podskupini bolnikov, starih od 6 do 24 mesecev, ki je dobivala fosamprenavir/ritonavir v odmerku 45/7 mg/kg na dan, kljub približno 5-kratnemu porastu odmerkov fosamprenavirja in ritonavirja, preračunano na kg telesne mase, pri pediatričnih bolnikih plazemska koncentracija amprenavirja pod krivuljo $AUC_{(0-\tau)}$ padla za približno 48 %, C_{max} je bila za 26 % nižja in C_{τ} za 29 % nižja. Za zelo mlade otroke (mlajše od 2 let) priporočil za odmerjanje ni in zdravilo Telzir v kombinaciji z ritonavirjem za to populacijo ni primerno (glejte poglavje 4.2).

Starostniki

Farmakokinetične lastnosti fosamprenavirja v kombinaciji z ritonavirjem pri bolnikih, starejših od 65 let, niso bile raziskane.

Okvara ledvic

Bolnikov z okvaro ledvic niso posebej preučevali. Z urinom se v nespremenjeni obliki izloči manj kot 1 % terapevtskega odmerka amprenavirja. Ledvični očistek ritonavirja je prav tako zanemarljiv; torej je vpliv okvare ledvic na izločanje amprenavirja in ritonavirja minimalen.

Jetrna okvara

Pri človeku fosamprenavir preide v amprenavir. Glavna pot izločanja amprenavirja in ritonavirja je jetrna presnova.

Pri z virusom HIV-1 okuženih odraslih osebah z blago, zmerno ali hudo jetrno okvaro je bila izvedena 14-dnevna študija s ponavljajočimi se odmerki, ki je ovrednotila plazemsko farmakokinetiko amprenavirja pri uporabi fosamprenavirja v kombinaciji z ritonavirjem v primerjavi s primerljivimi kontrolnimi osebami z normalnim delovanjem jeter.

Pri osebah z blago jetrno okvaro (ocena po Child-Pugh-u 5-6) so bile pri režimu odmerjanja fosamprenavir v odmerku 700 mg dvakrat na dan v kombinaciji z ritonavirjem v odmerku 100 mg enkrat na dan (manjša pogostnost odmerjanja ritonavirja) plazemske vrednosti C_{max} in $AUC_{(0-12)}$ amprenavirja nekoliko višje, in sicer C_{max} za 17 %, $AUC_{(0-12)}$ pa za 22 %. Vrednosti C12 skupnega amprenavirja v plazmi so bile podobne, vrednosti C12 nevezanega amprenavirja v plazmi pa približno za 117 % višje kot pri osebah z normalnim delovanjem jeter pri standardnem režimu odmerjanja fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg dvakrat na dan.

Pri osebah z zmerno jetrno okvaro (ocena po Child-Pugh-u 7-9) se predvideva, da bo nižji odmerek fosamprenavirja 450 mg dvakrat na dan v kombinaciji z manjšo pogostnostjo odmerjanja ritonavirja v odmerku 100 mg enkrat na dan zagotovil podobne plazemske vrednosti C_{max} in $AUC_{(0-12)}$ amprenavirja, vendar pa približno 35 % nižje vrednosti C12 skupnega amprenavirja v plazmi in približno 88 % višje vrednosti C12 nevezanega amprenavirja v plazmi kot pri osebah z normalnim delovanjem jeter pri standardnem režimu odmerjanja fosamprenavirja v kombinaciji z ritonavirjem 700 mg /100 mg dvakrat na dan. Predvidene izpostavljenosti temeljijo na ekstrapolaciji iz podatkov, ugotovljenih po uporabi fosamprenavirja 300 mg dvakrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan pri preiskovancih z zmerno okvaro jeter.

Z manjšim odmerkom fosamprenavirja 300 mg dvakrat na dan in manj pogosto uporabo ritonavirja 100 mg enkrat na dan je bila pri osebah s hudo okvaro jeter (ocena po Child-Pughu 10-13) dosežena 19 % manjša C_{max} amprenavirja v plazmi, 23 % manjša $AUC_{(0-12)}$ in 38 % manjša C12, a podobna C12 nevezanega plazemskega amprenavirja kot pri osebah z normalnim delovanjem jeter. Kljub manj pogosti uporabi ritonavirja so imele osebe s hudo okvaro jeter 64 % večjo C_{max} ritonavirja, 40 % večjo $AUC_{(0-24)}$ ritonavirja in 38 % večjo C12 ritonavirja kot osebe z normalnim delovanjem jeter, ki so dobile standardno shemo fosamprenavirja z ritonavirjem 700 mg/100 mg dvakrat na dan.

Osebe z blago, zmerno ali hudo jetrno okvaro so fosamprenavir v kombinaciji z ritonavirjem običajno dobro prenašale. Pri tem režimu odmerjanja sta bila profila neželenih učinkov in kliničnih laboratorijskih vrednosti podobna kot pri predhodnih študijah, izvedenih pri z virusom HIV-1 okuženih osebah z normalnim delovanjem jeter.

Nosečnost

Farmakokinetiko amprenavirja (APV) so raziskovali pri nosečnicah, ki so prejemale kombinacijo FPV/RTV 700/100 mg dvakrat na dan v drugem (n = 6) ali tretjem (n = 9) trimesečju in po porodu. Izpostavljenost APV je bila med nosečnostjo za 25 do 35 % manjša. Geometrična sredina (95 % IZ) in vrednost C_{tau} APV sta bili v drugem trimesečju 1,31 µg/ml (0,97; 1,77), v tretjem trimesečju 1,34 µg/ml (0,95; 1,89) in po porodu 2,03 µg/ml (1,46; 2,83) ter znotraj razpona vrednosti, ugotovljenega pri nenosečih ženskah, ki so prejemale enak režim s FPV/RTV.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost je bila podobna toksičnosti amprenavirja in se je pojavila pri plazemski izpostavljenosti, ki je bila nižja od tiste pri človeku po zdravljenju s priporočenimi odmerki fosamprenavirja v kombinaciji z ritonavirjem.

Študije toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih na odraslih podganah in psih so pokazale, da fosamprenavir povzroča prebavne motnje (slinjenje, bruhanje in mehkejšo do tekoče blato) in spremembe na jetrih (večja teža jeter, povečana serumska aktivnost jetrnih encimov in mikroskopske spremembe vključno z nekrozo hepatocitov). V primerjavi z zdravljenjem odraslih živali zdravljenje mladih živali ni povečalo toksičnosti, toda podatki nakazujejo, da je odgovor na zdravilo postopen in v skladu z odmerkom.

