

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Telzir 700 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje fosamprenavirum 700 mg jako fosamprenavirum calcicum, což odpovídá přibližně amprenavirum 600 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Růžové bikonvexní potahované tablety tvaru tobolky na jedné straně s označením GXLL7.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Telzir v kombinaci s nízkými dávkami ritonaviru je indikován k terapii dospělých, dospívajících a dětí ve věku 6 let a starších, infikovaných virem lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1) v kombinaci s jinými antiretrovirovými léčivými přípravky.

U dospělých, kteří již byli dříve po nějakou dobu antiretrovirovými léčení, se neprokázalo, že by byl Telzir v kombinaci s nízkými dávkami ritonaviru stejně účinný jako lopinavir/ritonavir. U dětí ani u dospívajících nebyly provedeny srovnávací studie.

Použití přípravku Telzir v kombinaci s nízkou dávkou ritonaviru u pacientů s významnou předchozí léčbou nebylo dostatečně prozkoumáno.

U pacientů, kteří již byli léčeni inhibitorem proteázy (PI), má být volba přípravku Telzir založena na individuálním testování virové rezistence a na posouzení předchozí terapie (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Telzir smí být podáván pouze s nízkou dávkou ritonaviru jakožto farmakokinetického posilovače amprenaviru a v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky, proto je nutno před zahájením terapie přípravkem Telzir se seznámit se souhrnem údajů o přípravku obsahujícího ritonavir.

Terapie má být zahajována lékařem se zkušenostmi s léčbou infekce HIV.

Fosamprenavir je proléčivo amprenaviru a nesmí se podávat souběžně s jinými léčivými přípravky obsahujícími amprenavir.

Každému pacientovi je nutno zdůraznit význam úplného dodržování předepsaného dávkovacího režimu.

Opatrnosti je třeba, jestliže jsou překročeny níže uvedené doporučené dávky přípravku Telzir s ritonavirem (viz bod 4.4).

Tablety přípravku Telzir se podávají perorálně.

Tablety přípravku Telzir lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

Telzir je rovněž dostupný i v lékové formě perorální suspenze a je určen pro dospělé, kteří nejsou schopni polykat tablety a pro pediatrické pacienty s hmotností menší než 39 kg (podrobné informace najdete v Souhrnu údajů o přípravku Telzir, perorální suspenze).

Dospělí

Doporučenou dávkou je 700 mg fosamprenaviru dvakrát denně se 100 mg ritonaviru dvakrát denně.

Pediatrická populace ve věku od 6 let a starší

Dětem s hmotností alespoň 39 kg, které jsou schopny tablety polykat, může být podána tableta přípravku Telzir v dávce pro dospělé 700 mg dvakrát denně se 100 mg ritonaviru dvakrát denně. Pro děti s hmotností menší než 39 kg se doporučuje zvolit perorální suspenzi přípravku Telzir, aby se umožnilo přesné dávkování podle tělesné hmotnosti (podrobné informace najdete v Souhrnu údajů o přípravku Telzir, perorální suspenze).

Děti mladší než 6 let

Podávání přípravku Telzir s ritonavirem dětem mladším 6 let se vzhledem k nedostatečným údajům o farmakokinetice, bezpečnosti a antivirové odpovědi nedoporučuje (viz bod 5.2).

Senioři (starší než 65 roků)

V této skupině pacientů nebyla studována farmakokinetika fosamprenaviru (viz bod 5.2), proto není možno uvést žádné doporučení pro tuto skupinu pacientů.

Porucha funkce ledvin

Úprava dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin se nepokládá za nutnou (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U dospělých pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre: 5-6) je doporučenou dávkou 700 mg fosamprenaviru podávanou dvakrát denně se 100 mg ritonaviru **jednou** denně.

U dospělých pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre: 7-9) je doporučenou dávkou 450 mg fosamprenaviru podávanou dvakrát denně se 100 mg ritonaviru **jednou** denně. Tato upravená dávka nebyla hodnocena v klinických studiích a byla získána extrapolací (viz bod 5.2). Jelikož není možné dosáhnout této dávky fosamprenaviru při užívání tabletové formy, tito pacienti by měli být léčeni fosamprenavirem ve formě perorální suspenze.

U dospělých pacientů se závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre: 10-15): fosamprenavir se má podávat s opatrností a ve snížené dávce 300 mg fosamprenaviru dvakrát denně se 100 mg ritonaviru **jednou** denně. Jelikož není možné dosáhnout této dávky fosamprenaviru při užívání tabletové formy, tito pacienti by měli být léčeni fosamprenavirem ve formě perorální suspenze.

Celkově platí, že i s touto úpravou dávky pro dospělé s poruchou funkce jater mohou mít někteří pacienti, vzhledem ke zvýšené individuální variabilitě (viz bod 5.2), předpokládané plazmatické hladiny amprenaviru a/nebo ritonaviru ve srovnání s pacienty s normálními jaterními funkcemi vyšší nebo nižší, a proto je nutné pečlivé monitorování bezpečnosti a virologické odpovědi.

U dětí a adolescentů s poruchou funkce jater není možné doporučit žádné dávkování vzhledem k tomu, že v těchto věkových kategoriích nebyly provedeny klinické studie.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na fosamprenavir, amprenavir nebo ritonavir, nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Telzir se nesmí podávat souběžně s léčivými s úzkou terapeutickou šíří, jež jsou substráty izoenzymu 3A4 cytochromu P-450 (CYP3A4), např. alfuzosinem, amiodaronem, astemizolem, bepridilem, cisapridem, dihydroergotaminem, ergotaminem, pimozidem, kvetiapinem, chinidinem, terfenadinem, perorálním midazolamem (opatrnost při parenterálním podání midazolamu, viz bod 4.5), perorálním triazolamem, sildenafilem užívaným k léčbě plicní arteriální hypertenze (použití u pacientů s erektilní dysfunkcí viz body 4.4 a 4.5).

Současné podávání antipsychotika lurasidonu a fosamprenaviru/ritonaviru (FPV/RTV) je kontraindikováno (viz bod 4.5).

Současné podávání paritapreviru s fosamprenavirem/ritonavirem (FPV/RTV) je kontraindikováno vzhledem k očekávanému vzestupu expozice paritapreviru a nedostatku klinických údajů pro posouzení závažnosti tohoto vzestupu (viz bod 4.5).

Současné podávání přípravku Telzir se simvastatinem nebo lovastatinem je kontraindikováno, neboť dochází ke zvýšení plazmatických koncentrací lovastatinu a simvastatinu, které mohou zvýšit riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy (viz bod 4.5).

Telzir s ritonavirem se nesmí podávat souběžně s léčivými s úzkou terapeutickou šíří, jež jsou vysoce závislá na metabolizaci CYP2D6, např. flekainidem a propafenonem (viz bod 4.5).

Současné podávání rifampicinu s přípravkem Telzir s ritonavirem v nízké dávce je kontraindikováno (viz bod 4.5).

Během užívání přípravku Telzir se nesmějí užívat rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) kvůli riziku snížených plazmatických koncentrací a zmenšených klinických účinků amprenaviru (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienty je nutno upozornit, že terapie přípravkem Telzir, ani žádná jiná soudobá antiretrovirová terapie, nedokáže infekci HIV úplně vyléčit, a že se tedy i při užívání tohoto přípravku u nich mohou vyvinout oportunní infekce a jiné komplikace infekce HIV.

Fosamprenavir obsahuje sulfonamidovou skupinu. Potenciál ke zkřížené přecitlivělosti mezi léčivými ze skupiny sulfonamidů a fosamprenavirem není znám. V hlavních studiích přípravku Telzir se mezi pacienty užívajícími fosamprenavir s ritonavirem nevyskytly známky zvýšeného rizika exantémů u pacientů s alergií na sulfonamidy v anamnéze oproti pacientům, kteří neměli alergii na sulfonamidy. Zatím se u pacientů se známou alergií na sulfonamidy má Telzir používat s opatrností.

Současné podávání přípravku Telzir 700 mg dvakrát denně s ritonavirem v dávkách větších než 100 mg dvakrát denně nebylo klinicky hodnoceno. Užití vyšších dávek ritonaviru by mohlo změnit bezpečnostní profil této kombinace, a proto se nedoporučuje.

Onemocnění jater

Telzir s ritonavirem se má s opatrností a ve snížených dávkách podávat dospělým s mírnou, středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

U pacientů s chronickou hepatitidou B nebo C léčených kombinovanou antiretrovirovou terapií je zvýšené riziko závažných a potenciálně smrtelných hepatálních nežádoucích reakcí. V případě souběžné antivirové terapie hepatitidy B nebo C se, prosím, seznamte rovněž s příslušnými souhrny údajů o přípravcích používaných k této terapii.

Pacienti s preexistující poruchou funkce jater, včetně chronické aktivní hepatitidy, mají během kombinované antiretrovirové terapie zvýšenou frekvenci jaterních funkčních abnormalit a mají být pravidelně kontrolováni podle standardních postupů. Vyskytnou-li se u těchto pacientů známky zhoršování jaterního onemocnění, musí se zvážit přerušeni nebo zastavení terapie.

Léčiva – interakce

Nedoporučuje se použití přípravku Telzir souběžně s halofantrinem nebo (systémovým) lidokainem (viz bod 4.5).

Inhibitory PDE5 užívané k léčbě erektilní dysfunkce: Nedoporučuje se použití přípravku Telzir souběžně s inhibitory PDE5 (např. sildenafilem, tadalafil, vardenafil) (viz bod 4.5).

Při současném podávání přípravku Telzir a nízké dávky ritonaviru s těmito přípravky lze očekávat významné zvýšení jejich koncentrací, jehož důsledkem může být nástup nežádoucích účinků spojených s PDE5 inhibitory, jako je hypotenze, změny visu a priapismus (viz bod 4.5). Současné podávání přípravku Telzir a nízké dávky ritonaviru se sildenafilem užívaným k léčbě plicní arteriální hypertenze je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Při podávání přípravku Telzir s ritonavirem je doporučováno snížení dávkování rifabutinu nejméně o 75 %. Může být nutné i další snížení dávky (viz bod 4.5).

Vzhledem ke zvýšenému riziku elevace jaterních transamináz a alterace hladiny hormonů při souběžném podávání fosamprenaviru, ritonaviru a perorální antikoncepce, se doporučuje u žen v plodném věku alternativní nehormonální antikoncepce (viz bod 4.5).

Nejsou dostupné údaje o souběžném podávání fosamprenaviru a ritonaviru s estrogeny a/nebo progesterony podávanými ve formě hormonální substituční léčby. Účinnost a bezpečnost těchto léčebných postupů s fosamprenavirem a ritonavirem nebyly stanoveny.

S opatrností se mají používat antikonvulziva (karbamazepin, fenobarbital). U pacientů užívajících souběžně tato léčiva může být následkem snížených plazmatických koncentrací amprenaviru Telzir méně účinný (viz bod 4.5).

Podávají-li se souběžně s přípravkem Telzir imunosupresiva (cyklosporin, takrolimus, rapamycin), doporučuje se monitorování terapeutických koncentrací imunosupresiv (viz bod 4.5).

Podávají-li se souběžně s přípravkem Telzir tricyklická antidepresiva (např. desipramin a nortriptylin), doporučuje se monitorování terapeutických koncentrací tricyklických antidepresiv (viz bod 4.5).

Podávají-li se souběžně s přípravkem Telzir warfarin nebo jiná perorální antikoagulancia, doporučuje se zintenzivněné sledování INR (viz bod 4.5).

Souběžné podávání přípravku Telzir s ritonavirem a flutikasonem nebo jinými glukokortikoidy, které jsou metabolizovány izoenzymem CYP3A4, se nedoporučuje, pokud možný přínos léčby nepřeváží riziko vzniku systémových nežádoucích účinků léčby kortikosteroidy, včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese (viz bod 4.5).

Současné podávání fosamprenaviru/ritonaviru s cytostatiky metabolizovanými CYP3A (například dasatinibem, nilotinibem, ibrutinibem, vinblastinem a everolimem) může zvýšit koncentrace těchto léčivých přípravků, což potenciálně povede ke zvýšení rizika nežádoucích účinků obvykle spojených s těmito látkami. Další informace viz souhrny údajů o přípravku těchto léčivých přípravků (viz bod 4.5).

Přímo působící antivirotika proti viru hepatitidy C (HCV): Jsou-li přípravky obsahující přímo působící antivirotika proti viru hepatitidy C (DAA), která jsou metabolizována CYP3A4 nebo jsou induktory/inhibitory CYP3A4, podány současně s fosamprenavirem/ritonavirem, lze očekávat změnu koncentrace léčiva v plazmě kvůli inhibici nebo indukci aktivity enzymu CYP3A4 (viz body 4.3 a 4.5).

Exantém/kožní reakce

Většina pacientů s mírným nebo středně závažným exantémem může pokračovat v užívání přípravku Telzir. Omezit svědění a urychlit ústup exantému mohou vhodná antihistaminika (např. cetirizin-dihydrochlorid). Závažné a život ohrožující kožní reakce, včetně Stevens-Johnsonova syndromu, byly hlášeny u méně než 1 % pacientů zahrnutých do programu klinického vývoje. V případě těžkého exantému nebo v případě exantému střední intenzity provázeného systémovými nebo slizničními příznaky se má Telzir natrvalo vysadit (viz bod 4.8).

Pacienti s hemofilií

U pacientů s hemofilií typu A a B léčených inhibitory proteázy (PI) se vyskytla hlášení zvýšeného krvácení včetně spontánních kožních hematomů a hemartróz. Některým pacientům bylo nutno podat faktor VIII. Ve více než polovině hlášených případů terapie inhibitory proteázy pokračovala nebo byla po přerušení znovu zahájena. Příčinná souvislost se nabízí, ale mechanismus účinku nebyl objasněn. Pacienti s hemofilií tudíž mají být informováni o možnosti zvýšeného krvácení.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou *Pneumocystis carinii*. Jakékoli příznaky zánětu by měly být vyhodnoceny a v případě potřeby by měla být zahájena příslušná léčba. V souvislosti s imunitní reaktivací byly hlášeny také autoimunitní poruchy (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); hlášená doba do jejich výskytu je však více variabilní, mohou se objevit až po mnoha měsících od zahájení léčby.

Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici CART. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

Pomocné látky

Přípravek Telzir obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Podávají-li se souběžně fosamprenavir a ritonavir, může převažovat profil metabolických lékových interakcí ritonaviru, protože ritonavir je silnějším inhibitorem CYP3A4. Před zahájením terapie přípravkem Telzir s ritonavirem je nutné se seznámit s úplnými
--

preskripčními informacemi pro ritonavir. Ritonavir inhibuje též CYP2D6, ale menší měrou než CYP3A4. Ritonavir indukce CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 a glukuronosyltransferázu.

Kromě toho jak amprenavir, aktivní metabolit fosamprenaviru, tak ritonavir jsou primárně metabolizovány v játrech prostřednictvím CYP3A4, tudíž jakákoli léčiva, která buď sdílejí tuto metabolickou cestu, nebo modifikují aktivitu CYP3A4, mohou modifikovat farmakokinetiku amprenaviru a ritonaviru. A obdobně podání fosamprenaviru s ritonavirem může modifikovat farmakokinetiku jiných léčivých látek, které sdílejí tuto metabolickou cestu.

Interaktivní studie byly provedeny pouze u dospělých pacientů.

Pokud není uvedeno jinak, níže uvedené studie byly provedeny s doporučenou dávkou fosamprenaviru/ritonaviru (FPV/RTV) (tj. 700/100 mg dvakrát denně) a interakce byly hodnoceny v ustáleném stavu, kdy byly léčivé přípravky podávány po dobu 10 až 21 dnů.