Študije vplivov fosamprenavirja na sposobnost razmnoževanja podgan so pokazale, da plodnost samcev ni bila prizadeta. Pri samicah so ob velikem odmerku ugotovili zmanjšanje teže gravidne maternice (od 0 do 16 %), verjetno zaradi zmanjšanja števila rumenih telesc v jajčnikih in ugnezenjih. Pri brejih podganah in samicah kunca ni bil opažen pomembnejši vpliv na embriofetalni razvoj, število abortusov pa je bilo večje. Sistemska izpostavljenost kuncev po največjem odmerku je bila enaka le 0,3-kratni izpostavljenosti pri človeku po največjem kliničnem odmerku in tako škodljiv vpliv fosamprenavirja na razvoj ni bil podrobno preučen. Pri podganah, ko so bile pre- in postnatalno izpostavljene fosamprenavirju, so mladiči kazali okrnjen fizični in funkcionalni razvoj in zaostajanje v rasti. Mladiči, ki so preživel, so bili manjši. Po doseženi spolni starosti je bilo pri takšnih mladičih ugotovljeno manjše število implantacijskih mest in podaljšanje obdobja gestacije.

V običajnih *in vitro* in *in vivo* testih fosamprenavir ni kazal mutagenega ali genotoksičnega delovanja. Pri dolgotrajnih študijah kancerogenosti fosamprenavirja na miših in podganah so pri miših pri izpostavljenosti, ki je ustrezala 0,1- do 0,3-kratni izpostavljenosti pri človeku pri uporabi fosamprenavirja v odmerku 700 mg in ritonavirja v odmerku 100 mg dvakrat na dan, opazili večjo pojavnost hepatocelularnih adenomov in hepatocelularnih karcinomov, pri podganah pa pri izpostavljenosti, ki je ustrezala 0,3- do 0,6-kratni izpostavljenosti pri človeku pri uporabi fosamprenavirja v odmerku 700 mg in ritonavirja v odmerku 100 mg dvakrat na dan, večjo pojavnost hepatocelularnih adenomov in folikularnih adenomov ščitnice. Pomen sprememb na jetrnih celicah pri glodalcih za človeka ni pojasnjen, vendar pa med kliničnimi preskušnji ali med uporabo zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet ni bilo znakov, ki bi kazali, da imajo te ugotovitve klinični pomen. Pri študijah s ponavljajočimi se odmerki fosamprenavirja pri podganah so ugotovili učinke, ki so bili v skladu z indukcijo jetrnih encimov, kar pri podganah povzroča nagnjenost k pojavu ščitničnih tumorjev. Kaže, da je potencial za pojav ščitničnih tumorjev vrstno specifičen. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan. Le pri podganah so pri samcih pri izpostavljenosti, ki je ustrezala 0,5-kratni izpostavljenosti pri človeku, ugotovili večjo pojavnost hiperplazije intersticijskih celic, pri samicah pa pri izpostavljenosti, ki je ustrezala 1,1-kratni izpostavljenosti pri človeku, večjo pojavnost adenokarcinomov na maternični sluznici. Pojavnost sprememb na maternični sluznici je bila nekoliko večja kot pri sočasnih kontrolah, vendar pa znotraj osnovnih meja za samice podgan. Pomen adenokarcinomov na maternični sluznici za človeka ni pojasnjen, vendar pa med kliničnimi preskušnji ali med uporabo zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet ni bilo znakov, ki bi kazali, da imajo te ugotovitve klinični pomen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

hipromeloza
sukraloza
propilenglikol
metilparahidroksibenzoat (E218)
propilparahidroksibenzoat (E216)
polisorbat 80
kalcijev klorid dihidrat
umetna aroma žvečilnega gumija z okusom grozdja
naravna aroma poprove mete
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

28 dni po prvem odprtju zdravilo zavržite.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno polipropilensko zaporko, ki vsebujejo 225 ml peroralne suspenzije. V škatli je priložen tudi polietilenski nastavek za brizgo in 10 ml odmerna brizga, ki je sestavljena iz polipropilenske cevi (z ml lestvico) in polietilenskega bata.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/04/282/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12. julij 2004

Datum zadnjega podaljšanja: 15. maj 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Filmsko obložene tablete

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

Peroralna suspenzija

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko vplivajo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA TABLETE

1. IME ZDRAVILA

Telzir 700 mg filmsko obložene tablete
fosamprenavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 700 mg fosamprenavirja v obliki kalcijeve soli fosamprenavirja (ustreza približno 600 mg amprenavirja).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/282/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

LOT

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

telzir 700 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

NALEPKA ZA PLASTENKO S TABLETAMI

1. IME ZDRAVILA

Telzir 700 mg filmsko obložene tablete
fosamprenavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 700 mg fosamprenavirja v obliki kalcijeve soli fosamprenavirja (ustreza približno 600 mg amprenavirja).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/282/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

LOT

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILOVI PISAVI

Podatek je naveden le na škatli.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PERORALNO SUSPENZIJO

1. IME ZDRAVILA

Telzir 50 mg/ml peroralna suspenzija
fosamprenavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml peroralne suspenzije vsebuje 50 mg fosamprenavirja v obliki kalcijeve soli fosamprenavirja (ustreza približno 43 mg amprenavirja).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

To zdravilo vsebuje tudi konzervanse:
metilparahidroksibenzoat (E218) in propilparahidroksibenzoat (E216), za dodatne informacije glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Plastenka z 225 ml peroralne suspenzije
V škatlici je priložena tudi 10 ml umerjena odmerna brizga in nastavek.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

Pred uporabo plastenko dobro pretresite.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

28 dni po prvem odprtju zdravilo zavržite.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/282/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

LOT

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

telzir 50 mg/ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

NALEPKA ZA PLASTENKO S PERORALNO SUSPENZIJO

1. IME ZDRAVILA

Telzir 50 mg/ml peroralna suspenzija
fosamprenavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml peroralne suspenzije vsebuje 50 mg fosamprenavirja v obliki kalcijeve soli fosamprenavirja (ustreza približno 43 mg amprenavirja).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

To zdravilo vsebuje tudi konzervanse:
metilparahidroksibenzoat (E218) in propilparahidroksibenzoat (E216), za dodatne informacije glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

225 ml peroralne suspenzije
V škatli je priložena tudi 10 ml umerjena odmerna brizga in nastavek.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

Pred uporabo plastenko dobro pretresite.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

28 dni po prvem odprtju zdravilo zavržite.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/282/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

LOT

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Podatek je naveden le na škatli.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Telzir 700 mg filmsko obložene tablete fosamprenavir

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- **Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.**

Kaj vsebuje navodilo

1. **Kaj je zdravilo Telzir in za kaj ga uporabljamo**
2. **Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Telzir**
3. **Kako jemati zdravilo Telzir**
4. **Možni neželeni učinki**
5. **Shranjevanje zdravila Telzir**
6. **Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

1. Kaj je zdravilo Telzir in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Telzir uporabljamo za zdravljenje okužbe z virusom HIV (virusom humane imunске pomanjkljivosti).

Zdravilo Telzir spada med protiretrovirusna zdravila. Uporabljamo ga skupaj z nizkim odmerkom drugega zdravila, ritonavirja, ki poveča količino zdravila Telzir v krvi. Zdravilo Telzir spada v skupino protiretrovirusnih zdravil, ki se imenuje *zaviralci proteaz*. Proteaza je encim virusa HIV, ki virusu omogoča razmnoževanje v belih krvnih celicah (*celice CD4*) v krvi. Zdravilo Telzir prekine delovanje proteaze in s tem ustavi razmnoževanje virusa HIV ter prepreči okužbo dodatnih celic CD4.

Zdravilo Telzir z nizkimi odmerki ritonavirja uporabljamo v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili ('kombinirano zdravljenje') za zdravljenje okužbe z virusom HIV pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starejših od 6 let.

Virus HIV lahko postane odporen na zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Da bi se temu izognili in preprečili slabšanje bolezni, je zelo pomembno, da vsa zdravila jemljete natančno po zdravnikovih navodilih.

Zdravilo Telzir ne more preprečiti širjenja okužbe z virusom HIV. Okužba z virusom HIV se prenaša pri spolnem stiku z okuženo osebo ali stiku z okuženo krvjo (na primer pri skupni uporabi injekcijskih igel).

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Telzir

Zdravilo Telzir morate jemati v kombinaciji z nizkimi odmerki ritonavirja in z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Pomembno je, da natančno preberete vsa zdravilom priložena navodila za uporabo. Če imate kakršnokoli dodatno vprašanje o uporabi ritonavirja ali drugih predpisanih zdravil, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Ne jemljite zdravila Telzir:

- če ste **alergični na fosamprenavir**, amprenavir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6) ali ritonavir.
- če jemljete katero od navedenih zdravil:
 - alfuzosin (uporabljamo ga za zdravljenje **bolezni prostate**)
 - astemizol ali terfenadin (pogosto ju uporabljamo za zdravljenje simptomov **alergije** – ti zdravili sta lahko na voljo tudi brez recepta)
 - pimozid (uporabljamo ga za zdravljenje **shizofrenije**)
 - kvetiapin (uporabljamo ga za zdravljenje **shizofrenije, bipolarnih motenj in velike depresije**)
 - lurazidon (uporabljamo ga za zdravljenje **shizofrenije in bipolarnih motenj**)
 - cisaprid (uporabljamo ga za lajšanje **prebavnih težav**)
 - ergot derivati (uporabljamo jih za zdravljenje **glavobolov**)
 - rifampicin (uporabljamo ga za zdravljenje **tuberkuloze**)
 - amiodaron, kinidin, flekainid in propafenon (**zdravila za zdravljenje bolezni srca**)
 - bepridil (uporabljamo ga za zdravljenje **visokega krvnega tlaka**)
 - peroralni midazolam ali peroralni triazolam (uporabljamo ju za zdravljenje **tesnobe**)
 - pripravki, ki vsebujejo **šentjanževko** (*Hypericum perforatum*)
 - lovastatin, simvastatin (uporabljamo ju za zniževanje vrednosti **holesterola**)
 - sildenafil, če se uporablja za zdravljenje **pljučne arterijske hipertenzije**, (bolezni, ki prizadene pljučne žile)
 - paritaprevir (uporabljamo ga za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C)

→ Če se kar koli od navedenega nanaša na vas, o tem obvestite svojega zdravnika.

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Telzir

Pred začetkom jemanja zdravila Telzir se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- Če ste **alergični na zdravila, ki vsebujejo sulfonamide**. V tem primeru ste lahko alergični tudi na zdravilo Telzir.
- Če imate **bolezen jeter**. Zdravnik lahko glede na obseg okvare jeter zmanjša odmerek zdravila Telzir in ritonavirja. Med jemanjem zdravila Telzir boste pod rednim zdravniškim nadzorom. Če se bolezen jeter poslabša, bo morda treba zdravljenje z zdravilom Telzir začasno ali trajno prekiniti. Pri bolnikih s hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s kombiniranim zdravljenjem, obstaja večje tveganje za pojav hudih jetrnih težav.
- Če imate **hemofilijo**. Med jemanjem zaviralcev proteaz (kot je zdravilo Telzir) so krvavitve lahko hujše. Razlog ni znan. Za nadziranje krvavitev bo morda potrebno dodatno zdravljenje s faktorjem VIII.
- Če imate **sladkorno bolezen**. Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali protiretrovirusna zdravila, vključno z zaviralci proteaz, so poročali o zvišanju vrednosti krvnega sladkorja in poslabšanju sladkorne bolezni. Med zdravljenjem s temi zdravili se je pri nekaterih bolnikih razvila sladkorna bolezen.
- Če jemljete še katerokoli drugo zdravilo. Glejte poglavje 'Druga zdravila in zdravilo Telzir'.

→ Če se kar koli od navedenega nanaša na vas, o tem obvestite svojega zdravnika. Med zdravljenjem bodo potrebne dodatne preiskave, vključno s preiskavami krvi.

Pred in med zdravljenjem s zdravilom Telzir bo vaš zdravnik kontroliral vrednosti sladkorja v krvi.

Bodite pozorni na pomembne simptome

Pri posameznih bolnikih lahko med jemanjem zdravil za zdravljenje okužbe z virusom HIV pride do pojava stanja, ki je lahko resno.

To vključuje:

- ponovitev starih okužb
- spremembo v obliki vašega telesa
- težave s kostmi.

Poznati morate pomembne znake in simptome in biti med zdravljenjem z zdravilom Telzir pozorni na njihov pojav.

Preberite informacije pod ' Drugi neželeni učinki kombiniranega zdravljenja okužbe z virusom HIV' v poglavju 4 tega navodila. Če imate kakršnokoli vprašanje o teh informacijah ali danih nasvetih:

→Posvetujte se s svojim zdravnikom.

Pojavi se lahko kožni izpuščaj.

Vendar pa lahko kljub temu nadaljujete z jemanjem zdravila Telzir. Kožni izpuščaj se lahko zdravi z antihistaminiki. V redkih primerih lahko kožni izpuščaj postane hud in resen (*Stevens-Johnsonov sindrom*). V tem primeru je treba zdravljenje z zdravilom Telzir nemudoma prekiniti, zdravljenja pa se ne sme nikoli več uvesti.

Druga zdravila in zdravilo Telzir

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo – vključno z zdravili iz zelišč in drugimi zdravili, ki ste jih dobili brez recepta. Zdravnik bo presodil, če lahko ta zdravila jemljete skupaj z zdravilom Telzir in ritonavirjem. To je **zelo pomembno**, saj lahko zdravilo Telzir ali ritonavir okrepi ali oslabi učinek drugih zdravil, kar lahko včasih resno ogrozi zdravstveno stanje.

Nekaterih zdravil ne smete jemati skupaj z zdravilom Telzir. Preverite seznam teh zdravil pod 'Ne jemljite zdravila Telzir' na začetku poglavja 2 tega navodila.