Přípravky podle terapeutických oblastí	Interakce Změna geometrického průměru (%) (Možný mechanismus)	Doporučení při souběžném podávání
ANTIRETROVIROVÁ LÉČIVA		
<i>Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy:</i>		
Efavirenz 600 mg jednou denně	Nebyly pozorovány klinicky významné interakce.	Není zapotřebí úprava dávky.
Nevirapin 200 mg dvakrát denně	Nebyly pozorovány klinicky významné interakce.	Není zapotřebí úprava dávky.
Etravirin (Studie provedena na 8 pacientech)	Amprenavir AUC ↑ 69 % Amprenavir C _{min} ↑ 77 % Amprenavir C _{max} ↑ 62 % Etravirin AUC ↔ ^a Etravirin C _{min} ↔ ^a Etravirin C _{max} ↔ ^a ^a Porovnání založeno na historické kontrole.	Může být nutné snížit dávku přípravku Telzir (podáváním perorální suspenze).
<i>Nukleosidové/nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy:</i>		
Abakavir Lamivudin Zidovudin Studie provedena s amprenavirem. Studie lékových interakcí s fosamprenavirem/ritonavirem nebyly provedeny.	Nebyly pozorovány klinicky významné interakce.	Není zapotřebí úprava dávky.

<p>Atazanavir</p> <p>300 mg jednou denně</p>	<p>Atazanavir: C_{max} ↓ 24 % Atazanavir: AUC ↓ 22 % Atazanavir: C_{min} ↔* *ve srovnání s atazanavirem/ritonavirem 300 mg/100 mg jednou denně</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C_{min} ↔*</p>	<p>Není zapotřebí úprava dávky.</p>
<p><i>Inhibitory integrázy</i></p>		
<p>Raltegravir</p> <p>400 mg dvakrát denně</p>	<p><u>Naláčno</u></p> <p>Amprenavir: C_{max} ↓ 14 % (-36 %; +15 %) AUC ↓ 16 % (-36 %; +8 %) C_{min} ↓ 19 % (-42 %; +13 %)</p> <p>Raltegravir: C_{max} ↓ 51 % (-75 %; -3 %) AUC ↓ 55 % (-76 %; -16 %) C_{min} ↓ 36 % (-57 %; -3 %)</p> <p><u>Po jídle</u></p> <p>Amprenavir: C_{max} ↓ 25 % (-41 %; -4 %) AUC ↓ 25 % (-42 %; -3 %) C_{min} ↓ 33 % (-50 %; -10 %)</p> <p>Raltegravir: C_{max} ↓ 56 % (-70 %; -34 %) AUC ↓ 54 % (-66 %; -37 %) C_{min} ↓ 54 % (-74 %; -18 %)</p>	<p>Souběžné podávání se nedoporučuje. Významné snížení expozice a C_{min} pozorované jak u amprenaviru, tak u raltegraviru (zejména po jídle), mohou u pacientů vést k virologickému selhání.</p>
<p>Dolutegravir</p> <p>50 mg jednou denně</p>	<p><u>Dolutegravir</u></p> <p>C_{max} ↓ 24 % AUC ↓ 35 % C_t ↓ 49 %</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔</p>	<p>Na základě klinických údajů o pozorovaných vztazích mezi expozicí a odpovědí se nedoporučuje úprava dávky fosamprenaviru nebo dolutegraviru. Při podávání této kombinace pacientům rezistentním k inhibitorům integrázy je nutná opatrnost a doporučuje se důkladné monitorování.</p>
<p><i>Antagonisté CCR5 receptoru</i></p>		

<p>Maravirok</p> <p>300 mg dvakrát denně</p>	<p>Maravirok AUC₁₂ ↑ 2,49 Maravirok C_{max} ↑ 1,52 Maravirok C₁₂ ↑ 4,74</p> <p>Amprenavir: AUC₁₂ ↓ 0,65 Amprenavir C_{max} ↓ 0,66 Amprenavir C₁₂ ↓ 0,64</p> <p>Ritonavir AUC₁₂ ↓ 0,66 Ritonavir C_{max} ↓ 0,61 Ritonavir C₁₂ ↔ 0,86</p>	<p>Souběžné podávání se nedoporučuje. Pozorované významné snížení C_{min} amprenaviru může u pacientů vést k virologickému selhání.</p>
<p><i>Léčiva proti viru hepatitidy C</i></p>		
<p>Simeprevir Daklatasvir</p>	<p>Nebylo studováno. Výsledky ze studií s jinými inhibitory proteázy HIV a simeprevirem nebo daklatasvirem naznačují, že současné podávání s fosamprenavirem/ritonavirem pravděpodobně vede ke zvýšení expozic simepreviru nebo daklatasviru v plazmě kvůli inhibici enzymu CYP3A4.</p>	<p>Nedoporučuje se.</p>
<p>Paritaprevir (kombinovaný s ritonavirem a ombitasvirem a podávaný současně s dasabuvirem)</p>	<p>Nebylo studováno. Výsledky ze studií s jinými inhibitory proteázy HIV a paritaprevirem/ritonavirem/ombitasvirem +/- dasabuvirem naznačují, že současné podávání fosamprenaviru/ritonaviru s paritaprevirem/ritonavirem/ombitasvirem +/- dasabuvirem pravděpodobně vede ke zvýšení expozic paritapreviru v plazmě kvůli inhibici enzymu CYP3A4 a vyšší dávce ritonaviru.</p>	<p>Kontraindikováno (viz bod 4.3).</p>
<p>ANTIARYTMIKA</p>		

Amiodaron Bepridil Chinidin Flekainid Propafenon	Amiodaron: očekávané ↑ Bepridil: očekávané ↑ Chinidin: očekávané ↑ (inhibice CYP3A4 fosamprenavir/ritonavirem) Flekainid: očekávané ↑ Propafenon: očekávané ↑ (inhibice CYP2D6 ritonavirem)	Kontraindikováno (viz bod 4.3). Možnost závažné a/nebo život ohrožující reakce, jako jsou srdeční arytmie.
DERIVÁTY ERGOTAMINU		
Dihydroergotamin Ergotamin Ergometrin Methylergometrin	Dihydroergotamin: očekávané ↑ Ergotamin: očekávané ↑ Ergometrin: očekávané ↑ Methylergometrin: očekávané ↑ (inhibice CYP3A4 fosamprenavirem/ritonavi- rem)	Kontraindikováno (viz bod 4.3). Možnost závažné a/nebo život ohrožující reakce - toxicity ergotaminu, projevující se periferním vasospasmem a ischemií končetin a jiných tkání.
LÉČIVA UPRAVUJÍCÍ MOTILITU GASTROINTESTINÁLNÍHO TRAKTU		
Cisaprid	Cisaprid: očekávané ↑ (inhibice CYP3A4 fosamprenavirem/ritonavi- rem)	Kontraindikováno (viz bod 4.3). Možnost závažné a/nebo život ohrožující reakce, jako jsou srdeční arytmie.
ANTIISTAMINIKA (ANTAGONISTÉ HISTAMINOVÝCH H₁ RECEPTORŮ)		
Astemizol Terfenadin	Astemizol: očekávané ↑ Terfenadin: očekávané ↑ (inhibice CYP3A4 fosamprenavirem/ritonavi- rem)	Kontraindikováno (viz bod 4.3). Možnost závažné a/nebo život ohrožující reakce, jako jsou srdeční arytmie.
NEUROLEPTIKA		
Pimozid	Pimozid: očekávané ↑ (inhibice CYP3A4 fosamprenavirem/ritonavi- rem)	Kontraindikováno (viz bod 4.3). Možnost závažné a/nebo život ohrožující reakce, jako jsou srdeční arytmie.
ANTIPSYCHOTIKA		

Kvetiapin	Očekává se, že koncentrace kvetiapinu se zvýší vzhledem k inhibici CYP3A přípravkem Telzir.	Současné podávání přípravku Telzir a kvetiapinu je kontraindikováno, protože může zvyšovat toxicitu spojenou s kvetiapinem. Zvýšená koncentrace kvetiapinu v plazmě může vést ke komatu.
Lurasidon Nejsou studie interakcí s FPV/RTV	Lurasidon: očekávané ↑ (inhibice CYP3A4)	Současné podávání fosamprenaviru/ritonaviru s lurasidonem je kontraindikováno vzhledem k potenciálním závažným a/nebo život ohrožujícím reakcím spojeným s lurasidonem (viz bod 4.3).
INFEKCE		
<i>Antibakteriální léčivé přípravky:</i>		
Klarithromycin Studie provedena s amprenavirem. Studie lékové interakce FPV/RTV nebyly provedeny.	Klarithromycin: očekávané střední ↑ (inhibice CYP3A4)	Užívat s opatrností.
Erythromycin Studie lékových interakcí nebyly provedeny.	Erythromycin: očekávané ↑ (inhibice CYP3A4 fosamprenavirem/ritonavirem)	Užívat s opatrností.
<i>Antimykobakteriální léčiva:</i>		

<p>Rifabutin 150 mg každý druhý den</p>	<p>Rifabutin: C_{max} ↓ 14 %* Rifabutin: AUC(0-8) ↔*</p> <p>25-O-desacetylriřabutinu: C_{max} ↑ 6krát* 25-O-desacetylriřabutinu: AUC (0-48) ↑ 11krát* *ve srovnání s 300 mg rifabutinu jednou denně</p> <p>Expozice amprenaviru se nemění ve srovnání s dřívějšími údaji.</p> <p>(smířená indukce/inhibice CYP3A4)</p>	<p>Zvýření 25-O-desacetylriřabutinu (aktivní metabolit) může potenciálně vést ke zvýření výskytu nežádoucích účinků rifabutinu, zvlářtě uveitidy.</p> <p>Doporučuje se snížit standardní dávku rifabutinu o 75 % (t.j. na 150 mg každý druhý den). Může být nutné i další snížení dávky (viz bod 4.4).</p>
<p>Rifampicin 600 mg jednou denně</p> <p>(amprenavir bez ritonaviru)</p> <p>Studie lékových interakcí s fosamprenvirem/ritonaviri- rem nebyly provedeny.</p>	<p>Amprenavir: AUC ↓ 82 %</p> <p>Očekávané významné ↓ APV.</p> <p>(inhibice CYP3A4 rifampicinem)</p>	<p>Kontraindikováno (viz bod 4.3).</p> <p>Snížení AUC amprenaviru může vést k virologickému selhání a vývoji rezistence. Během pokusů o překonání snížené expozice zvýřením dávky jiných inhibitorů proteázy s ritonavirem byl pozorován zvýřený výskyt jaterních nežádoucích účinků.</p>
<p><i>Antimykotika:</i></p>		
<p>Ketokonazol 200 mg jednou denně po dobu čtyř dnů</p> <p>Itrakonazol</p> <p>Studie lékových interakcí nebyly provedeny.</p>	<p>Ketokonazol: C_{max} ↑ 25 % Ketokonazol: AUC ↑ 2,69krát</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔</p> <p>Itrakonazol: očekávané ↑</p> <p>(inhibice CYP3A4 fosamprenvirem/ritonaviri- rem)</p>	<p>Vysoké dávky (> 200 mg/den) ketokonazolu nebo itrakonazolu se nedoporučují.</p>
<p>ANTACIDA, ANTAGONISTÉ HISTAMINOVÝCH H₂ RECEPTORŮ A INHIBITORY PROTONOVÉ PUMPY</p>		

<p>Jednorázová dávka 30 ml suspenze antacida (ekvivalent 3,6 gramů hydroxidu hlinitého a 1,8 gramů hydroxidu hořečnatého)</p> <p>(Telzir 1400 mg v jednotlivé dávce)</p> <p>Ranitidin 300 mg v jednotlivé dávce</p> <p>(Telzir 1400 mg v jednotlivé dávce)</p> <p>Esomeprazol 20 mg jednou denně</p>	<p>Amprenavir: $C_{max} \downarrow 35 \%$ Amprenavir: $AUC \downarrow 18 \%$ Amprenavir: $C_{min} (C_{12h}) \leftrightarrow$</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>(zvýšení pH prostředí žaludku)</p>	<p>Dávku není zapotřebí upravovat při podávání s antacidy, inhibitory protonové pumpy, nebo antagonisty histaminových H_2 receptorů.</p>
ANTIKONVULZIVA		
<p>Fenytoin 300 mg jednou denně</p>	<p>Fenytoin: $C_{max} \downarrow 20 \%$ Fenytoin: $AUC \downarrow 22 \%$ Fenytoin: $C_{min} \downarrow 29 \%$</p> <p>(středně silná indukce CYP3A4 fosamprenavirem/ritonavirem)</p> <p>Amprenavir: $C_{max} \leftrightarrow$ Amprenavir: $AUC \uparrow 20 \%$ Amprenavir: $C_{min} \uparrow 19 \%$</p>	<p>Doporučuje se, aby plazmatické koncentrace fenytoinu byly monitorovány a dávka fenytoinu byla náležitě zvýšena.</p>
<p>Fenobarbital Karbamazepin</p> <p>Studie lékových interakcí nebyly provedeny.</p>	<p>Amprenavir: očekávané \downarrow</p> <p>(středně silná indukce CYP3A4)</p>	<p>Užívat s opatrností (viz bod 4.4).</p>
<p>Lidokain (systémově podávaný)</p> <p>Studie lékových interakcí nebyly provedeny.</p>	<p>Lidokain: očekávané \uparrow</p> <p>(inhibice CYP3A4 fosamprenavirem/ritonavirem)</p>	<p>Souběžné použití se nedoporučuje. Může být příčinou závažných nežádoucích účinků (viz bod 4.4).</p>
<p>Halofantrin</p> <p>Studie lékových interakcí nebyly provedeny.</p>	<p>Halofantrin: očekávané \uparrow</p> <p>(inhibice CYP3A4 fosamprenavirem/ritonavirem)</p>	<p>Souběžné použití se nedoporučuje. Může být příčinou závažných nežádoucích účinků (viz bod 4.4).</p>

INHIBITORY PDE5		
<p>Sildenafil Vardenafil Tadalafil</p> <p>Studie lékových interakcí nebyly provedeny.</p>	<p>Inhibitory PDE5: očekávané ↑</p> <p>(inhibice CYP3A4 fosamprenavirem/ritonavirem)</p>	<p>Souběžné použití se nedoporučuje. Muže vést ke zvýšení plazmatické koncentrace inhibitorů PDE5 a s tím souvisejícímu zvýšení četnosti nežádoucích účinků, včetně hypotenze, změny visu a priapismu (viz informace o přípravcích obsahujících inhibitory PDE5). Pacienty je zapotřebí upozornit na možné nežádoucí účinky při současném užívání inhibitorů PDE5 s kombinací přípravku Telzir a ritonaviru (viz bod 4.4). Současné podávání přípravku Telzir a nízké dávky ritonaviru se sildenafilem užívaným k léčbě plicní arteriální hypertenze je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p>
INHALAČNÍ/NOSNÍ STEROIDY		
<p>Flutikason-propionát 50 µg intranazálně čtyřikrát denně po dobu 7 dnů</p> <p>(100mg tobolky ritonaviru dvakrát denně po dobu 7 dnů)</p>	<p>Flutikason-propionát: ↑</p> <p>Hladiny tělu vlastního kortisolu: ↓ 86 %</p> <p>Účinky vysoké systémové expozice flutikason-propionátu na plazmatické hladiny ritonaviru nejsou ještě známy.</p> <p>Větší vliv může být očekáván, je-li flutikason-propionát inhalován.</p> <p>(inhibice CYP3A4 fosamprenavirem/ritonavirem)</p>	<p>Souběžné podávání se nedoporučuje, pokud možný přínos léčby nepřeváží riziko vzniku systémových nežádoucích účinků léčby kortikosteroidy (viz bod 4.4). Je nutné zvážit snížení dávky glukokortikoidu spolu s pečlivým sledováním místních a celkových účinků, nebo použít glukokortikoidy, které nejsou metabolizovány CYP3A4 (např. beklometason). Navíc je možné, že při vysazování glukokortikoidů bude nutné jejich dávku postupně snižovat s větší opatrností (viz bod 4.4).</p>
ANTAGONISTÉ ALFA-1 ADRENERGNIÍCH RECEPTORŮ		

Alfuzosin	Možné zvýšení koncentrací alfuzosinu, jehož důsledkem může být hypotenze. Mechanismem interakce je inhibice CYP3A4 fosamprenavirem/ritonavirem.	Současné podávání kombinace Telzir/ritonavir s alfuzosinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY		
Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	Amprenavir: očekává se ↓ (indukce CYP3A4 třezalkou tečkovanou)	Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou se nesmí kombinovat s přípravkem Telzir (viz bod 4.3). Jestliže pacient již užívá třezalku tečkovanou, je třeba zkontrolovat amprenavir, ritonavir a HIV RNA a ukončit léčbu třezalkou tečkovanou. Hladiny amprenaviru a ritonaviru se po přerušení užívání třezalky tečkované mohou zvýšit. Indukční účinek může přetrvávat nejméně 2 týdny po vysazení třezalky tečkované.
INHIBITORY HMG-CoA-REDUKTÁZY		
Lovastatin Simvastatin Studie lékových interakcí nebyly provedeny.	Lovastatin: očekávané ↑ Simvastatin: očekávané ↑ (inhibice CYP3A4 fosamprenavirem/ritonavirem)	Souběžné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3). Zvýšené koncentrace inhibitorů HMG-CoA-reduktázy mohou vést ke vzniku myopatie, včetně rhabdomyolýzy. Doporučuje se podávat pravastatin nebo fluvastatin, protože jejich metabolismus je nezávislý na CYP3A4 a interakce s inhibitory proteázy se neočekávají.