Zdravila, ki jih ni priporočljivo uporabljati skupaj s kombinacijo Telzir/ritonavir:

- ketokonazol in itrakonazol v odmerkih, večjih od 200 mg na dan (uporabljamo ju za zdravljenje **glivičnih okužb**)
- rifabutin v odmerkih, večjih od 150 mg vsak drugi dan (**antibiotik**)
- lidokain v obliki injekcij halofantrin (uporabljamo ga za zdravljenje **malariae**)
- sildenafil, vardenafil ali tadalafil (uporabljamo jih za zdravljenje **erektilne disfunkcije**)
- odmerki atorvastatina, večji od 20 mg na dan (uporabljamo jih za zniževanje vrednosti **holesterola**)
- flutikazonpropionat in podobna zdravila za zdravljenje **astme**, razen če je nujno potrebno. V tem primeru je potreben skrben zdravniški nadzor.
- kombinacija **lopinavir/ritonavir** (uporabljamo jo za zdravljenje **okužbe z virusom HIV**)
- raltegravir (uporabljamo ga za zdravljenje **okužbe z virusom HIV**)
- simeprevir, daklatasvir (uporabljamo jih za zdravljenje **okužbe z virusom hepatitisa C**)
- maravirok (uporabljamo ga za zdravljenje **okužbe z virusom HIV**)

Če boste naslednja zdravila jemali skupaj s kombinacijo Telzir/ritonavir, vas bo zdravnik skrbno nadziral:

- atorvastatin, v odmerkih do 20 mg na dan (uporabljamo ga za zniževanje vrednosti **holesterola**)
- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin (uporabljamo jih za zdravljenje **epilepsije**)
- ciklosporin, rapamicin, takrolimus (uporabljamo jih za zaviranje **imunskega sistema**)
- dolutegravir (uporabljamo ga za zdravljenje **okužbe z virusom HIV**)
- dezipramin, nortriptilin, paroksetin in podobna zdravila (uporabljamo jih za zdravljenje **depresije**)
- varfarin in druga zdravila za **preprečevanje nastajanja krvnih strdkov**
- injiciran midazolam (uporabljamo ga za zdravljenje **tesnobe**)
- klaritromicin, eritromicin (**antibiotik**)
- metadon (**nadomestek heroina**)
- dasatinib, nilotinib, ibrutinib, vinblastin in everolimus (uporabljamo jih za zdravljenje **več tipov raka**)

Vaš odmerek zdravila Telzir bo morda potrebno spremeniti, če jemljete

- etravirin (uporabljamo ga za zdravljenje **okužb z virusom HIV**)

Hormonska kontracepcija

Jemanje zdravila Telzir in ritonavirja skupaj s kontracepcijskimi tabletami lahko škoduje jetrom, učinkovitost kontracepcije pa se lahko zmanjša.

→ **Uporablajte alternativno, nehormonsko obliko kontracepcije, kot je kondom.**

Študij o uporabi kombinacije Telzir/ritonavir skupaj z drugimi oblikami hormonskega zdravljenja, kot je hormonsko nadomestno zdravljenje, niso izvedli.

Nosečnost

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujte zanositev:

→ **Posvetujte se s svojim zdravnikom ali s farmacevtom** o tveganjih in koristih zdravljenja z zdravilom Telzir.

Dojenje

Dojenje **ni priporočljivo** pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka. Ni znano ali sestavine zdravila Telzir prehajajo v materino mleko. Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, **se glede tega čim prej pogovorite z zdravnikom.**

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Telzir lahko povzroči omotico in druge neželene učinke, ki lahko zmanjšajo zbranost.

→ **Ne vozite vozil in ne upravljate strojev**, če se ne počutite dobro.

Bodite v rednem stiku s svojim zdravnikom

Zdravilo Telzir pomaga nadzirati bolezen, vendar pa okužbe z virusom HIV ne more ozdraviti. Da bolezen ne bo napredovala, morate zdravilo jemati vsak dan. Še vedno pa se lahko pojavijo druge okužbe in bolezni, ki so povezane z okužbo z virusom HIV.

→ **Bodite v stiku s svojim zdravnikom** in brez zdravnikovega nasveta **zdravila Telzir ne nehajte jemati.**

Zdravilo Telzir vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto odmerka, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Telzir

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Zelo pomembno je, da vzamete **celoten** dnevni odmerek zdravila Telzir in ritonavirja, kot vam je predpisal zdravnik. **Ne jemljite večjega odmerka** od priporočenega. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Tablete pogoltnite cele skupaj z vodo ali drugo pijačo. Telzir tablete lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje. Zdravilo Telzir je na voljo tudi v obliki tekočine (peroralna suspenzija), ki je namenjena bolnikom, ki ne morejo pogoltniti tablet. (Za navodila za uporabo Telzir peroralne suspenzije skupaj s hrano ali brez nje glejte navodila za uporabo Telzir peroralne suspenzije.)

Koliko zdravila jemati

Odrasli

Priporočeni odmerek je **ena 700-mg tableta zdravila Telzir dvakrat na dan** s 100 mg ritonavirja dvakrat na dan.

Otroci od 6. leta starosti in s telesno maso vsaj 39 kg

Otroci lahko dobijo odmerek za odrasle - **eno 700 mg tableto zdravila Telzir dvakrat na dan** in 100 mg ritonavirja dvakrat na dan - če lahko tablete pogoltnejo cele.

Otroci od 6. leta starosti in s telesno maso manj kot 39 kg

Uporabite peroralno suspenzijo zdravila Telzir.

Odrasli z boleznijo jeter

Če imate blago bolezen jeter, je odmerek **ena tableta zdravila Telzir (700 mg) dvakrat na dan** s 100 mg ritonavirja **le enkrat na dan**. Če imate zmerno ali hudo bolezen jeter je potrebno odmerek

zdravila Telzir znižati. Odmerka ne smete prilagoditi s zdravilom Telzir tablete. Uporabiti morate zdravilo Telzir peroralna suspenzija.

Če ste vzeli prevelik odmerek zdravila Telzir

Če ste vzeli odmerek zdravila Telzir, večji od predpisanega:

→**Nemudoma se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.**

Če ste pozabili vzeti zdravilo Telzir

Če ste pozabili vzeti odmerek zdravila Telzir, ga vzemite takoj, ko se spomnite, nato pa nadaljujte z jemanjem zdravila kot pred tem. **Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.**

Zdravila Telzir ne smete prenehati jemati brez zdravnikovega nasveta

Zdravilo Telzir jemljite tako dolgo kot vam to svetuje zdravnik. Zdravila ne nehajte jemati, ne da bi vam tako svetoval zdravnik.

4. Možni neželeni učinki

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri zdravljenju okužbe z virusom HIV ni mogoče vedno vedeti, ali je vzrok neželenim učinkom zdravilo Telzir, druga zdravila, ki jih jemljete sočasno, ali bolezen HIV sama. Tako je nadvse pomembno, **da svojega zdravnika obvestite prav o vsaki spremembi svojega zdravstvenega stanja.**

Zelo pogosti neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri **več kot 1 od 10 bolnikov:**

- Driska.
- Zvišana vrednost *holesterola* (vrsta maščobe v krvi).

Pogosti neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri **do 1 od 10 bolnikov:**

- Zvišana vrednost *trigliceridov* (vrsta maščobe v krvi).
- Siljenje na bruhanje (*navzea*) ali bruhanje, bolečina v trebuhu, neredno odvajanje blata.
- Kožni izpuščaji (rdeč, privzdignjen ali srbeč) – če je kožni izpuščaj hud, bo zdravljenje s tem zdravilom morda treba prekiniti.
- Glavobol, omotica.
- Utrujenost.
- Zvišana aktivnost jetrnih encimov, imenovanih *transaminaze*, zvišana aktivnost encima trebušne slinavke, imenovanega *lipaza*.
- Ščemenje ali otrplost okoli ustnic in ust.

Občasni neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri **do 1 od 100 bolnikov:**

- Otekline obraza, ustnic in jezika (*angioedem*).

Redki neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri **do 1 od 1.000 bolnikov:**

- Huda ali smrtno nevarna kožna reakcija (*Stevens-Johnsonov sindrom*).

Pojavijo se lahko težave z mišicami

Poročali so o bolečinah v mišicah, občutljivosti ali šibkosti mišic, še posebej pri protiretrovirusnemu zdravljenju, ki je vključevalo zaviralce proteaz in nukleozidne analoge. V redkih primerih so bile te mišične težave hude (*rabdomioliza*). Če se pojavijo kakršnekoli težave z mišicami:

→**Obvestite svojega zdravnika.**

Pri bolnikih s hemofilijo se lahko pojavijo hujše krvavitve

Pri bolnikih s **hemofilijo tipa A in B** so med jemanjem zaviralcev proteaz poročali o hujših krvavitvah.

V tem primeru:

→**Nemudoma se posvetujte s svojim zdravnikom.**

V primeru pojava neželenih učinkov

→**Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če katerikoli neželeni učinek postane resen ali moteč**, ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu.

Drugi neželeni učinki kombiniranega zdravljenja okužbe z virusom HIV

Aktivirajo se lahko stare okužbe

Bolniki z napredovalo okužbo z virusom HIV (AIDS) imajo oslabiljen imunski sistem in so občutljivejši za pojav resnih okužb (oportunistične okužbe). Pri teh bolnikih se lahko po uvedbi zdravljenja aktivirajo stare, pritrjene okužbe, in pojavijo znaki in simptomi vnetja. Ti simptomi so verjetno posledica okrepitev telesnega imunskega sistema, ko se telo lahko začne boriti s temi okužbami.

Poleg oportunističnih okužb se vam lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavi kakšna avtoimunska bolezen (to je bolezen, ki nastane, če imunski sistem napade zdrava telesna tkiva). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo veliko mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakšne simptome okužbe ali druge simptome, npr. šibkost mišic, šibkost, ki se začne v dlaneh in stopalih in se širi navzgor proti trupu, razbijanje srca (palpitacije), tresenje ali čezmerno aktivnost, o tem takoj obvestite svojega zdravnika, da boste deležni potrebnega zdravljenja.

Če med jemanjem zdravila Telzir opazite katerikoli simptom okužbe ali znak vnetja:

→**Nemudoma obvestite svojega zdravnika.** Brez zdravnikovega nasveta **ne jemljite drugih zdravil za zdravljenje okužb.**

Pojavijo se lahko težave s kostmi

Pri nekaterih bolnikih se med kombiniranim zdravljenjem okužbe z virusom HIV lahko pojavi stanje, imenovano *osteonekroza*. Pri tej bolezni zaradi zmanjšane oskrbe s krvjo odmre delček kostnega tkiva. Pojav tega stanja je verjetnejši pri bolnikih:

- ki se dolgotrajno zdravijo s kombiniranim zdravljenjem.
- ki sočasno jemljejo protivnetna zdravila, ki se imenujejo kortikosteroidi.
- ki uživajo alkohol.
- ki imajo zelo oslabil imunski sistem.
- ki imajo prekomerno telesno maso.

Znaki, na katere morate biti pozorni, so:

- **okorelost sklepov.**
- **bolečine** (še posebej v kolčnem, kolenskem in ramenskem sklepu).
- **težave pri gibanju.**

Če opazite kateregakoli od teh simptomov:

→**Obvestite svojega zdravnika.**

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih

lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Telzir

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na platenki in škatli.

Za shranjevanje zdravila Telzir niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Telzir

- **Učinkovina je fosamprenavir.** Ena tableta vsebuje 700 mg fosamprenavirja v obliki fosamprenavir, kalcijeve soli (ustreza približno 600 mg amprenavirja).
- Pomožne snovi so: mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, povidon K30, magnezijev stearat, brezvodni koloidni silicijev dioksid, hipromeloza, titanov dioksid (E171), triacetin in rdeči železov oksid (E172).

Izgled zdravila Telzir in vsebina pakiranja

Zdravilo Telzir je na voljo v platenkah, ki vsebujejo 60 filmsko obloženih tablet. Tablete imajo obliko kapsule, so bikonveksne in rožnate ter na eni strani označene z oznako GXLL7.

Za bolnike, ki ne morejo pogoltniti tablet, je zdravilo Telzir na voljo tudi v obliki peroralne suspenzije.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Proizvajalec

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

Navodilo za uporabo

Telzir 50 mg/ml peroralna suspenzija fosamprenavir

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- **Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.**

Kaj vsebuje navodilo

1. **Kaj je zdravilo Telzir in za kaj ga uporabljamo**
2. **Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Telzir**
3. **Kako jemati zdravilo Telzir**
4. **Možni neželeni učinki**
5. **Shranjevanje zdravila Telzir**
6. **Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

1. **Kaj je zdravilo Telzir in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Telzir uporabljamo za zdravljenje okužbe z virusom HIV (virusom humane imunске pomanjkljivosti).

Zdravilo Telzir spada med protiretrovirusna zdravila. Uporabljamo ga skupaj z nizkim odmerkom drugega zdravila, ritonavirja, ki poveča količino zdravila Telzir v krvi. Zdravilo Telzir spada v skupino protiretrovirusnih zdravil, ki se imenuje *zaviralci proteaz*. Proteaza je encim virusa HIV, ki virusu omogoča razmnoževanje v belih krvnih celicah (*celice CD4*) v krvi. Zdravilo Telzir prekine delovanje proteaze in s tem ustavi razmnoževanje virusa HIV ter prepreči okužbo dodatnih celic CD4.

Zdravilo Telzir z nizkimi odmerki ritonavirja uporabljamo v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili ('kombinirano zdravljenje') za zdravljenje okužbe z virusom HIV pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starejših od 6 let.

Virus HIV lahko postane odporen na zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Da bi se temu izognili in preprečili slabšanje bolezni, je zelo pomembno, da vsa zdravila jemljete natančno po zdravnikovih navodilih.

Zdravilo Telzir ne more preprečiti širjenja okužbe z virusom HIV. Okužba z virusom HIV se prenaša pri spolnem stiku z okuženo osebo ali stiku z okuženo krvjo (na primer pri skupni uporabi injekcijskih igel).