<p>Atorvastatin 10 mg jednou denně po dobu 4 dnů</p>	<p>Atorvastatin: C_{max} ↑ 184 % Atorvastatin: AUC ↑ 153 % Atorvastatin: C_{min} ↑ 73 %</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔</p> <p>(inhibice CYP3A4 fosamprenavirem/ritonavirem)</p>	<p>Dávky atorvastatinu ne větší než 20 mg denně mají být podávány spolu s pečlivým sledováním pacienta se zaměřením na projevy toxicity atorvastatinu.</p>
<p>IMUNOSUPRESIVA</p>		
<p>Cyklosporin Rapamycin Takrolimus</p> <p>Studie lékových interakcí nebyly provedeny.</p>	<p>Cyklosporin: očekávané ↑ Rapamycin: očekávané ↑ Takrolimus: očekávané ↑</p> <p>(inhibice CYP3A4 fosamprenavirem/ritonavirem)</p>	<p>Doporučuje se časté monitorování koncentrací imunosupresiv, dokud hladiny těchto přípravků nebudou stabilizovány (viz bod 4.4).</p>
<p>BENZODIAZEPINY</p>		
<p>Midazolam</p> <p>Studie lékových interakcí nebyly provedeny.</p>	<p>Midazolam: očekávané ↑ (3 až 4krát u parenterálního midazolamu)</p> <p>Na základě dat s jinými inhibitory proteáz budou plazmatické koncentrace midazolamu výrazně vyšší, je-li midazolam podáván perorálně.</p> <p>(inhibice CYP3A4 fosamprenavirem/ritonavirem)</p>	<p>Kombinace Telzir/ritonavir nesmí být podávána spolu s perorálním midazolamem (viz bod 4.3). Při společném podávání přípravků Telzir/ritonavir s parenterálním midazolamem je nutná opatrnost.</p> <p>Jestliže je společně podáván Telzir/ritonavir s parenterálním midazolamem, mělo by to být prováděno na jednotce intenzivní péče (JIP) nebo v obdobných podmínkách, které zajistí pečlivé klinické sledování a příslušnou léčbu v případě respirační nedostatečnosti a/nebo prodloužené sedace. Je nutno zvážit úpravu dávky midazolamu, zejména podává-li se více než jedna dávka.</p>
<p>TRICYKLICKÁ ANTIDEPRESIVA</p>		

Desipramin Nortriptylin Studie lékových interakcí nebyly provedeny.	Tricyklická antidepresiva: očekávané ↑ (mírná inhibice CYP2D6 ritonavirem)	Doporučuje se pečlivé sledování terapeutických a nežádoucích účinků tricyklických antidepresiv (viz bod 4.4).
OPIOIDY		
Methadon ≤ 200 mg jednou denně	(R-) methadon: C _{max} ↓ 21 % (R-) methadon: AUC ↓ 18 % (indukce CYP fosamprenavirem/ritonavirem)	Neočekává se, že by snížení (R-) methadonu (aktivního enantiomeru) bylo klinicky významné. Preventivně by však pacienti měli být sledováni pro případ výskytu abstinčního syndromu.
PERORÁLNÍ ANTIKOAGULANCIA		
Warfarin Jiná perorální antikoagulancia Studie lékových interakcí nebyly provedeny.	Možné ↓ nebo ↑ antitrombotického účinku. (indukce a/nebo inhibice CYP2C9 ritonavirem)	Doporučuje se zintenzivněné sledování INR (viz bod 4.4).
PERORÁLNÍ KONTRACEPTIVA		
Ethinylestradiol 0,035 mg/norethisteron 0,5 mg jednou denně	Ethinylestradiol: C _{max} ↓ 28 % Ethinylestradiol: AUC ↓ 37 % Norethisteron: C _{max} ↓ 38 % Norethisteron: AUC ↓ 34 % Norethisteron: C _{min} ↓ 26 % (indukce CYP3A4 fosamprenavirem/ritonavirem) Amprenavir: C _{max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C _{min} ↔* * ve srovnání s dřívějšími údaji. Ritonavir: C _{max} ↑ 63 %* Ritonavir: AUC ↑ 45 %* * ve srovnání s dřívějšími údaji U některých osob došlo ke klinicky významnému zvýšení jaterních transamináz.	U žen v reprodukčním věku se doporučují alternativní nehormonální způsoby antikoncepce (viz bod 4.4).
SELEKTIVNÍ INHIBITORY ZPĚTNÉHO VYCHYTÁVÁNÍ SEROTONINU (SSRI)		

Paroxetin 20 mg jednou denně	Paroxetin: C_{max} ↓ 51 % Paroxetin: AUC ↓ 55 % Amprenavir: C_{max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C_{min} ↔* * ve srovnání s dřívějšími údaji Mechanismus účinku není znám.	Doporučuje se dávku paroxetinu titrovat na základě klinického hodnocení antidepresivní odpovědi. Odpověď na léčbu antidepresivy by měla být u pacientů s ustálenou dávkou paroxetinu, kteří začali užívat přípravek Telzir a ritonavir, monitorována.
CYTOSTATIKA METABOLIZOVANÁ CYP3A		
Příklady cytostatik: dasatinib nilotinib ibrutinib vinblastin everolimus Nejsou studie interakcí s FPV/RTV	dasatinib: očekávané ↑ nilotinib: očekávané ↑ ibrutinib: očekávané ↑ vinblastin: očekávané ↑ everolimus: očekávané ↑ (inhibice CYP3A4)	Jsou-li cytostatika metabolizovaná CYP3A podána současně s fosamprenavirem/ritonavirem, koncentrace těchto cytostatik v plazmě mohou být zvýšeny a mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků obvykle spojených s těmito cytostatiky. V případě současného podávání s cytostatiky metabolizovanými CYP3A si přečtěte příslušné souhrny údajů o přípravku těchto látek.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Obecným pravidlem je, že při rozhodování o podání antiretrovirových přípravků k léčbě infekce virem HIV u těhotných žen a následném omezení rizika vertikálního přenosu na novorozence mají být vzaty v úvahu údaje získané ze studií na zvířatech (viz bod 5.3), stejně jako klinické zkušenosti u těhotných žen.

S podáváním fosamprenaviru těhotným ženám je omezená klinická zkušenost (méně než 300 výstupů z podávání v těhotenství). U lidí byl zaznamenán výskyt placentárního přenosu amprenaviru.

Ve studiích na zvířatech při systémových plazmatických expozicích (AUC) amprenaviru nižších, než jsou terapeutické expozice u pacientů léčených přípravkem Telzir, byly pozorovány určité projevy vývojové toxicity (viz bod 5.3). Vzhledem k nízkým expozicím použitým ve studiích reprodukční toxicity možnou vývojovou toxicitu přípravku Telzir nelze úplně stanovit.

Telzir se má používat v těhotenství jen tehdy, jestliže potenciální přínos ospravedlňuje možné riziko pro plod.

Kojení

V mléce potkanů byl nalezen materiál související s amprenavirem, avšak není známo, zda amprenavir proniká do lidského mléka. U potkaních mláďat pre- a postnatálně exponovaných amprenaviru a fosamprenaviru byly zjištěny projevy vývojové toxicity (viz bod 5.3).

Aby se zamezilo přenosu viru HIV, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje o účinku fosamprenaviru na fertilitu. U potkanů nebyl pozorován podstatný vliv fosamprenaviru na fertilitu nebo schopnost reprodukce (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky přípravku Telzir v kombinaci s ritonavirem na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Při posuzování pacientovy způsobilosti k řízení vozidel nebo obsluze strojů se má pamatovat na profil nežádoucích účinků přípravku Telzir (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Profil nežádoucích účinků byl podobný mezi všemi studii: v souborech dospělých pacientů dosud neléčených antiretroviroty (APV30002, ESS100732) a pacientů, kteří již předtím byli léčeni inhibitory proteázy (dávkování dvakrát denně, APV30003). Toto vychází z údajů o bezpečnosti získaných u celkového počtu 864 pacientů, kterým byl ve výše uvedených studiích podáván fosamprenavir/ritonavir.

Nejčastěji (> 5 % léčených dospělých pacientů) hlášenými nežádoucími účinky při podávání kombinace léčiv fosamprenavir/ritonavir byly gastrointestinální účinky (nevolnost, průjem, bolest břicha a zvracení) a bolest hlavy. Většina nežádoucích účinků souvisejících s kombinovanou léčbou fosamprenavirem/ritonavirem byla mírná až středně závažná, objevující se na počátku léčby a jen vzácně omezující léčbu.

Rovněž byly hlášeny závažnější nežádoucí účinky jako těžké výsevy kožní vyrážky a zvýšení jaterních transamináz (odstavec „Popis vybraných nežádoucích účinků“).

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

Níže jsou uvedené nežádoucí účinky, vypracované dle MedDRA, podle tříd orgánových systémů a absolutní frekvence výskytu. Četnost je definována podle uvedených kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) nebo velmi vzácné ($< 1/10\,000$), nebo není známo.

Četnost nežádoucích účinků vychází z klinických studií a sledování po uvedení přípravku na trh.

Většina z uvedených nežádoucích účinků byla hlášena ze tří velkých klinických studií u dospělých, kde nežádoucí účinky byly přinejmenším střední závažnosti (stupeň 2 nebo vyšší), vyskytly se nejméně u 1 % pacientů a byly hlášeny zkoušejícími (investigátory) jako přisouditelné léčivům používaným v těchto studiích.

Tělesný systém	Nežádoucí účinek	Frekvence
<i>Poruchy nervového systému</i>	Bolesti hlavy, závratě, parestezie úst	Časté
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Průjem	Velmi časté
	Řídké stolice, nauzea, zvracení, bolesti břicha	Časté

<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Stevens-Johnsonův syndrom	Vzácné
	Angioedém	Méně časté
	Exantém (viz níže „exantém/kožní reakce“)	Časté
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Únava	Časté
<i>Vyšetření</i>	Zvýšení hladiny cholesterolu v krvi	Velmi časté
	Zvýšení hladiny triacylglycerolů v krvi	Časté
	Zvýšení S-alaninaminotransferázy	Časté
	Zvýšení S-aspartátaminotransferázy	Časté
	Zvýšení S-lipázy	Časté

Popis vybraných nežádoucích účinků

Exantém/kožní reakce: Během terapie se mohou vyskytnout erytematózní nebo makulopapulární kožní erupce, s pruritem nebo bez něj. Exantém obvykle vymizí spontánně, aniž by bylo nutno zastavit terapii fosamprenavirem s ritonavirem.

Případy těžkého nebo život ohrožujícího exantému, včetně Stevens-Johnsonova syndromu, jsou vzácné. V případě těžkého exantému nebo v případě exantému mírné nebo střední intenzity provázeného systémovými nebo slizničními příznaky se má terapie fosamprenavirem s ritonavirem natrvalo zastavit (viz bod 4.4).

Klinicky významné biochemické odchylky: Klinicky významné biochemické odchylky (stupně 3 nebo 4) potenciálně související s terapií fosamprenavirem s ritonavirem a hlášené u více než 1 % nebo odpovídající 1 % dospělých pacientů zahrnují: vzestup ALT (*často*), AST (*často*), sérové lipázy (*často*) a triacylglycerolů (*často*).

Metabolické parametry: Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Rhabdomyolýza: U inhibitorů proteázy, konkrétněji ve spojitosti s nukleosidovými analogy, byly hlášeny elevace kreatinfosfokinázy, myalgie, myozitida a vzácně rhabdomyolýza.

Syndrom imunitní reaktivace: Při zahájení kombinované antiretrovirové léčby (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. V souvislosti s imunitní reaktivací byly hlášeny také autoimunitní poruchy (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); hlášená doba do jejich výskytu je však více variabilní, mohou se objevit až po mnoha měsících od zahájení léčby (viz bod 4.4).

Osteonekróza: Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici CART. Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

Děti/další skupiny pacientů

Děti a dospívající: Profil nežádoucích účinků u dětí a dospívajících je založen na souhrnu údajů o bezpečnosti ze dvou klinických studií (APV29005 údaje z 24. týdne a APV20003 údaje ze 168. týdne [konečné údaje]), ve kterých dostávalo 158 subjektů (ve věku od 2 do 18 let) infikovaných virem HIV-1 fosamprenavir s ritonavirem spolu se základní léčbou nukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy (další informace týkající se dávkovacích režimů u jednotlivých věkových skupin viz bod 5.1). 79 % subjektů podstoupilo léčbu v délce více než 48 týdnů.

Celkový bezpečnostní profil u těchto 158 dětí a dospívajících byl podobný jako u populace dospělých pacientů. Mezi pediatrickými pacienty se více vyskytovalo zvracení. Nežádoucí účinky ve vztahu k léčivému přípravku byly častější ve studii APV20003 (57 %), kde subjekty dostávaly fosamprenavir/ritonavir jednou denně, ve srovnání se studií APV29005 (33 %), kde subjekty dostávaly fosamprenavir/ritonavir dvakrát denně.

Z analýz 48týdenních údajů studií APV29005 nebo APV20002 nebyly identifikovány žádné nové bezpečnostní signály; v těchto studiích 54 pacientů ve věku 4 týdny až < 2 roky dostávalo dvakrát denně fosamprenavir/ritonavir se základní léčbou nukleosidovým inhibitem reverzní transkriptázy a 5 pacientů dostávalo pouze samostatné dávky fosamprenaviru s ritonavirem nebo bez ritonaviru.