2. **Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Telzir**

Zdravilo Telzir morate jemati v kombinaciji z nizkimi odmerki ritonavirja in z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Pomembno je, da natančno preberete vsa zdravilom priložena navodila za uporabo. Če imate kakršnokoli dodatno vprašanje o uporabi ritonavirja ali drugih predpisanih zdravil, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Ne jemljite zdravila Telzir:

- če ste **alergični na fosamprenavir**, amprenavir ali katero koli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6) ali ritonavir.
- če jemljete katero od navedenih zdravil:
 - alfuzosin (uporabljamo ga za zdravljenje **bolezni prostate**)
 - astemizol ali terfenadin (pogosto ju uporabljamo za zdravljenje simptomov **alergije** – ti zdravili sta lahko na voljo tudi brez recepta)
 - pimozid (uporabljamo ga za zdravljenje **shizofrenije**)
 - kvetiapin (uporabljamo ga za zdravljenje **shizofrenije, bipolarnih motenj in velike depresije**)
 - lurazidon (uporabljamo ga za zdravljenje **shizofrenije in bipolarnih motenj**)
 - cisaprid (uporabljamo ga za lajšanje **prebavnih težav**)
 - ergot derivati (uporabljamo jih za zdravljenje **glavobolov**)
 - rifampicin (uporabljamo ga za zdravljenje **tuberkuloze**)
 - amiodaron, kinidin, flekainid in propafenon (**zdravila za zdravljenje bolezni srca**)
 - bepridil (uporabljamo ga za zdravljenje **visokega krvnega tlaka**)
 - peroralni midazolam ali peroralni triazolam (uporabljamo ju za zdravljenje **tesnobe**)
 - pripravki, ki vsebujejo **šentjanževko** (*Hypericum perforatum*)
 - lovastatin, simvastatin (uporabljamo ju za zniževanje vrednosti **holesterola**)
 - sildenafil, če se uporablja za zdravljenje **pljučne arterijske hipertenzije**, (bolezni, ki prizadene pljučne žile)
 - paritaprevir (uporabljamo ga za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C)

→ Če se kar koli od navedenega nanaša na vas, o tem obvestite svojega zdravnika.

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Telzir

→ Pred začetkom jemanja zdravila Telzir se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- Če ste **alergični na zdravila, ki vsebujejo sulfonamide**. V tem primeru ste lahko alergični tudi na zdravilo Telzir.
- Če imate **bolezen jeter**. Zdravnik lahko glede na obseg okvare jeter zmanjša odmerek zdravila Telzir in ritonavirja. Med jemanjem zdravila Telzir boste pod rednim zdravniškim nadzorom. Če se bolezen jeter poslabša, bo morda treba zdravljenje z zdravilom Telzir začasno ali trajno prekiniti. Pri bolnikih s hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s kombiniranim zdravljenjem, obstaja večje tveganje za pojav hudih jetrnih težav.
- Če imate **hemofilijo**. Med jemanjem zaviralcev proteaz (kot je zdravilo Telzir) so krvavitve lahko hujše. Razlog ni znan. Za nadziranje krvavitev bo morda potrebno dodatno zdravljenje s faktorjem VIII.
- Če imate **sladkorno bolezen**. Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali protiretrovirusna zdravila, vključno z zaviralci proteaz, so poročali o zvišanju vrednosti krvnega sladkorja in poslabšanju sladkorne bolezni. Med zdravljenjem s temi zdravili se je pri nekaterih bolnikih razvila sladkorna bolezen.
- Če jemljete še katerokoli drugo zdravilo. Glejte poglavje 'Druga zdravila in zdravilo Telzir'.

→ Če se kar koli od navedenega nanaša na vas, o tem obvestite svojega zdravnika. Med zdravljenjem bodo potrebne dodatne preiskave, vključno s preiskavami krvi.

Pred in med zdravljenjem z zdravilom Telzir bo vaš zdravnik kontroliral vrednosti sladkorja v krvi.

Bodite pozorni na pomembne simptome

Pri posameznih bolnikih lahko med jemanjem zdravil za zdravljenje okužbe z virusom HIV pride do pojava stanja, ki je lahko resno.

To vključuje:

- ponovitev starih okužb
- spremembo v obliki vašega telesa
- težave s kostmi.

Poznati morate pomembne znake in simptome in biti med zdravljenjem z zdravilom Telzir pozorni na njihov pojav.

Preberite informacije pod ' Drugi neželeni učinki kombiniranega zdravljenja okužbe z virusom HIV' v poglavju 4 tega navodila. Če imate kakršnokoli vprašanje o teh informacijah ali danih nasvetih:

→**Posvetujte se s svojim zdravnikom.**

Pojavi se lahko kožni izpuščaj.

Vendar pa lahko kljub temu nadaljujete z jemanjem zdravila Telzir. Kožni izpuščaj se lahko zdravi z antihistaminiki. V redkih primerih lahko kožni izpuščaj postane hud in resen (*Stevens-Johnsonov sindrom*). V tem primeru je treba zdravljenje z zdravilom Telzir nemudoma prekiniti, zdravljenja pa se ne sme nikoli več uvesti.

Druga zdravila in zdravilo Telzir

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo – vključno z zdravili iz zelišč in drugimi zdravili, ki ste jih dobili brez recepta. Zdravnik bo presodil, če lahko ta zdravila jemljete skupaj z zdravilom Telzir in ritonavirjem. To je **zelo pomembno**, saj lahko zdravilo Telzir ali ritonavir okrepi ali oslabi učinek drugih zdravil, kar lahko včasih resno ogrozi zdravstveno stanje.

Nekaterih zdravil ne smete jemati skupaj z zdravilom Telzir. Preverite seznam teh zdravil pod 'Ne jemljite zdravila Telzir' na začetku poglavja 2 tega navodila.

Zdravila, ki jih ni priporočljivo uporabljati skupaj s kombinacijo Telzir/ritonavir:

- ketokonazol in itrakonazol v odmerkih, večjih od 200 mg na dan (uporabljamo ju za zdravljenje **glivičnih okužb**)
- rifabutin v odmerkih, večjih od 150 mg vsak drugi dan (**antibiotik**)
- lidokain v obliki injekcij
- halofantrin (uporabljamo ga za zdravljenje **malariae**)
- sildenafil, vardenafil ali tadalafil (uporabljamo jih za zdravljenje **erektilne disfunkcije**)
- odmerki atorvastatina, večji od 20 mg na dan (uporabljamo jih za zniževanje vrednosti **holesterola**)
- flutikazonpropionat in podobna zdravila za zdravljenje **astme**, razen če je nujno potrebno. V tem primeru je potreben skrben zdravniški nadzor.
- kombinacija lopinavir/ritonavir (uporabljamo jo za zdravljenje **okužbe z virusom HIV**)
- raltegravir (uporabljamo ga za zdravljenje **okužbe z virusom HIV**)
- simeprevir, daklatasvir (uporabljamo jih za zdravljenje **okužbe z virusom hepatitisa C**)
- maravirok (uporabljamo ga za zdravljenje **okužbe z virusom HIV**)

Če boste naslednja zdravila jemali skupaj s kombinacijo Telzir/ritonavir, vas bo zdravnik skrbno nadziral:

- atorvastatin, v odmerkih do 20 mg na dan (uporabljamo ga za zniževanje vrednosti **holesterola**)
- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin (uporabljamo jih za zdravljenje **epilepsije**)
- ciklosporin, rapamicin, takrolimus (uporabljamo jih za zaviranje **imunskega sistema**)
- **dezipramin, nortriptilin, paroksetin** in podobna zdravila (uporabljamo jih za zdravljenje **depresije**)
- **varfarin** in druga zdravila za **preprečevanje nastajanja krvnih strdkov**
- injiciran midazolam (uporabljamo ga za zdravljenje **tesnobe**)
- klaritromicin, eritromicin (**antibiotik**)
- metadon (**nadomestek heroina**)
- dasatinib, nilotinib, ibrutinib, vinblastin in everolimus (uporabljamo jih za zdravljenje več tipov raka)

Vaš odmerek zdravila Telzir bo morda potrebno spremeniti, če jemljete

- etravirin (uporabljamo ga za zdravljenje **okužb z virusom HIV**)

Hormonska kontracepcija

Jemanje zdravila Telzir in ritonavirja skupaj s kontracepcijskimi tabletami lahko škoduje jetrom, učinkovitost kontracepcije pa se lahko zmanjša.

→ **Uporabljajte alternativno, nehormonsko obliko kontracepcije, kot je kondom.**

Študij o uporabi kombinacije Telzir/ritonavir skupaj z drugimi oblikami hormonskega zdravljenja, kot je hormonsko nadomestno zdravljenje, niso izvedli.

Jemanje zdravila Telzir in hrana

Odrasli morajo zdravilo Telzir peroralna suspenzija jemati **brez hrane** in na prazen želodec.

Otroci in mladostniki morajo zdravilo Telzir peroralna suspenzija jemati **skupaj s hrano**.

Nosečnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseče ali načrtujete zanositev:

→ **Posvetujte se s svojim zdravnikom ali s farmacevtom** o tveganjih in koristih zdravljenja z zdravilom Telzir.

Dojenje

Dojenje **ni priporočljivo** pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka. Ni znano ali sestavine zdravila Telzir prehajajo v materino mleko. Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, **se glede tega čim prej pogovorite z zdravnikom**.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah Telzir peroralne suspenzije

Zdravilo Telzir peroralna suspenzija vsebuje **propilparahidroksibenzoat** in **metilparahidroksibenzoat**. Ti dve pomožni snovi lahko povzročita alergijske reakcije (lahko zapoznele).

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Telzir lahko povzroči omotico in druge neželene učinke, ki lahko zmanjšajo zbranost.

→ **Ne vozite vozil in ne upravljate strojev**, če se ne počutite dobro.

Bodite v rednem stiku s svojim zdravnikom

Zdravilo Telzir pomaga nadzirati bolezen, vendar pa okužbe z virusom HIV ne more ozdraviti. Da bolezen ne bo napredovala, morate zdravilo jemati vsak dan. Še vedno pa se lahko pojavijo druge okužbe in bolezni, ki so povezane z okužbo z virusom HIV.

→ **Bodite v stiku s svojim zdravnikom** in brez zdravnikovega nasveta **zdravila Telzir ne nehajte jemati**.

3. Kako jemati zdravilo Telzir

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Zelo pomembno je, da vzamete **celoten** dnevni odmerek zdravila Telzir in ritonavirja, kot vam je predpisal zdravnik. **Ne jemljite večjega odmerka** od priporočenega. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Pred prvo uporabo platenko stresajte 20 sekund. Pred vsako naslednjo uporabo platenko stresajte 5 sekund.

Za natančno odmerjanje odmerka je pakiranju priložena na 10 ml umerjena odmerna brizga.

Koliko zdravila jemati

Odrasli

Odrasli morajo peroralno suspenzijo zdravila Telzir jemati **brez** hrane in na prazen želodec.

Priporočeni odmerek je **14 ml zdravila Telzir peroralna suspenzija** (700 mg fosamprenavirja) **dvakrat na dan** z 100 mg ritonavirja (v obliki kapsul ali peroralne suspenzije) dvakrat na dan.

Otroci od 6. leta starosti in s telesno maso vsaj 25 kg

Otroci morajo peroralno suspenzijo zdravila Telzir jemati **skupaj s hrano**.

Natančen odmerek bo določil zdravnik na osnovi **telesne mase**.

Priporočeni odmerek je **0,36 ml/kg** peroralne suspenzije Telzir (18 mg fosamprenavirja na kg) **dvakrat na dan** skupaj s 3 mg/kg peroralne raztopine ritonavirja dvakrat na dan.

Za otroke, ki tehtajo manj kot 25 kg, ni mogoče dati priporočil za odmerjanje.

Otroci lahko jemljejo odmerek ritonavir kapsul za odrasle (100 mg dvakrat na dan), če imajo telesno maso vsaj 33 kg in lahko kapsulo pogoltnejo celo.

Kot alternativa jemanju peroralne suspenzije Telzir

Otroci lahko dobijo odmerek za odrasle - **eno 700 mg tableto zdravila Telzir dvakrat na dan** (in 100 mg ritonavirja dvakrat na dan) - če tehtajo vsaj 39 kg in lahko tablete pogoltnejo cele.

Otroci, mlajši od 6 let

Zdravilo Telzir ni priporočljivo za otroke, mlajše od 6 let.

Odrasli z boleznijo jeter

Če imate blago bolezen jeter, je odmerek **14 ml zdravila Telzir peroralna suspenzija** (700 mg fosamprenavirja) **dvakrat na dan** s 100 mg ritonavirja le enkrat na dan. Če imate zmerno bolezen jeter, je odmerek **9 ml Telzir peroralne suspenzije** (450 mg fosamprenavirja) dvakrat na dan s 100 mg ritonavirja **le enkrat na dan**. Če imate hudo bolezen jeter, je odmerek **6 ml Telzir peroralne suspenzije** (300 mg fosamprenavirja) dvakrat na dan s 100 mg ritonavirja **le enkrat na dan**.

Postopna navodila

V platenki ali odmerni brizgi zdravila Telzir ne smete mešati z nobenim drugim zdravilom.

1. **Odstranite plastični ovoj** z brizge/nastavka.
2. Pred uporabo **platenko dobro pretresite**.
3. **Platenko odprite**. Pokrovček varno shranite.
4. **Odstranite nastavek** z brizge.
5. Platenko dobro primite in v **vrat platenke vstavite plastični nastavek**.
6. V plastični nastavek čvrsto **vstavite odmerno brizgo**.
7. **Platenko obrnite na glavo**.
8. **Izvalcite bat odmerne brizge** dokler odmerne brizge ne napolnite s prvim delom vašega celotnega odmerka.
9. **Platenko obrnite pokonci** in odmerno brizgo odstranite iz plastičnega nastavka.
10. Vzemite odmerek tako, da **konico odmerne brizge vstavite v usta** v smeri proti licu. **Počasi pritiskajte na bat**, da boste imeli dovolj časa, da lahko zdravilo pogoltnete. Na bat **ne pritiskajte** premočno, saj lahko tekočino iztisnete v žrelo, zaradi česar se lahko začnete dušiti.
11. Postopke, opisane pod zaporednimi številkami od **6 do 10 ponavljajte** na enak način, **dokler ne vzamete celotnega odmerka**.
12. **Odmerne brizge ne smete pustiti pritrjene na platenko**. Odmerno brizgo in plastični nastavek odstranite in ju temeljito sperite s čisto vodo. Pred ponovno uporabo morata biti popolnoma suha.
13. **Platenko dobro zaprite** s pokrovčkom.