Pacienti s hemofilií: Bylo hlášeno zvýšení počtu spontánních krvácení u hemofilických pacientů, kteří dostávali antiretrovirové inhibitory proteázy (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Antidotum přípravku Telzir není známo. Není známo, zda amprenavir lze odstranit peritoneální dialýzou nebo hemodialýzou. Dojde-li k předávkování, pacient má být sledován se zaměřením na známky toxicity (viz bod 4.8) a podle potřeby se mu má poskytovat standardní podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémové použití, inhibitory proteázy, ATC kód: J05AE07.

Mechanismus účinku

Protivirová účinnost fosamprenaviru pozorovaná *in vitro* je důsledkem přítomnosti stopových množství amprenaviru. Amprenavir je kompetitivní inhibitor HIV proteázy. Amprenavir se váže na aktivní místo HIV-1 proteázy, a tím brání zpracování virových polyproteinových prekurzorů gag a gag-pol, což má za následek tvorbu nezralých neinfekčních virových částic.

Při podání 700 mg fosamprenaviru dvakrát denně se 100 mg ritonaviru dvakrát denně dosahují plazmatické koncentrace amprenaviru (údaje z klinické studie APV30003 u pacientů léčených antiretrovirovými) průměrných hodnot $C_{\min}/IC_{50} = 21,7$ (rozmezí 1,19-240) a $C_{\min}/IC_{95} = 3,21$ (rozmezí 0,26-30,0).

Antivirové působení *in vitro*

Protivirová účinnost amprenaviru *in vitro* byla hodnocena proti HIV-1 IIIB v jak akutně, tak chronicky infikovaných lymfoblastových buněčných liniích (MT-4, CEM-CCRF, H9) a v lymfocytech periferní

krve. Padesátiprocentní inhibiční koncentrace (IC_{50}) amprenaviru byly v akutně infikovaných buňkách v rozmezí od 0,012 do 0,08 μM a v chronicky infikovaných buňkách 0,41 μM (1 μM = 0,50 $\mu\text{g/ml}$). Vztah mezi anti-HIV-1 účinností *in vitro* a inhibicí replikace HIV-1 u lidí nebyl definován.

Rezistence

In vivo

a) Pacienti dosud neléčení antiretrovirotiky a pacienti dosud neléčení inhibitory proteázy (PI)

Různé režimy byly hodnoceny ve vývojových programech podávání amprenaviru/fosamprenaviru s nebo bez souběžného podávání ritonaviru. Analýzy vzorků virologického selhání napříč těmito režimy definovaly čtyři hlavní cesty rezistence: V32I+I47V, I50V, I54L/M a I84V. Dodatečně pozorované mutace, které mohou přispívat k rezistenci, byly: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L, Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V a I93L.

Když byli dospělí pacienti dosud neléčení antiretrovirotiky léčeni v současné době schválenými dávkami fosamprenaviru/ritonaviru, jako u jiných ritonavirem potencovaných režimů podávání inhibitorů proteáz, popsané mutace byly pozorovány zřídka. U šestnácti ze 434 pacientů dosud neléčených antiretrovirotiky, kteří užívali 700 mg fosamprenaviru/100 mg ritonaviru dvakrát denně ve studii ESS100732, došlo k virologickému selhání do 48. týdne a u 14 jejich izolátů byla provedena genotypová analýza. Tři ze 14 izolátů měly mutace rezistence vůči proteáze. V těchto třech izolátech byly (v každém po jedné) pozorovány tyto mutace rezistence: K20K/R, I54I/L a I93I/L.

Z 81 dosud PI neléčených pediatrických pacientů, kteří byli léčeni fosamprenavirem/ritonavirem, dosáhlo 15 pacientů protokolem definovaného virologického selhání během 48 týdnů ve studii APV29005 a do 108 týdnů ve studii APV20003. Velké mutace, které se objevily při léčbě, nebo proteázové mutace spojené s APV byly pozorovány v izolátech virů od 2 pacientů. Rezistenční profily byly podobné profilům pozorovaným u dospělých.

b) Pacienti již léčení PI

Amprenavir

V klinických studiích u dospělých pacientů majících zkušenost s léčbou inhibitory proteázy PRO30017 (amprenavir 600 mg/ritonavir 100 mg dvakrát denně v substudii A a B s 80 a 37 pacienty), se u pacientů s virologickým selháním vyskytly následující mutace: L10F/I/V, V11I, I13V, K20R, V32I, L33F, E34Q, M36I, M46I/L, I47V, G48V, I50V, I54L/M/T/V, Q58E, D60E, I62V, A71V, V77I, V82A/I, I84V, I85V, L90M a I93L/M.

Fosamprenavir

V klinických studiích u dospělých pacientů majících zkušenost s léčbou inhibitory proteázy, APV30003 a jejím prodloužení, APV30005 (fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg dvakrát denně: n = 107), se u pacientů s virologickým selháním během 96 týdnů vyskytly následující mutace: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V a L90M.

V pediatrických studiích APV20003 a APV29005 bylo 77 již dříve PI léčených pacientů léčeno režimy založenými na fosamprenaviru/ritonaviru; 43 pacientů dosáhlo protokolem definovaného virologického selhání během 48 týdnů ve studii APV29005 a do 108 týdnů ve studii APV20003. Velké mutace, které se objevily při léčbě, nebo proteázové mutace spojené s APV byly pozorovány v izolátech virů od 1 pacienta ze studie APV29005 a od 6 pacientů ze studie APV20003. Profily mutací byly podobné těm, které byly popsány u dospělých pacientů dříve léčených inhibitory proteázy, kterým byl podáván fosamprenavir/ritonavir.

Antivirová aktivita podle genotypové/fenotypové rezistence

Testování genotypových rezistencí

Systémy vyhodnocující genotypy mohou být používány k odhadu působení amprenaviru/ritonaviru nebo fosamprenaviru/ritonavir u jednotlivců s izoláty rezistentními na inhibitory proteázy. Současný (červenec 2006) ANRS AC-11 algoritmus pro fosamprenavir/ritonavir definuje rezistenci jako přítomnost mutací V32I+I47A/V nebo I50V nebo alespoň čtyř z následujících mutací: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V a L90M, a je spojován se vzrůstající fenotypovou rezistencí k fosamprenaviru s ritonavirem stejně jako s pravděpodobným snížením virologické odpovědi (rezistence). Závěry týkající se významnosti jednotlivých mutací nebo vzorů mutací se budou měnit s dodatečnými daty a je doporučeno vždy konzultovat současné interpretační systémy analyzující výsledky testů rezistence.

Testování pomocí fenotypové rezistence

Klinicky validovaný systém vyhodnocující fenotyp může být použit ve spojitosti s údaji týkajícími se genotypu k odhadu aktivity amprenaviru/ritonaviru nebo fosamprenaviru/ritonaviru u pacientů s nálezy rezistence vůči inhibitorům proteázy. Diagnostické společnosti testující rezistenci vyvinuly fenotypová klinická rozhraní pro FPV/RTV, která mohou být použita k interpretaci výsledků testu rezistence.

Klinické zkušenosti

Klinické zkušenosti s fosamprenavirem podporovaným ritonavirem jsou založeny hlavně na dvou otevřených studiích. Jedna studie provedená u pacientů předtím neléčených antiretrovirotiky (studie ESS100732) a jedna studie u pacientů, kteří již předtím byli léčeni antiretrovirotiky (studie APV30003). Obě studie porovnávaly účinek kombinace fosamprenavir/ritonavir oproti kombinaci lopinavir/ritonavir.

Dospělí pacienti doposud neléčení antiretrovirotiky

V randomizované otevřené studii (ESS100732 - KLEAN) u pacientů doposud neléčených antiretrovirotiky byla prokázána srovnatelná účinnost po dobu 48 týdnů mezi fosamprenavirem (700 mg) současně podaným s nízkou dávkou ritonaviru (100 mg) dvakrát denně spolu s tabletami abakavir/lamivudin (600 mg/300 mg) ve fixní kombinaci jednou denně oproti lopinaviru/ritonaviru (400 mg/100 mg) podávaným dvakrát denně v kombinaci s abakavirem/lamivudinem (600 mg/300 mg) jednou denně.

Nebyl prokázán horší výsledek u fosamprenaviru současně podaného s ritonavirem a lopinavirem/ritonavirem založený na podílu pacientů dosahujících plazmatické hladiny HIV-1 RNA < 400 kopií/ml ve 48. týdnu (primární cíl studie). V analýze „čas do ztráty virologické odpovědi (TLOVR)“ u ITT(E) populace byl podíl pacientů dosahujících < 400 kopií/ml 73 % (315/434) u fosamprenaviru s ritonavirem ve srovnání s 71 % (317/444) pacientů užívajících lopinavir/ritonavir s 95% intervalem spolehlivosti rozdílů [-4,84 %; 7,05 %].

Výsledky účinnosti léčby v jednotlivých skupinách jsou popsány níže v tabulce 1.

Tabulka 1 Účinnost léčby v týdnu 48 ve studii ESS 100732 (pacienti dosud neléčení antiretrovirotiky).

	Fosamprenavir/Ritonavir 700 mg/100 mg 2krát denně (n = 434)	Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg 2krát denně (n = 444)
ITT-E Populace TLOVR analýza	Podíl pacientů s počtem kopií HIV-1 RNA < 400 kopií/ml	

Všichni pacienti	72,5 %	71,4 %
Podíl pacientů se vstupním počtem kopií HIV-1 RNA < 100 000 kopií/ml	69,5 % (n = 197)	69,4 % (n = 209)
Podíl pacientů se vstupním počtem kopií HIV-1 RNA ≥ 100 000 kopií/ml	75,1 % (n = 237)	73,2 % (n = 235)
	Podíl pacientů s počtem kopií HIV-1 RNA < 50 kopií/ml	
Všichni pacienti	66 %	65 %
Podíl pacientů se vstupním počtem kopií HIV-1 RNA < 100 000 kopií/ml	67 % (n = 197)	64 % (n = 209)
Podíl pacientů se vstupním počtem kopií HIV-1 RNA ≥ 100 000 kopií/ml	65 % (n = 237)	66 % (n = 235)
	Medián změny počtu CD4+ buněk vůči vstupnímu počtu těchto buněk (počet buněk/μl)	
ITT-E observační analýza	176 (n = 323)	191 (n = 336)

Po dokončení 48týdenního období terapie bylo pro pacienty z Evropy a Kanady možné zúčastnit se prodloužení studie až do týdne 144 na stejné terapii, jak byla zahájena při vstupní randomizaci. Pouze 22 % pacientů z původního počtu pacientů zařazených do studie s názvem KLEAN bylo zařazeno do pokračovací fáze originální studie.

Výsledky účinnosti léčby v pokračovací fázi studie ESS 100732 jsou uvedeny níže v tabulce 2.

Tabulka 2 Účinnost léčby v týdnech 96 a 144 v pokračovací fázi studie ESS 100732 (pacienti dosud neléčení antiretrovirotky).

	Fosamprenavir/Ritonavir 700 mg/100 mg 2krát denně (n = 105)	Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg 2krát denně (n = 91)
ITT (Ext) Populace TLOVR analýza	Podíl pacientů s HIV-1 RNA < 400 kopií/ml	
Týden 96	93 %	87 %
Týden 144	83 %	70 %
	Podíl pacientů s HIV-1 RNA < 50 kopií/ml	
Týden 96	85 %	75 %

Týden 144	73 %	60 %
ITT (Ext) Observační analýza	Medián změny počtu CD4+ buněk vůči vstupnímu počtu těchto buněk (počet buněk/ μ l)	
Týden 96	292 (n = 100)	286 (n = 84)
Týden 144	300 (n = 87)	335 (n = 66)

Dospělí pacienti již léčení antiretrovirotiky

V randomizované otevřené studii (APV30003) u pacientů již předtím léčených inhibitory proteázy, s virologickým selháním (s jedním nebo dvěma PI), kombinace fosamprenaviru s ritonavirem (700/100 mg dvakrát denně nebo 1 400/200 mg jednou denně) neprokázala noninferioritu v porovnání s kombinací lopinavir/ritonavir, pokud šlo o supresi viru měřenou podle průměrné plochy pod křivkou minus výchozí hodnota (AAUCMB) plazmatické HIV-1 RNA během 48 týdnů (primární kritérium, na kterém byla studie založena). Výsledky se klonily k větvi lopinavir/ritonavir, jak je uvedeno níže.

Všichni pacienti v této studii selhali na předchozí terapii s PI (selhání definované buď jako plazmatická HIV-1 RNA nikdy neklesnuvší pod 1 000 kopií/ml po nejméně 12 po sobě jdoucích týdnech terapie, nebo jako iničiální suprese HIV-1 RNA s následným reboundem na $\geq 1 000$ kopií/ml). Avšak pouze 65 % pacientů bylo léčeno inhibitory proteázy při vstupu do studie.

Zahrnutá populace většinou sestávala z pacientů se střední zkušeností s antiretrovirotiky. Medián trvání předchozí expozice NRTI činil 257 týdnů u pacientů užívajících fosamprenavir s ritonavirem dvakrát denně (79 % mělo ≥ 3 předchozí NRTI) a 210 týdnů u pacientů užívajících lopinavir/ritonavir (64 % mělo ≥ 3 předchozí NRTI). Medián trvání předchozí expozice inhibitorům proteázy činil 149 týdnů u pacientů užívajících fosamprenavir s ritonavirem dvakrát denně (49 % užívalo ≥ 2 předchozí PI) a 130 týdnů u pacientů užívajících lopinavir/ritonavir (40 % užívalo ≥ 2 předchozí PI).

Průměrné plochy pod křivkou minus výchozí hodnota (AAUCMB) (\log_{10} kopií/ml) v populaci všech randomizovaných subjektů [ITT(E)] (observační analýza) ve 48. týdnu (primární cíl studie) a další data týkající se účinnosti léčby jsou popsány v následujících tabulkách:

Tabulka 3 Výsledky účinnosti léčby v týdnu 48 ve studii APV 30003 populace ITT(E), pacienti již v minulosti léčení antiretrovirotiky.

	Fosamprenavir/Ritonavir Dvakrát denně (N = 107)	Lopinavir/Ritonavir Dvakrát denně (N = 103)
AAUCMB Observační Analýza	Střední hodnota (n)	Střední hodnota (n)
Všichni pacienti	-1,53 (105)	-1,76 (103)
1 000 – 10 000 kopií/ml	-1,53 (41)	-1,43 (43)
> 10 000 – 100 000 kopií/ml	-1,59 (45)	-1,81 (46)
> 100 000 kopií/ml	-1,38 (19)	-2,61 (14)
FPV/RTV dvakrát denně vs LPV/RTV dvakrát denně	AAUCMB střední rozdíl (97,5% CI)	

Všichni pacienti	0,244 (-0,047, 0,536)	
1 000 – 10 000 kopií/ml	-0,104 (-0,550, 0,342)	
> 10 000 – 100 000 kopií/ml	0,216 (-0,213, 0,664)	
> 100 000 kopií/ml	1,232 (0,512, 1,952)	
AAUCMB Observační analýza	Střední hodnota (n)	Střední hodnota (n)
Všichni pacienti	-1,53 (105)	-1,76 (103)
Počet buněk CD4+ < 50	-1,28 (7)	-2,45 (8)
≥ 50	-1,55 (98)	-1,70 (95)
< 200	-1,68 (32)	-2,07 (38)
≥ 200	-1,46 (73)	-1,58 (65)
Poměr hodnot GSS/OBT ¹ 0	-1,42 (8)	-1,91 (4)
1	-1,30 (35)	-1,59 (23)
≥ 2	-1,68 (62)	-1,80 (76)
Všichni pacienti, RD=F Analýza ²	n (%)	n (%)
Počet pacientů (%) s hladinou plazmatické HIV-1 RNA < 50 kopií/ml	49 (46 %)	52 (50 %)
Počet pacientů (%) s hladinou plazmatické HIV-1 RNA < 400 kopií/ml	62 (58 %)	63 (61 %)
Pacienti se změnou hodnoty počtu kopií HIV-1 RNA > 1 log ₁₀ oproti výchozí hladině HIV-1 RNA v plazmě	62 (58 %)	71 (69 %)
Změna hodnoty počtu CD4+ buněk oproti výchozí hodnotě počtu CD4+ buněk (počet buněk/μl)	Medián (n)	Medián (n)
Všichni pacienti	81 (79)	91 (85)

Vysvětlivky k tabulce 3:

¹Poměr GSS/OBT: Skóre senzitivity genotypu ku optimalizovanému pozadí (Genotypic Sensitivity Score to Optimised Background). Skóre senzitivity genotypu bylo určeno podle doporučení ANRS z roku 2007.