Če ste vzeli prevelik odmerek zdravila Telzir

Če ste vzeli odmerek zdravila Telzir, večji od predpisanega:

→**Nemudoma se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.**

Če ste pozabili vzeti zdravilo Telzir

Če ste pozabili vzeti odmerek zdravila Telzir, ga vzemite takoj, ko se spomnite, nato pa nadaljujte z jemanjem zdravila kot pred tem. **Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.**

Zdravila Telzir ne smete prenehati jemati brez zdravnikovega nasveta

Zdravilo Telzir jemljite tako dolgo kot vam to svetuje zdravnik. Zdravila ne nehajte jemati, ne da bi vam tako svetoval zdravnik.

4. Možni neželeni učinki

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri zdravljenju okužbe z virusom HIV ni mogoče vedno vedeti, ali je vzrok neželenim učinkom zdravilo Telzir, druga zdravila, ki jih jemljete sočasno, ali bolezen HIV sama. Tako je nadvse pomembno, **da svojega zdravnika obvestite prav o vsaki spremembi svojega zdravstvenega stanja.**

Zelo pogosti neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri **več kot 1 od 10 bolnikov**:

- Driska.
- Zvišana vrednost *holesterola* (vrsta maščobe v krvi).

Pogosti neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri **do 1 od 10 bolnikov**:

- Zvišana vrednost *trigliceridov* (vrsta maščobe v krvi).
- Siljenje na bruhanje (*navzea*) ali bruhanje, bolečina v trebuhu, neredno odvajanje blata.
- Kožni izpuščaj (rdeč, privzdignjen ali srbeč) – če je kožni izpuščaj hud, bo zdravljenje s tem zdravilom morda treba prekiniti.
- Glavobol, omotica.
- Utrujenost.
- Zvišana aktivnost jetrnih encimov, imenovanih *transaminaze*, zvišana aktivnost encima trebušne slinavke, imenovanega *lipaza*.
- Ščemenje ali otrplost okoli ustnic in ust.

Občasni neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri **do 1 od 100 bolnikov**:

- Otekline obraza, ustnic in jezika (*angioedem*).

Redki neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri **do 1 od 1.000 bolnikov**:

- Huda ali smrtno nevarna kožna reakcija (*Stevens-Johnsonov sindrom*).

Pojavijo se lahko težave z mišicami

Poročali so o bolečinah v mišicah, občutljivosti ali šibkosti mišic, še posebej pri protiretrovirusnemu zdravljenju, ki je vključevalo zaviralce proteaz in nukleozidne analoge. V redkih primerih so bile te mišične težave hude (*rabdomioliza*). Če se pojavijo kakršnekoli težave z mišicami:

→**Obvestite svojega zdravnika.**

Pri bolnikih s hemofilijo se lahko pojavijo hujše krvavitve

Pri bolnikih s **hemofilijo tipa A in B** so med jemanjem zaviralcev proteaz poročali o hujših krvavitvah.

V tem primeru:

→Nemudoma se posvetujte s svojim zdravnikom.

V primeru pojava neželenih učinkov

→Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če katerikoli neželeni učinek postane resen ali moteč, ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu.

Drugi neželeni učinki kombiniranega zdravljenja okužbe z virusom HIV

Aktivirajo se lahko stare okužbe

Bolniki z napredovalo okužbo z virusom HIV (AIDS) imajo oslabiljen imunski sistem in so občutljivejši za pojav resnih okužb (oportunistične okužbe). Pri teh bolnikih se lahko po uvedbi zdravljenja aktivirajo stare, prtajene okužbe, in pojavijo znaki in simptomi vnetja. Ti simptomi so verjetno posledica okrepitev telesnega imunskega sistema, ko se telo lahko začne boriti s temi okužbami.

Poleg oportunističnih okužb se vam lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavi kakšna avtoimunska bolezen (to je bolezen, ki nastane, če imunski sistem napade zdrava tkiva). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo veliko mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakšne simptome okužbe ali druge simptome, npr. šibkost mišic, šibkost, ki se začne v dlaneh in stopalih in se širi navzgor proti trupu, razbijanje srca (palpitacije), tresenje ali čezmerno aktivnost, o tem takoj obvestite svojega zdravnika, da boste deležni potrebnega zdravljenja.

Če med jemanjem zdravila Telzir opazite katerikoli simptom okužbe ali znak vnetja:

→Nemudoma obvestite svojega zdravnika. Brez zdravnikovega nasveta ne jemljite drugih zdravil za zdravljenje okužb.

Pojavijo se lahko težave s kostmi

Pri nekaterih bolnikih se med kombiniranim zdravljenjem okužbe z virusom HIV lahko pojavi stanje, imenovano *osteonekroza*. Pri tej bolezni zaradi zmanjšane oskrbe s krvjo odmre delček kostnega tkiva. Pojav tega stanja je verjetnejši pri bolnikih:

- ki se dolgotrajno zdravijo s kombiniranim zdravljenjem.
- ki sočasno jemljejo protivnetna zdravila, ki se imenujejo kortikosteroidi.
- ki uživajo alkohol.
- ki imajo zelo oslabil imunski sistem.
- ki imajo prekomerno telesno maso.

Znaki, na katere morate biti pozorni, so:

- okorelost sklepov.
- bolečine (še posebej v kolčnem, kolenskem in ramenskem sklepu).
- težave pri gibanju.

Če opazite kateregakoli od teh simptomov:

→Obvestite svojega zdravnika.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Telzir

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Ne zamrzujte. Za shranjevanje zdravila Telzir niso potrebna posebna navodila.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na platenki in škatli.

Platenko 28 dni po prvem odprtju zavržite, vendar zdravila ne smete zavreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Telzir

- **Učinkovina je fosamprenavir.** En ml suspenzije vsebuje 50 mg fosamprenavirja v obliki fosamprenavir, kalcijeve soli (ustreza približno 43 mg amprenavirja).
- Pomožne snovi so: hipromeloza, sukraloza, polisorbit 80, kalcijev klorid dihidrat, umetna aroma žvečilnega gumija z okusom grozdja, naravna aroma poprove mete, prečiščena voda, propilenglikol, metilparahidroksibenzoat (E218) in propilparahidroksibenzoat (E216).

Izgled zdravila Telzir in vsebina pakiranja

Zdravilo Telzir je na voljo v plastenkah, ki vsebujejo 225 ml peroralne suspenzije. V škatlici je priložena tudi 10 ml umerjena odmernna brizga in nastavek. Suspenzija je bele do sivo bele barve.

Zdravilo Telzir je na voljo tudi v obliki 700 mg filmsko obloženih tablet.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Proizvajalec

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: +421 800500589

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: +357 80070017

Sverige

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

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: +371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>