²RD=F (Rebound or discontinuation equal failure analysis): Analýza selhání léčby, která je ekvivalentem TLOVR (času do ztráty virologické odpovědi).

FPV/RTV: Kombinace léčiv fosamprenavir a ritonavir

LPV/RTV: Kombinace léčiv lopinavir a ritonavir

Tabulka 4 AAUCMB v týdnu 48 dle vyšetření skóre senzitivity genotypu ku optimalizovanému pozadí a výchozí rezistence k léčbě kombinací FPV/RTV.

	Týden 48 AAUCMB (n)		
Skóre senzitivity genotypu ku optimalizovanému pozadí	Všichni pacienti	Vnímavost k léčbě kombinací FPV/RTV, < 4 mutace od skóre	Rezistence k léčbě kombinací FPV/RTV, ≥ 4 mutací od skóre
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)
Všichni pacienti	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)

Jak je patrné z tabulky výše, bylo ve studii pouze 16 pacientů, u kterých byl při vstupu do studie detekován virus rezistentní k léčbě FPV/RTV dle skóre ANRS. Data, která byla získána na malém počtu pacientů a byla dále analyzována podle podskupin GSS, je nutné interpretovat s opatrností.

Není dostatek údajů k tomu, aby bylo možno doporučit použití fosamprenaviru s ritonavirem u pacientů po intenzivní předchozí léčbě.

Děti od šesti let a dospívající

Tablety a perorální suspenze fosamprenaviru s ritonavirem v kombinaci s NRTI byly hodnoceny u dětí a dospívajících. Přínos této věkové skupiny byl hlavně odvozen z otevřené studie APV29005 trvající 48 týdnů, hodnotící farmakokinetický profil, bezpečnost a antivirovou aktivitu fosamprenaviru s ritonavirem podávaných dvakrát denně pacientům ve věku 2 až 18 let již léčených i neléčených HIV-1 inhibitory proteázy. Výsledky léčby trvající 48 týdnů jsou uvedeny níže.

Studie APV29005 zahrnovala 30 pacientů ve věku 6 až 11 let (většina z nich byla léčena fosamprenavirem/ritonavirem 18/3 mg/kg dvakrát denně nebo tabletami v režimu dospělých), a 40 pacientů ve věku 12 až 18 let, jejichž většina byla léčena tabletami v dávkovacím režimu pro dospělé.

Tabulka 5 Výchozí charakteristiky a výsledky účinnosti ve 48. týdnu u ITT(E) populace ve studii APV29005

	Pacienti ve věku 6 až 11 N = 30	Pacienti ve věku 12 až 18 N = 40
Výchozí charakteristiky		
ART/PI status, n (%)		
ART dosud neléčení	2 (7)	14 (35)
ART již léčení, PI dosud neléčení	8 (27)	12 (30)
PI již léčení	20 (67)	14 (35)
Medián trvání předchozí expozice ART, týdny		
NRTI	386	409
PI	253	209
Medián plazmatické HIV-1 RNA log ₁₀ kopií/ml	4,6 (n = 29)	4,7
> 100 000 kopií/ml, n (%)	9 (31)	13 (33)

Medián počtu CD4 buněk/μl	470	250
počet CD4 < 350 buněk/μl, n (%)	10 (33)	27 (68)
Výsledky účinnosti		
Pacienti s plazmatickou HIV-1 RNA < 400 kopií, analýza Snapshot	16 (53 %)	25 (63 %)
Medián změny od výchozího stavu v počtu CD4 buněk (buňky/μl), observační analýza	210 (n = 21)	140 (n = 35)

Tato data byla dále podložena podpůrnou studií APV20003; avšak byl použit jiný dávkovací režim než ve studii APV29005.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání je fosamprenavir rychle a téměř úplně hydrolyzován na amprenavir a anorganický fosfát, a to ještě předtím, než dosáhne systémové cirkulace. Zdá se, že ke konverzi fosamprenaviru na amprenavir dochází primárně ve střevním epitelu.

Farmakokinetické vlastnosti amprenaviru po společném podání přípravku Telzir s ritonavirem byly hodnoceny u zdravých dospělých subjektů a u pacientů infikovaných HIV. Mezi těmito dvěma skupinami nebyly pozorovány podstatné rozdíly.

Telzir v lékové formě tablet i v lékové formě perorální suspenze, obojí podáno nalačno, poskytuje ekvivalentní hodnoty plazmatické AUC_{∞} . Telzir ve formě perorální suspenze poskytuje o 14 % vyšší plazmatickou C_{max} amprenaviru než Telzir v tabletách.

Absorpce

Po jednorázové perorální dávce fosamprenaviru je dosaženo maximálních plazmatických koncentrací přibližně za 2 hodiny po podání. Hodnoty AUC fosamprenaviru bývají zpravidla menší než 1 % hodnot AUC amprenaviru. Absolutní biologická dostupnost fosamprenaviru u lidí nebyla stanovena.

Po opakovaném perorálním podávání ekvivalentních dávek fosamprenaviru a amprenaviru byly pozorovány srovnatelné hodnoty AUC amprenaviru, avšak po podání fosamprenaviru byly přibližně o 30 % nižší hodnoty C_{max} a přibližně o 28 % vyšší hodnoty C_{min} .

Současné podávání ritonaviru s fosamprenavirem zvyšuje plazmatickou hodnotu AUC amprenaviru přibližně dvakrát a plazmatickou koncentraci $C_{t,ss}$ 4x až 6x, v porovnání s hodnotami získanými při podávání fosamprenaviru samotného.

Po opakovaném perorálním podávání 700 mg fosamprenaviru se 100 mg ritonaviru dvakrát denně byl amprenavir rychle absorbován, s geometrickým průměrem (95% CI) maximálních ustálených plazmatických koncentrací amprenaviru (C_{max}) 6,08 (5,38-6,86) μg/ml a času dosažení maximálních plazmatických koncentrací (t_{max}) přibližně 1,5 (0,75-5,0) hodiny po podání. Průměrná minimální plazmatická koncentrace amprenaviru (C_{min}) byla 2,12 (1,77-2,54) μg/ml a AUC_{20-tau} činila 39,6 (34,5-45,3) h. μg/ml.

Podání fosamprenaviru v tabletové formě s jídlem (standardizované jídlo s vysokým obsahem tuku: 967 kcal, 67 gramů tuku, 33 gramů bílkovin, 58 gramů sacharidů) nezměnilo plazmatické farmakokinetické parametry amprenaviru (C_{max} , t_{max} ani $AUC_{0-\infty}$) v porovnání s podáním této lékové formy nalačno. Tablety Telzir lze užívat bez ohledu na příjem potravy.

Souběžné podání amprenaviru a požití grapefruitové šťávy nebylo spojeno s klinicky významnými změnami plazmatických farmakokinetických parametrů amprenaviru.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem amprenaviru po podání přípravku Telzir je přibližně 430 l (6 l/kg při předpokládané tělesné hmotnosti 70 kg), což svědčí o velkém distribučním objemu s volným průnikem amprenaviru do tkání mimo systémovou cirkulaci. Tato hodnota je snížena přibližně o 40 %, je-li Telzir podán společně s ritonavirem, pravděpodobně v důsledku zvýšení biologické dostupnosti amprenaviru.

Vazba amprenaviru na proteiny ve studiích *in vitro* je přibližně 90 %. Amprenavir se váže na alfa-1-kyselý glykoprotein (AAG) a albumin, ale vyšší afinitu má k AAG. Bylo prokázáno, že v průběhu antiretrovirové terapie klesají koncentrace AAG. Tato změna snižuje celkovou koncentraci účinné látky v plazmě, avšak množství volného, na proteiny nenavázaného amprenaviru, které představuje vlastní účinný podíl celkového množství amprenaviru v krvi, se pravděpodobně nemění.

Penetrace amprenaviru do mozkomíšního moku je u lidí minimální. Zdá se, že amprenavir proniká do semene; koncentrace v semeni jsou nižší než plazmatické koncentrace.

Biotransformace

Fosamprenavir je po perorálním podání při průchodu střevním epitelem rychle a téměř úplně hydrolyzován na amprenavir a anorganický fosfát; do systémové cirkulace se vstřebává amprenavir. Amprenavir je primárně metabolizován v játrech; močí se v nezměněné formě vylučuje méně než 1 %. Primární metabolická cesta vede přes izoenzym 3A4 cytochromu P-450 (CYP3A4). Metabolismus amprenaviru je inhibován ritonavirem prostřednictvím inhibice izoenzymu CYP3A4, což vede ke zvýšeným plazmatickým koncentracím amprenaviru. Kromě toho i amprenavir je inhibítorem izoenzymu CYP3A4, i když méně účinným než ritonavir. Proto léčiva, která jsou induktory, inhibitory nebo substráty CYP3A4, se musejí používat s opatrností, jsou-li podávána souběžně s přípravkem Telzir s ritonavirem (viz body 4.3 a 4.5).

Eliminace

Eliminační poločas amprenaviru po podání přípravku Telzir je 7,7 hodiny. Je-li Telzir podáván souběžně s ritonavirem, poločas amprenaviru se prodlužuje na 15–23 hodin. Primárně je amprenavir eliminován jaterním metabolismem. Méně než 1 % se vylučuje v nezměněné formě močí a nezměněný amprenavir ve stolici prokazatelný není. Ve formě metabolitů se vylučuje močí asi 14 % a 75 % se vylučuje stolicí.

Zvláštní skupiny pacientů

Dětská populace

V klinické studii farmakokinetiky fosamprenaviru u pediatrických pacientů obdrželo osm z nich ve věku 12 až 18 let standardní dávku fosamprenaviru pro dospělé 700 mg dvakrát denně (se 100 mg ritonaviru dvakrát denně). Ve srovnání s dospělou populací užívající 700 mg/100 mg fosamprenaviru/ritonaviru dvakrát denně měli starší pacienti ve věku 12 až 18 let o 20 % nižší plazmatickou hladinu APV AUC(0-24), 23 % nižší C_{max} a 20 % nižší hodnoty C_{min} . Děti od 6 do 11 let ($n = 9$) užívající fosamprenavir/ritonavir 18/3 mg/kg dvakrát denně měly o 26 % vyšší AUC(0-24) a podobné hodnoty C_{max} a C_{min} ve srovnání s dospělou populací, která užívala 700 mg/100 mg fosamprenaviru/ritonaviru dvakrát denně.

APV20002 je 48týdenní, ve fázi II, otevřená klinická studie navržená ke sledování farmakokinetiky, bezpečnosti, tolerance a antivirové aktivity fosamprenaviru s ritonavirem a bez ritonaviru u pediatrických pacientů ve věku od 4 týdnů do 2 let. Ve srovnání s dospělou populací užívající 700 mg/100 mg fosamprenaviru s ritonavirem dvakrát denně ukázala podskupina pěti pediatrických jedinců ve věku od 6 až 24 měsíců dostávající 45/7 mg/kg fosamprenaviru/ritonaviru dvakrát denně, že navzdory přibližně 5násobnému zvýšení dávek fosamprenaviru a ritonaviru, byla plazmatická amprenavirová AUC(0- τ) přibližně o 48 % nižší, C_{max} o 26 % nižší, a C_{τ} byla nižší o 29 % u dětské populace. Nebylo stanovené dávkovací doporučení u takto velmi mladých jedinců (dětí do 2 let) a podávání přípravku Telzir s ritonavirem se těmto pacientům nedoporučuje (viz bod 4.2).

Senioři

Farmakokinetika fosamprenaviru v kombinaci s ritonavirem u pacientů starších než 65 roků nebyla studována.

Porucha funkce ledvin

Pacienti s poruchou funkce ledvin nebyli specificky studováni. V nezměněné formě se močí vylučuje méně než 1 % terapeutické dávky amprenaviru. Také renální clearance ritonaviru je zanedbatelná, proto by dopad poruchy funkce ledvin na eliminaci amprenaviru a ritonaviru měl být minimální.

Porucha funkce jater

Fosamprenavir je u člověka konvertován na amprenavir. Hlavní cestou eliminace amprenaviru a ritonaviru je metabolismus v játrech.

Farmakokinetika plazmatického amprenaviru byla hodnocena ve 14denní studii s opakovaným podáváním dospělým osobám infikovaným HIV-1 s mírnou, středně závažnou, nebo závažnou poruchou funkce jater léčených fosamprenavirem s ritonavirem ve srovnání s odpovídajícími kontrolními osobami s normální funkcí jater.

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre 5-6) vedl dávkovací režim 700 mg fosamprenaviru dvakrát denně se sníženým dávkováním 100 mg ritonaviru jednou denně k mírnému zvýšení plazmatické C_{max} amprenaviru (17 %), mírnému zvýšení plazmatické AUC(0-12) amprenaviru (22 %), k podobné hodnotě celkového plazmatického amprenaviru vázaného na C_{12} a přibližně o 117 % vyšší plazmatické koncentraci nevázaného amprenaviru C_{12} ve srovnání s osobami s normální funkcí jater, kteří užívali v běžném režimu fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg dvakrát denně.

U jedinců se středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre 7-9) je předpoklad, že snížení dávky fosamprenaviru na 450 mg dvakrát denně a snížení dávkování ritonaviru na 100 mg jednou denně dosáhne podobné plazmatické C_{max} amprenaviru a AUC(0-12), ale přibližně o 35 % nižší celkové plazmatické hodnoty vázaného amprenaviru C_{12} a přibližně o 88 % vyšší plazmatické hladiny nevázaného amprenaviru C_{12} než u jedinců s normální funkcí jater užívajících standardní režim fosamprenaviru s ritonavirem v dávce 700 mg/100 mg dvakrát denně. Předpokládané expozice jsou založeny na extrapolaci dat získaných po podávání fosamprenaviru v dávce 300 mg dvakrát denně se 100 mg ritonaviru jednou denně jedincům se středně závažnou poruchou funkce jater.

Ve srovnání s jedinci s normální funkcí jater užívajícími v obvyklém režimu fosamprenavir s ritonavirem 700 mg/100 mg dvakrát denně, vedlo snížení dávky fosamprenaviru u jedinců se závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre 10-13) na 300 mg dvakrát denně a snížení dávkování ritonaviru na 100 mg jednou denně ke snížení hodnot plazmatické C_{max} amprenaviru o 19 %, AUC(0-12) o 23 %, a C_{12} o 38 %, ale plazmatické hodnoty C_{12} nevázaného amprenaviru zůstaly podobné. Přes snížené dávkování ritonaviru měli jedinci se závažnou poruchou funkce jater o 64 % vyšší C_{max} ritonaviru, o 40 % vyšší AUC(0-24) ritonaviru a o 38 % vyšší C_{12} ritonaviru, než jakých bylo dosaženo u jedinců s normální funkcí jater užívajících standardní dávku fosamprenaviru s ritonavirem 700 mg/100 mg dvakrát denně.

Jedinci s mírnou, středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater obecně snášeli fosamprenavir s ritonavirem dobře a tyto režimy vedly k podobným nežádoucím příhodám a klinickým laboratorním profilům, jako předchozí studie u jedinců infikovaných HIV-1 s normální funkcí jater.

Těhotenství

Farmakokinetika amprenaviru (APV) byla studována u těhotných žen dostávajících FPV/RTV 700/100 mg dvakrát denně během druhého trimestru ($n = 6$) nebo třetího trimestru ($n = 9$) a po porodu.

Expozice APV byla během těhotenství nižší o 25-35 %. Hodnoty geometrického průměru (95% CI) a C_T APV byly ve druhém trimestru 1,31 (0,97; 1,77), ve třetím trimestru 1,34 (0,95; 1,89), resp po porodu 2,03 (1,46; 2,83) $\mu\text{g/ml}$; hodnoty byly v rozmezí pro netěhotné pacientky na stejných režimech obsahujících FPV/RTV.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita byla podobná toxicitě amprenaviru a vyskytla se při úrovních plazmatické expozice amprenaviru nižších, než je expozice u lidí po terapii fosamprenavirem v kombinaci s ritonavirem v doporučené dávce.

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání u dospělých potkanů a psů fosamprenavir navodil známky gastrointestinálních poruch (slinění, zvracení a řídkou až tekutou stolicí) a hepatální změny (zvýšené hmotnosti jater, elevace aktivit jaterních enzymů v séru a mikroskopické změny, včetně hepatocytární nekrózy). Toxicita nebyla zvýšena, když byla léčena mladá zvířata ve srovnání s dospělými zvířaty, ale data naznačila strmější odpověď na dávku.

Ve studiích reprodukční toxicity fosamprenaviru u potkanů nebyla ovlivněna samčí fertilita. U samic došlo při vysoké dávce ke snížení hmotnosti dělohy březích samic (0 až 16 %) pravděpodobně vzhledem ke snížení počtu ovariálních žlutých tělísek a implantací. U březích potkaních a králíčích samic se nevyskytly významné efekty na embryofetální vývoj. Stoupl však počet potratů. Systémová expozice při nejvyšším testovaném dávkování u králíků byla pouze třetinová oproti expozici u lidí při maximálním klinicky používaném dávkování, a proto vývojovou toxicitu fosamprenaviru nelze plně zhodnotit. U potkanů exponovaných pre- a postnatálně fosamprenaviru vykazovala mláďata narušený tělesný a funkční vývoj a zpomalený růst. Bylo sníženo přežívání mláďat. Kromě toho, u mláďat, která byla po dosažení dospělosti spárena, byl pozorován snížený počet míst implantace na jeden vrh a prodloužení gestace.

Fosamprenavir nebyl mutagenní ani genotoxický ve standardní sadě testů *in vitro* a *in vivo*.

V dlouhodobých studiích kancerogenity fosamprenaviru u myši a potkanů byl pozorován zvýšený výskyt hepatocelulárních adenomů a hepatocelulárních karcinomů u myši při úrovních expozice odpovídající 0,1 až 0,3násobku expozice dosahované u lidí při podávání fosamprenaviru v dávce 700 mg a ritonaviru v dávce 100 mg dvakrát denně a zvýšený výskyt hepatocelulárních adenomů a folikulárních adenomů štítné žlázy u potkanů při úrovních expozice odpovídající 0,3 až 0,6násobku expozice dosahované u lidí při podávání fosamprenaviru v dávce 700 mg a ritonaviru v dávce 100 mg dvakrát denně. Závažnost hepatocelulárních nálezů u hlodavců pro lidi není jasná; ale z klinických studií nebo komerčního užití neexistují důkazy, že tyto nálezy jsou klinicky významné. Studie s opakovanou dávkou fosamprenaviru u potkanů ukázaly účinky odpovídající indukci hepatických enzymů, které činily potkany náchylnými k nádorům štítné žlázy. Potenciál vzniku nádorů štítné žlázy je považován za druhově specifický. Klinická závažnost těchto nálezů není známá. U samčí populace potkanů byl pozorován zvýšený výskyt hyperplazie buněk intersticia při úrovni expozice odpovídající 0,5násobku expozice dosahované u lidí a zvýšený výskyt endometriálního adenokarcinomu u samic při úrovni expozice odpovídající 1,1násobku expozice dosahované u lidí. Závažnost uterinních endometriálních adenokarcinomů u potkanů pro lidskou populaci není jasná, ale z klinických studií nebo komerčního užití neexistují důkazy, že tyto nálezy jsou klinicky významné.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

mikrokrytalická celulosa
sodná sůl kroskarmelosy
povidon (K30)
magnesium-stearát
koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potahová vrstva tablety:
hypromelosa
oxid titaničitý (E171)
triacetin
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z polyethylenu vysoké hustoty (HDPE) s polypropylenovým bezpečnostním uzávěrem proti otevření dětmi, obsahující 60 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/04/282/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. července 2004
Datum posledního prodloužení registrace: 15. května 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Telzir 50 mg/ml perorální suspenze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden mililitr perorální suspenze obsahuje fosamprenavirum 50 mg jako fosamprenavirum calcicum, což odpovídá přibližně amprenavirum 43 mg.

Pomocné látky:

Methylparaben (E218) 1,5 mg/ml

Propylparaben (E216) 0,2 mg/ml

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální suspenze

Suspenze je bílá nebo téměř bílá.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Telzir v kombinaci s nízkými dávkami ritonaviru je indikován k terapii dospělých, dospívajících a dětí ve věku 6 let a starších, infikovaných virem lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1) v kombinaci s jinými antiretrovirovými léčivými přípravky.

U dospělých, kteří již byli dříve po nějakou dobu antiretrovirovými léčení, se neprokázalo, že by byl Telzir v kombinaci s nízkými dávkami ritonaviru stejně účinný jako lopinavir/ritonavir. U dětí ani u dospívajících nebyly provedeny srovnávací studie.

Použití přípravku Telzir v kombinaci s nízkou dávkou ritonaviru u pacientů s významnou předchozí léčbou nebylo dostatečně prozkoumáno.

U pacientů, kteří již byli léčeni inhibitory proteázy (PI), má být volba přípravku Telzir založena na individuálním testování virové rezistence a na posouzení předchozí terapie (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Telzir smí být podáván pouze s nízkou dávkou ritonaviru jakožto farmakokinetického posilovače amprenaviru a v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky, proto je nutno před zahájením terapie přípravkem Telzir se seznámit se souhrnem údajů o přípravku obsahujícího ritonavir.

Terapie má být zahajována lékařem se zkušenostmi s léčbou infekce HIV.

Fosamprenavir je proléčivo amprenaviru a nesmí se podávat souběžně s jinými léčivými přípravky obsahujícími amprenavir.

Každému pacientovi je nutno zdůraznit význam úplného dodržování předepsaného dávkovacího režimu.

Opatrnosti je třeba, jestliže jsou překročeny níže uvedené doporučené dávky přípravku Telzir s ritonavirem (viz bod 4.4).

Suspenze přípravku Telzir se podává perorálně.

Před odběrem první dávky lahvičku důkladně protřepávejte 20 sekund a před odběrem každé další dávky lahvičku důkladně protřepete 5 sekund.

Telzir je rovněž dostupný jako 700mg potahované tablety.

Dospělí

U dospělých se má perorální suspenze **užívat bez** jídla a na lačný žaludek.

Prosím, pro doporučení dávkování u dospělých odkazujeme na níže uvedenou tabulku.

Pediatrická populace (ve věku od 6 let a starší)

U pediatrických pacientů se perorální suspenze **má užívat s** jídlem, aby byla chutnější a napomohla lepší spolupráci dítěte (viz bod 5.2).

Telzir perorální suspenze se doporučuje u dětí pro možnost přesného dávkování na základě tělesné hmotnosti.

Prosím, pro doporučení dávkování u pediatrických pacientů odkazujeme na níže uvedenou tabulku.

Pro děti s hmotností méně než 25 kg není možné vydat doporučení ohledně dávkování.

Děti mladší než 6 let

Podávání přípravku Telzir s ritonavirem dětem mladším 6 let se vzhledem k nedostatečným údajům o farmakokinetice, bezpečnosti a antivirové odpovědi nedoporučuje (viz bod 5.2).

Doporučené dávkování přípravku Telzir s ritonavirem

Věk	Tělesná hmotnost	Dávka přípravku Telzir (DVAKRÁT DENNĚ)	Dávka ritonaviru (DVAKRÁT DENNĚ)
Dospělí (≥ 18 let)		tableta nebo perorální suspenze 700 mg (1 tableta nebo 14 ml suspenze) perorální suspenze se má užívat bez jídla	tobolka nebo roztok 100 mg
6-17 let	≥ 39 kg	tableta nebo perorální suspenze 700 mg (1 tableta nebo 14 ml suspenze) perorální suspenze se má užívat s jídlem	tobolka nebo roztok 100 mg
	33-38 kg	perorální suspenze 18 mg/kg (0,36 ml/kg); maximálně 700 mg nebo 14 ml	tobolka nebo roztok 100 mg

		perorální suspenze se má užívat s jídlem	
	25-32 kg	perorální suspenze 18 mg/kg (0,36 ml/kg) perorální suspenze se má užívat s jídlem	roztok 3 mg/kg
	< 25 kg	žádné dávkovací doporučení	
< 6 let		podávání není doporučeno	

Senioři (starší než 65 roků)

V této skupině pacientů nebyla studována farmakokinetika fosamprenaviru (viz bod 5.2), proto není možno uvést žádné doporučení pro tuto skupinu pacientů.

Porucha funkce ledvin

Úprava dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin se nepokládá za nutnou (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U dospělých pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre: 5-6) je doporučenou dávkou 700 mg fosamprenaviru podávanou dvakrát denně se 100 mg ritonaviru **jednou** denně.

U dospělých pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre: 7-9) je doporučenou dávkou 450 mg fosamprenaviru (tj. 9 ml perorální suspenze Telzir) podávanou dvakrát denně se 100 mg ritonaviru **jednou** denně. Tato upravená dávka nebyla hodnocena v klinických studiích a byla získána extrapolací (viz bod 5.2).

U dospělých pacientů se závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre: 10-15): fosamprenavir se má podávat s opatrností a ve snížené dávce 300 mg fosamprenaviru dvakrát denně se 100 mg ritonaviru **jednou** denně.

Celkově platí, že i s touto úpravou dávky pro dospělé s poruchou funkce jater mohou mít někteří pacienti, vzhledem ke zvýšené individuální variabilitě (viz bod 5.2), předpokládané plazmatické hladiny amprenaviru a/nebo ritonaviru ve srovnání s pacienty s normálními jaterními funkcemi vyšší nebo nižší, a proto je nutné pečlivé monitorování bezpečnosti a virologické odpovědi.

Tato skupina pacientů **má** perorální suspenzi **užívat bez** jídla a na lačný žaludek.

U dětí a adolescentů s poruchou funkce jater není možné doporučit žádné dávkování vzhledem k tomu, že v těchto věkových kategoriích nebyly provedeny klinické studie.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na fosamprenavir, amprenavir nebo ritonavir, nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Telzir se nesmí podávat souběžně s léčivými látkami s úzkou terapeutickou šíří, jež jsou substráty izoenzymu 3A4 cytochromu P-450 (CYP3A4), např. alfuzosinem, amiodaronem, astemizolem, bepridilem, cisapridem, dihydroergotaminem, ergotaminem, pimozidem, kvetiapiinem, chinidinem, terfenadinem, perorálním midazolamem (opatrnost při parenterálním podání midazolamu, viz bod 4.5), perorálním triazolamem, sildenafilem užívaným k léčbě plicní arteriální hypertenze (použití u pacientů s erektilní dysfunkcí viz body 4.4 a 4.5).

Současné podávání antipsychotika lurasidonu a fosamprenaviru/ritonaviru (FPV/RTV) je kontraindikováno (viz bod 4.5).

Současné podávání paritapreviru s fosamprenavirem/ritonavirem (FPV/RTV) je kontraindikováno vzhledem k očekávanému vzestupu expozice paritapreviru a nedostatku klinických údajů pro posouzení závažnosti tohoto vzestupu (viz bod 4.5).

Současné podávání přípravku Telzir se simvastatinem nebo lovastatinem je kontraindikováno, neboť dochází ke zvýšení plazmatických koncentrací lovastatinu a simvastatinu, které mohou zvýšit riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy (viz bod 4.5).

Telzir s ritonavirem se nesmí podávat souběžně s léčivými s úzkou terapeutickou šíří, jež jsou vysoce závislá na metabolizaci CYP2D6, např. flekainidem a propafenonem (viz bod 4.5).

Současné podávání rifampicinu s přípravkem Telzir s ritonavirem v nízké dávce je kontraindikováno (viz bod 4.5).

Během užívání přípravku Telzir se nesmějí užívat rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) kvůli riziku snížených plazmatických koncentrací a zmenšených klinických účinků amprenaviru (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienty je nutno upozornit, že terapie přípravkem Telzir, ani žádná jiná soudobá antiretroviróvá terapie, nedokáže infekci HIV úplně vyléčit, a že se tedy i při užívání tohoto přípravku u nich mohou vyvinout oportunní infekce a jiné komplikace infekce HIV.

Fosamprenavir obsahuje sulfonamidovou skupinu. Potenciál ke zkřížené přecitlivělosti mezi léčivými skupiny sulfonamidů a fosamprenavirem není znám. V hlavních studiích přípravku Telzir se mezi pacienty užívajícími fosamprenavir s ritonavirem nevyskytly známky zvýšeného rizika exantémů u pacientů s alergií na sulfonamidy v anamnéze oproti pacientům, kteří neměli alergii na sulfonamidy. Zatím se u pacientů se známou alergií na sulfonamidy má Telzir používat s opatrností.

Přípravek Telzir perorální suspenze obsahuje propylparaben a methylparaben. Tyto látky mohou u některých jedinců vyvolávat alergické reakce, i opožděné.

Současné podávání přípravku Telzir 700 mg dvakrát denně s ritonavirem v dávkách větších než 100 mg dvakrát denně nebylo klinicky hodnoceno. Užití vyšších dávek ritonaviru by mohlo změnit bezpečnostní profil této kombinace, a proto se nedoporučuje.

Onemocnění jater

Telzir s ritonavirem se má s opatrností a ve snížených dávkách podávat dospělým s mírnou, středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

U pacientů s chronickou hepatitidou B nebo C léčených kombinovanou antiretroviróvou terapií je zvýšené riziko závažných a potenciálně smrtelných hepatálních nežádoucích reakcí. V případě souběžné antivirové terapie hepatitidy B nebo C se, prosím, seznamte rovněž s příslušnými souhrny údajů o přípravcích používaných k této terapii.

Pacienti s preexistující poruchou funkce jater, včetně chronické aktivní hepatitidy, mají během kombinované antiretroviróvé terapie zvýšenou frekvenci jaterních funkčních abnormalit a mají být pravidelně kontrolováni podle standardních postupů. Vyskytnou-li se u těchto pacientů známky zhoršování jaterního onemocnění, musí se zvážit přerušování nebo zastavení terapie.

Léčiva – interakce

Nedoporučuje se použití přípravku Telzir souběžně s halofantrinem nebo (systémovým) lidokainem (viz bod 4.5).

Inhibitory PDE5 užívané k léčbě erektilní dysfunkce: Nedoporučuje se použití přípravku Telzir souběžně s inhibitory PDE5 (např. sildenafilem, tadalafil, vardenafil) (viz bod 4.5). Při současném podávání přípravku Telzir a nízké dávky ritonaviru s těmito přípravky lze očekávat významné zvýšení jejich koncentrací, jehož důsledkem může být nástup nežádoucích účinků spojených s PDE5 inhibitory, jako je hypotenze, změny visu a priapismus (viz bod 4.5). Současné podávání přípravku Telzir a nízké dávky ritonaviru se sildenafilem užívaným k léčbě plicní arteriální hypertenze je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Při podávání přípravku Telzir s ritonavirem je doporučováno snížení dávkování rifabutinu nejméně o 75 %. Může být nutné i další snížení dávky (viz bod 4.5).

Vzhledem ke zvýšenému riziku elevace jaterních transamináz a alterace hladiny hormonů při souběžném podávání fosamprenaviru, ritonaviru a perorální antikoncepce, se doporučuje u žen v plodném věku alternativní nehormonální antikoncepce (viz bod 4.5).

Nejsou dostupné údaje o souběžném podávání fosamprenaviru a ritonaviru s estrogeny a/nebo progesterony podávanými ve formě hormonální substituční léčby. Účinnost a bezpečnost těchto léčebných postupů s fosamprenavirem a ritonavirem nebyly stanoveny.

S opatrností se mají používat antikonvulziva (karbamazepin, fenobarbital). U pacientů užívajících souběžně tato léčiva může být následkem snížených plazmatických koncentrací amprenaviru Telzir méně účinný (viz bod 4.5).

Podávají-li se souběžně s přípravkem Telzir imunosupresiva (cyklosporin, takrolimus, rapamycin), doporučuje se monitorování terapeutických koncentrací imunosupresiv (viz bod 4.5).

Podávají-li se souběžně s přípravkem Telzir tricyklická antidepresiva (např. desipramin a nortriptylin), doporučuje se monitorování terapeutických koncentrací tricyklických antidepresiv (viz bod 4.5).

Podávají-li se souběžně s přípravkem Telzir warfarin nebo jiná perorální antikoagulancia, doporučuje se zintenzivněné sledování INR (viz bod 4.5).

Souběžné podávání přípravku Telzir s ritonavirem a flutikasonem nebo jinými glukokortikoidy, které jsou metabolizovány izoenzymem CYP3A4, se nedoporučuje, pokud možný přínos léčby nepřeváží riziko vzniku systémových nežádoucích účinků léčby kortikosteroidy, včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese (viz bod 4.5).

Současné podávání fosamprenaviru/ritonaviru s cytostatiky metabolizovanými CYP3A (například dasatinibem, nilotinibem, ibrutinibem, vinblastinem a everolimem) může zvýšit koncentrace těchto léčivých přípravků, což potenciálně povede ke zvýšení rizika nežádoucích účinků obvykle spojených s těmito látkami. Další informace viz souhrny údajů o přípravku těchto léčivých přípravků (viz bod 4.5).

Přímo působící antivirotika proti viru hepatitidy C (HCV): Jsou-li přípravky obsahující přímo působící antivirotika proti viru hepatitidy C (DAA), která jsou metabolizována CYP3A4 nebo jsou induktory/inhibitory CYP3A4, podány současně s fosamprenavirem/ritonavirem, lze očekávat změnu koncentrace léčiva v plazmě kvůli inhibici nebo indukci aktivity enzymu CYP3A4 (viz body 4.3 a 4.5).

Exantém/kožní reakce

Většina pacientů s mírným nebo středně závažným exantémem může pokračovat v užívání přípravku Telzir. Omezit svědění a urychlit ústup exantému mohou vhodná antihistaminika (např. cetirizin-dihydrochlorid). Závažné a život ohrožující kožní reakce, včetně Stevens-Johnsonova

syndromu, byly hlášeny u méně než 1 % pacientů zahrnutých do programu klinického vývoje. V případě těžkého exantému nebo v případě exantému střední intenzity provázeného systémovými nebo slizničními příznaky se má Telzir natrvalo vysadit (viz bod 4.8).

Pacienti s hemofilií

U pacientů s hemofilií typu A a B léčených inhibitory proteázy (PI) se vyskytla hlášení zvýšeného krvácení včetně spontánních kožních hematomů a hemartróz. Některým pacientům bylo nutno podat faktor VIII. Ve více než polovině hlášených případů terapie inhibitory proteázy pokračovala nebo byla po přerušení znovu zahájena. Příčinná souvislost se nabízí, ale mechanismus účinku nebyl objasněn. Pacienti s hemofilií tudíž mají být informováni o možnosti zvýšeného krvácení.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou *Pneumocystis carinii*. Jakékoli příznaky zánětu by měly být vyhodnoceny a v případě potřeby by měla být zahájena příslušná léčba. V souvislosti s imunitní reaktivací byly hlášeny také autoimunitní poruchy (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); hlášená doba do jejich výskytu je však více variabilní, mohou se objevit až po mnoha měsících od zahájení léčby.

Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici CART. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Podávají-li se souběžně fosamprenavir a ritonavir, může převažovat profil metabolických lékových interakcí ritonaviru, protože ritonavir je silnějším inhibítozem CYP3A4. Před zahájením terapie přípravkem Telzir s ritonavirem je nutné se seznámit s úplnými preskripčními informacemi pro ritonavir. Ritonavir inhibuje též CYP2D6, ale menší měrou než CYP3A4. Ritonavir indukuje CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 a glukuronosyltransferázu.

Kromě toho jak amprenavir, aktivní metabolit fosamprenaviru, tak ritonavir jsou primárně metabolizovány v játrech prostřednictvím CYP3A4, tudíž jakákoli léčiva, která buď sdílejí tuto metabolickou cestu, nebo modifikují aktivitu CYP3A4, mohou modifikovat farmakokinetiku amprenaviru a ritonaviru. A obdobně podání fosamprenaviru s ritonavirem může modifikovat farmakokinetiku jiných léčivých látek, které sdílejí tuto metabolickou cestu.

Interaktivní studie byly provedeny pouze u dospělých pacientů.

Pokud není uvedeno jinak, níže uvedené studie byly provedeny s doporučenou dávkou fosamprenaviru/ritonaviru (FPV/RTV) (tj. 700/100 mg dvakrát denně) a interakce byly hodnoceny v ustáleném stavu, kdy byly léčivé přípravky podávány po dobu 10 až 21 dnů.

Přípravky podle terapeutických oblastí	Interakce Změna geometrického průměru (%) (Možný mechanismus)	Doporučení při souběžném podávání
ANTIRETROVIROVÁ LÉČIVA		
<i>Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy:</i>		
Efavirenz 600 mg jednou denně	Nebyly pozorovány klinicky významné interakce.	Není zapotřebí úprava dávky.
Nevirapin 200 mg dvakrát denně	Nebyly pozorovány klinicky významné interakce.	Není zapotřebí úprava dávky.
Etravirin (Studie provedena na 8 pacientech)	Amprenavir AUC ↑ 69 % Amprenavir C _{min} ↑ 77 % Amprenavir C _{max} ↑ 62 % Etravirin AUC ↔ ^a Etravirin C _{min} ↔ ^a Etravirin C _{max} ↔ ^a ^a Porovnání založeno na historické kontrole.	Může být nutné snížit dávku přípravku Telzir (podáváním perorální suspenze).
<i>Nukleosidové/nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy:</i>		
Abakavir Lamivudin Zidovudin Studie provedena s amprenavirem. Studie lékových interakcí s fosamprenavirem/ritonavirem nebyly provedeny.	Nebyly pozorovány klinicky významné interakce.	Není zapotřebí úprava dávky.
Didanosin ve žvýkacích tabletách Studie lékových interakcí nebyly provedeny.	Nebyly pozorovány klinicky významné interakce.	Nepokládá se za nutné separovat ani upravovat dávku (viz kapitola Antacida).
Didanosin v enterosolventních tobolkách Studie lékových interakcí nebyly provedeny.	Nebyly pozorovány klinicky významné interakce.	Není zapotřebí úprava dávky.

Tenofovir-disoproxil 245 mg jednou denně	Nebyly pozorovány klinicky významné interakce.	Není zapotřebí úprava dávky.
<i>Inhibitory proteázy:</i>		
Podle aktuálních léčebných doporučení se souběžné podávání s inhibitory proteázy nedoporučuje.		
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg dvakrát denně	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} ↔* *ve srovnání s lopinavirem/ritonavirem 400 mg/100 mg dvakrát denně	Souběžné podávání se nedoporučuje.
Lopinavir/ritonavir 533 mg/133 mg dvakrát denně (Telzir 1 400 mg dvakrát denně)	Amprenavir: C_{max} ↓ 13 %* Amprenavir: AUC ↓ 26 %* Amprenavir: C_{min} ↓ 42 %* *ve srovnání s fosamprenavirem/ritonavirem 700 mg/100 mg dvakrát denně (CYP3A4 smíšená indukce/inhibice, Pgp indukce)	
Indinavir Sachinavir Studie lékových interakcí nebyly provedeny.		Doporučení k úpravě dávkování nelze vydat.
Atazanavir 300 mg jednou denně	Atazanavir: C_{max} ↓ 24 % Atazanavir: AUC ↓ 22 % Atazanavir: C_{min} ↔* *ve srovnání s atazanavirem/ritonavirem 300 mg/100 mg jednou denně Amprenavir: C_{max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C_{min} ↔*	Není zapotřebí úprava dávky.
<i>Inhibitory integrázy</i>		

<p>Raltegravir</p> <p>400 mg dvakrát denně</p>	<p><u>Nalačno</u></p> <p>Amprenavir: $C_{max} \downarrow 14\%$ (-36 %; +15 %) $AUC \downarrow 16\%$ (-36 %; +8 %) $C_{min} \downarrow 19\%$ (-42 %; +13 %)</p> <p>Raltegravir: $C_{max} \downarrow 51\%$ (-75 %; -3 %) $AUC \downarrow 55\%$ (-76 %; -16 %) $C_{min} \downarrow 36\%$ (-57 %; -3 %)</p> <p><u>Po jídle</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>Souběžné podávání se nedoporučuje. Významné snížení expozice a C_{min} pozorované jak u amprenaviru, tak u raltegraviru (zejména po jídle), mohou u pacientů vést k virologickému selhání.</p>
<p>Dolutegravir</p> <p>50 mg jednou denně</p>	<p><u>Dolutegravir</u></p> <p>$C_{max} \downarrow 24\%$ $AUC \downarrow 35\%$ $C\tau \downarrow 49\%$</p> <p>Amprenavir: $C_{max} \leftrightarrow$ Amprenavir: $AUC \leftrightarrow$ Amprenavir: $C_{min} \leftrightarrow$</p>	<p>Na základě klinických údajů o pozorovaných vztazích mezi expozicemi a odpovědí se nedoporučuje úprava dávky fosamprenaviru nebo dolutegraviru. Při podávání této kombinace pacientům rezistentním k inhibitorům integrázy je nutná opatrnost a doporučuje se důkladné monitorování.</p>
<p><i>Antagonisté CCR5 receptoru</i></p>		
<p>Maravirok</p> <p>300 mg dvakrát denně</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>Souběžné podávání se nedoporučuje. Pozorované významné snížení C_{min} amprenaviru může u pacientů vést k virologickému selhání.</p>
<p><i>Léčiva proti viru hepatitidy C</i></p>		

Simeprevir Daklatasvir	Nebylo studováno. Výsledky ze studií s jinými inhibitory proteázy HIV a simeprevirem nebo daklatasvirem naznačují, že současné podávání s fosamprenavirem/ritonavirem pravděpodobně vede ke zvýšení expozic simepreviru nebo daklatasviru v plazmě kvůli inhibici enzymu CYP3A4.	Nedoporučuje se.
Paritaprevir (kombinovaný s ritonavirem a ombitasvirem a podávaný současně s dasabuvirem)	Nebylo studováno. Výsledky ze studií s jinými inhibitory proteázy HIV a paritaprevirem/ritonavirem/ombitasvirem +/- dasabuvirem naznačují, že současné podávání fosamprenaviru/ritonaviru s paritaprevirem/ritonavirem/ombitasvirem +/- dasabuvirem pravděpodobně vede ke zvýšení expozic paritapreviru v plazmě kvůli inhibici enzymu CYP3A4 a vyšší dávce ritonaviru.	Kontraindikováno (viz bod 4.3).
ANTIARYTMIKA		
Amiodaron Bepridil Chinidin Flekainid Propafenon	Amiodaron: očekávané ↑ Bepridil: očekávané ↑ Chinidin: očekávané ↑ (inhibice CYP3A4 fosamprenavir/ritonavirem) Flekainid: očekávané ↑ Propafenon: očekávané ↑ (inhibice CYP2D6 ritonavirem)	Kontraindikováno (viz bod 4.3). Možnost závažné a/nebo život ohrožující reakce, jako jsou srdeční arytmie.
DERIVÁTY ERGOTAMINU		
Dihydroergotamin Ergotamin Ergometrin Methylegometrin	Dihydroergotamin: očekávané ↑ Ergotamin: očekávané ↑ Ergometrin: očekávané ↑ Methylegometrin: očekávané ↑ (inhibice CYP3A4 fosamprenavirem/ritonavirem)	Kontraindikováno (viz bod 4.3). Možnost závažné a/nebo život ohrožující reakce - toxicity ergotaminu, projevující se periferním vasospasmem a ischemií končetin a jiných tkání.

LÉČIVA UPRAVUJÍCÍ MOTILITU GASTROINTESTINÁLNÍHO TRAKTU		
Cisaprid	Cisaprid: očekávané ↑ (inhibice CYP3A4 fosamprenavirem/ritonavirem)	Kontraindikováno (viz bod 4.3). Možnost závažné a/nebo život ohrožující reakce, jako jsou srdeční arytmie.
ANTIHIISTAMINIKA (ANTAGONISTÉ HISTAMINOVÝCH H₁ RECEPTORŮ)		
Astemizol Terfenadin	Astemizol: očekávané ↑ Terfenadin: očekávané ↑ (inhibice CYP3A4 fosamprenavirem/ritonavirem)	Kontraindikováno (viz bod 4.3). Možnost závažné a/nebo život ohrožující reakce, jako jsou srdeční arytmie.
NEUROLEPTIKA		
Pimozid	Pimozid: očekávané ↑ (inhibice CYP3A4 fosamprenavirem/ritonavirem)	Kontraindikováno (viz bod 4.3). Možnost závažné a/nebo život ohrožující reakce, jako jsou srdeční arytmie.
ANTIPSYCHOTIKA		
Kvetiapin	Očekává se, že koncentrace kvetiapinu se zvýší vzhledem k inhibici CYP3A4 přípravkem Telzir.	Současné podávání přípravku Telzir a kvetiapinu je kontraindikováno, protože může zvyšovat toxicitu spojenou s kvetiapinem. Zvýšená koncentrace kvetiapinu v plazmě může vést ke komatu.
Lurasidon Nejsou studie interakcí s FPV/RTV	Lurasidon: očekávané ↑ (inhibice CYP3A4)	Současné podávání fosamprenaviru/ritonaviru s lurasidonem je kontraindikováno vzhledem k potenciálním závažným a/nebo život ohrožujícím reakcím spojeným s lurasidonem (viz bod 4.3).
INFEKCE		
<i>Antibakteriální léčivé přípravky:</i>		
Klarithromycin Studie provedena s amprenavirem. Studie lékové interakce FPV/RTV nebyly provedeny.	Klarithromycin: očekávané střední ↑ (inhibice CYP3A4)	Užívat s opatrností.

<p>Erythromycin</p> <p>Studie lékových interakcí nebyly provedeny.</p>	<p>Erythromycin: očekávané ↑</p> <p>(inhibice CYP3A4 fosamprenavirem/ritonavirem)</p>	<p>Užívat s opatrností.</p>
<p><i>Antimykobakteriální léčiva:</i></p>		
<p>Rifabutin 150 mg každý druhý den</p>	<p>Rifabutin: C_{max} ↓ 14 %* Rifabutin: AUC(0-8) ↔*</p> <p>25-O-desacetylriřabutinu: C_{max} ↑ 6krát* 25-O-desacetylriřabutinu: AUC (0-48) ↑ 11krát* *ve srovnání s 300 mg rifabutinu jednou denně</p> <p>Expozice amprenaviru se nemění ve srovnání s dřívějšími údaji.</p> <p>(smíšená indukce/inhibice CYP3A4)</p>	<p>Zvýšení 25-O-desacetylriřabutinu (aktivní metabolit) může potenciálně vést ke zvýšení výskytu nežádoucích účinků rifabutinu, zvláště uveitidy.</p> <p>Doporučuje se snížit standardní dávku rifabutinu o 75 % (t.j. na 150 mg každý druhý den). Může být nutné i další snížení dávky (viz bod 4.4).</p>
<p>Rifampicin 600 mg jednou denně</p> <p>(amprenavir bez ritonaviru)</p> <p>Studie lékových interakcí s fosamprenavirem/ritonavirem nebyly provedeny.</p>	<p>Amprenavir: AUC ↓ 82 %</p> <p>Očekávané významné ↓ APV.</p> <p>(inhibice CYP3A4 rifampicinem)</p>	<p>Kontraindikováno (viz bod 4.3).</p> <p>Snížení AUC amprenaviru může vést k virologickému selhání a vývoji rezistence. Během pokusů o překonání snížené expozice zvýšením dávky jiných inhibitorů proteázy s ritonavirem byl pozorován zvýšený výskyt jaterních nežádoucích účinků.</p>
<p><i>Antimykotika:</i></p>		
<p>Ketokonazol 200 mg jednou denně po dobu čtyř dnů</p> <p>Itrakonazol</p> <p>Studie lékových interakcí nebyly provedeny.</p>	<p>Ketokonazol: C_{max} ↑ 25 % Ketokonazol: AUC ↑ 2,69krát</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔</p> <p>Itrakonazol: očekávané ↑</p> <p>(inhibice CYP3A4 fosamprenavirem/ritonavirem)</p>	<p>Vysoké dávky (> 200 mg/den) ketokonazolu nebo itraķonazolu se nedoporučují.</p>

ANTACIDA, ANTAGONISTÉ HISTAMINOVÝCH H ₂ RECEPTŮ A INHIBITORY PROTONOVÉ PUMPY		
<p>Jednorázová dávka 30 ml suspenze antacida (ekvivalent 3,6 gramů hydroxidu hlinitého a 1,8 gramů hydroxidu hořečnatého)</p> <p>(Telzir 1400 mg v jednotlivé dávce)</p> <p>Ranitidin 300 mg v jednotlivé dávce</p> <p>(Telzir 1400 mg v jednotlivé dávce)</p> <p>Esomeprazol 20 mg jednou denně</p>	<p>Amprenavir: C_{max} ↓ 35 % Amprenavir: AUC ↓ 18 % Amprenavir: C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↓ 51 % Amprenavir: AUC ↓ 30 % Amprenavir: C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>(zvýšení pH prostředí žaludku)</p>	<p>Dávku není zapotřebí upravovat při podávání s antacidy, inhibitory protonové pumpy, nebo antagonisty histaminových H₂ receptorů.</p>
ANTI-KONVULZIVA		
<p>Fenytoin 300 mg jednou denně</p>	<p>Fenytoin: C_{max} ↓ 20 % Fenytoin: AUC ↓ 22 % Fenytoin: C_{min} ↓ 29 %</p> <p>(středně silná indukce CYP3A4 fosamprenavirem/ritonavirem)</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↑ 20 % Amprenavir: C_{min} ↑ 19 %</p>	<p>Doporučuje se, aby plazmatické koncentrace fenytoinu byly monitorovány a dávka fenytoinu byla náležitě zvýšena.</p>
<p>Fenobarbital Karbamazepin</p> <p>Studie lékových interakcí nebyly provedeny.</p>	<p>Amprenavir: očekávané ↓</p> <p>(středně silná indukce CYP3A4)</p>	<p>Užívat s opatrností (viz bod 4.4).</p>
<p>Lidokain (systémově podávaný)</p> <p>Studie lékových interakcí nebyly provedeny.</p>	<p>Lidokain: očekávané ↑</p> <p>(inhibice CYP3A4 fosamprenavirem/ritonavirem)</p>	<p>Souběžné použití se nedoporučuje. Může být příčinou závažných nežádoucích účinků (viz bod 4.4).</p>

<p>Halofantrin</p> <p>Studie lékových interakcí nebyly provedeny.</p>	<p>Halofantrin: očekávané ↑</p> <p>(inhibice CYP3A4 fosamprenavirem/ritonavirem)</p>	<p>Souběžné použití se nedoporučuje. Může být příčinou závažných nežádoucích účinků (viz bod 4.4).</p>
INHIBITORY PDE5		
<p>Sildenafil Vardenafil Tadalafil</p> <p>Studie lékových interakcí nebyly provedeny.</p>	<p>Inhibitory PDE5: očekávané ↑</p> <p>(inhibice CYP3A4 fosamprenavirem/ritonavirem)</p>	<p>Souběžné použití se nedoporučuje. Muže vést ke zvýšení plazmatické koncentrace inhibitorů PDE5 a s tím souvisejícímu zvýšení četnosti nežádoucích účinků, včetně hypotenze, změny visu a priapismu (viz informace o přípravcích obsahujících inhibitory PDE5). Pacienty je zapotřebí upozornit na možné nežádoucí účinky při současném užívání inhibitorů PDE5 s kombinací přípravku Telzir a ritonaviru (viz bod 4.4). Současné podávání přípravku Telzir a nízké dávky ritonaviru se sildenafilem užívaným k léčbě plicní arteriální hypertenze je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p>
INHALAČNÍ/NOSNÍ STEROIDY		
<p>Flutikason-propionát 50 µg intranazálně čtyřikrát denně po dobu 7 dnů</p> <p>(100mg tobolky ritonaviru dvakrát denně po dobu 7 dnů)</p>	<p>Flutikason-propionát: ↑</p> <p>Hladiny tělu vlastního kortisolu: ↓ 86 %</p> <p>Účinky vysoké systémové expozice flutikason-propionátu na plazmatické hladiny ritonaviru nejsou ještě známe.</p> <p>Větší vliv může být očekáván, je-li flutikason-propionát inhalován.</p> <p>(inhibice CYP3A4 fosamprenavirem/ritonavirem)</p>	<p>Souběžné podávání se nedoporučuje, pokud možný přínos léčby nepřeváží riziko vzniku systémových nežádoucích účinků léčby kortikosteroidy (viz bod 4.4). Je nutné zvážit snížení dávky glukokortikoidu spolu s pečlivým sledováním místních a celkových účinků, nebo použít glukokortikoidy, které nejsou metabolizovány CYP3A4 (např. beklometason). Navíc je možné, že při vysazování glukokortikoidů bude nutné jejich dávku postupně snižovat s větší opatrností (viz bod 4.4).</p>

ANTAGONISTÉ ALFA-1 ADRENERGNIÍCH RECEPTORŮ		
Alfuzosin	Možné zvýšení koncentrací alfuzosinu, jehož důsledkem může být hypotenze. Mechanismem interakce je inhibice CYP3A4 fosamprenavirem/ritonavirem.	Současné podávání kombinace Telzir/ritonavir s alfuzosinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY		
Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	Amprenavir: očekává se ↓ (indukce CYP3A4 třezalkou tečkovanou)	Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou se nesmí kombinovat s přípravkem Telzir (viz bod 4.3). Jestliže pacient již užívá třezalku tečkovanou, je třeba zkontrolovat amprenavir, ritonavir a HIV RNA a ukončit léčbu třezalkou tečkovanou. Hladiny amprenaviru a ritonaviru se po přerušení užívání třezalky tečkované mohou zvýšit. Indukční účinek může přetrvávat nejméně 2 týdny po vysazení třezalky tečkované.
INHIBITORY HMG-CoA-REDUKTÁZY		
Lovastatin Simvastatin Studie lékových interakcí nebyly provedeny.	Lovastatin: očekávané ↑ Simvastatin: očekávané ↑ (inhibice CYP3A4 fosamprenavirem/ritonavirem)	Souběžné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3). Zvýšené koncentrace inhibitorů HMG-CoA-reduktázy mohou vést ke vzniku myopatie, včetně rhabdomyolýzy. Doporučuje se podávat pravastatin nebo fluvastatin, protože jejich metabolismus je nezávislý na CYP3A4 a interakce s inhibitory proteázy se neočekávají.

<p>Atorvastatin 10 mg jednou denně po dobu 4 dnů</p>	<p>Atorvastatin: C_{max} ↑ 184 % Atorvastatin: AUC ↑ 153 % Atorvastatin: C_{min} ↑ 73 %</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔</p> <p>(inhibice CYP3A4 fosamprenavirem/ritonavirem)</p>	<p>Dávky atorvastatinu ne větší než 20 mg denně mají být podávány spolu s pečlivým sledováním pacienta se zaměřením na projevy toxicity atorvastatinu.</p>
<p>IMUNOSUPRESIVA</p>		
<p>Cyklosporin Rapamycin Takrolimus</p> <p>Studie lékových interakcí nebyly provedeny.</p>	<p>Cyklosporin: očekávané ↑ Rapamycin: očekávané ↑ Takrolimus: očekávané ↑</p> <p>(inhibice CYP3A4 fosamprenavirem/ritonavirem)</p>	<p>Doporučuje se časté monitorování koncentrací imunosupresiv, dokud hladiny těchto přípravků nebudou stabilizovány (viz bod 4.4).</p>
<p>BENZODIAZEPINY</p>		
<p>Midazolam</p> <p>Studie lékových interakcí nebyly provedeny.</p>	<p>Midazolam: očekávané ↑ (3 až 4krát u parenterálního midazolamu)</p> <p>Na základě dat s jinými inhibitory proteáz budou plazmatické koncentrace midazolamu výrazně vyšší, je-li midazolam podáván perorálně.</p> <p>(inhibice CYP3A4 fosamprenavirem/ritonavirem)</p>	<p>Kombinace Telzir/ritonavir nesmí být podávána spolu s perorálním midazolamem (viz bod 4.3). Při společném podávání přípravků Telzir/ritonavir s parenterálním midazolamem je nutná opatrnost.</p> <p>Jestliže je společně podáván Telzir/ritonavir s parenterálním midazolamem, mělo by to být prováděno na jednotce intenzivní péče (JIP) nebo v obdobných podmínkách, které zajistí pečlivé klinické sledování a příslušnou léčbu v případě respirační nedostatečnosti a/nebo prodloužené sedace. Je nutno zvážit úpravu dávky midazolamu, zejména podává-li se více než jedna dávka.</p>
<p>TRICYKLICKÁ ANTIDEPRESIVA</p>		

Desipramin Nortriptylin Studie lékových interakcí nebyly provedeny.	Tricyklická antidepresiva: očekávané ↑ (mírná inhibice CYP2D6 ritonavirem)	Doporučuje se pečlivé sledování terapeutických a nežádoucích účinků tricyklických antidepresiv (viz bod 4.4).
OPIOIDY		
Methadon ≤ 200 mg jednou denně	(R-) methadon: C_{max} ↓ 21 % (R-) methadon: AUC ↓ 18 % (indukce CYP fosamprenavirem/ritonavirem)	Neočekává se, že by snížení (R-) methadonu (aktivního enantiomeru) bylo klinicky významné. Preventivně by však pacienti měli být sledováni pro případ výskytu abstinenčního syndromu.
PERORÁLNÍ ANTIKOAGULANCIA		
Warfarin Jiná perorální antikoagulancia Studie lékových interakcí nebyly provedeny.	Možné ↓ nebo ↑ antitrombotického účinku. (indukce a/nebo inhibice CYP2C9 ritonavirem)	Doporučuje se zintenzivněné sledování INR (viz bod 4.4).
PERORÁLNÍ KONTRACEPTIVA		
Ethinylestradiol 0,035 mg/norethisteron 0,5 mg jednou denně	Ethinylestradiol: C_{max} ↓ 28 % Ethinylestradiol: AUC ↓ 37 % Norethisteron: C_{max} ↓ 38 % Norethisteron: AUC ↓ 34 % Norethisteron: C_{min} ↓ 26 % (indukce CYP3A4 fosamprenavirem/ritonavirem) Amprenavir: C_{max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C_{min} ↔* * ve srovnání s dřívějšími údaji. Ritonavir: C_{max} ↑ 63 %* Ritonavir: AUC ↑ 45 %* * ve srovnání s dřívějšími údaji U některých osob došlo ke klinicky významnému zvýšení jaterních transamináz.	U žen v reprodukčním věku se doporučují alternativní nehormonální způsoby antikoncepce (viz bod 4.4).
SELEKTIVNÍ INHIBITORY ZPĚTNÉHO VYCHYTÁVÁNÍ SEROTONINU (SSRI)		

Paroxetin 20 mg jednou denně	Paroxetin: C_{max} ↓ 51 % Paroxetin: AUC ↓ 55 % Amprenavir: C_{max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C_{min} ↔* * ve srovnání s dřívějšími údaji Mechanismus účinku není znám.	Doporučuje se dávku paroxetinu titrovat na základě klinického hodnocení antidepresivní odpovědi. Odpověď na léčbu antidepresivy by měla být u pacientů s ustálenou dávkou paroxetinu, kteří začali užívat přípravek Telzir a ritonavir, monitorována.
CYTOSTATIKA METABOLIZOVANÁ CYP3A		
Příklady cytostatik: dasatinib nilotinib ibrutinib vinblastin everolimus Nejsou studie interakcí s FPV/RTV	dasatinib: očekávané ↑ nilotinib: očekávané ↑ ibrutinib: očekávané ↑ vinblastin: očekávané ↑ everolimus: očekávané ↑ (inhibice CYP3A4)	Jsou-li cytostatika metabolizovaná CYP3A podána současně s fosamprenavirem/ritonavirem, koncentrace těchto cytostatik v plazmě mohou být zvýšeny a mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků obvykle spojených s těmito cytostatiky. V případě současného podávání s cytostatiky metabolizovanými CYP3A si přečtěte příslušné souhrny údajů o přípravku těchto látek.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Obecným pravidlem je, že při rozhodování o podání antiretrovirových přípravků k léčbě infekce virem HIV u těhotných žen a následném omezení rizika vertikálního přenosu na novorozence mají být vzaty v úvahu údaje získané ze studií na zvířatech (viz bod 5.3), stejně jako klinické zkušenosti u těhotných žen.

S podáváním fosamprenaviru těhotným ženám je omezená klinická zkušenost (méně než 300 výstupů z podávání v těhotenství). U lidí byl zaznamenán výskyt placentárního přenosu amprenaviru.

Ve studiích na zvířatech při systémových plazmatických expozicích (AUC) amprenaviru nižších, než jsou terapeutické expozice u pacientů léčených přípravkem Telzir, byly pozorovány určité projevy vývojové toxicity (viz bod 5.3). Vzhledem k nízkým expozicím použitým ve studiích reprodukční toxicity možnou vývojovou toxicitu přípravku Telzir nelze úplně stanovit.

Telzir se má používat v těhotenství jen tehdy, jestliže potenciální přínos ospravedlňuje možné riziko pro plod.

Kojení

V mléce potkanů byl nalezen materiál související s amprenavirem, avšak není známo, zda amprenavir proniká do lidského mléka. U potkaních mláďat pre- a postnatálně exponovaných amprenaviru a fosamprenaviru byly zjištěny projevy vývojové toxicity (viz bod 5.3).

Aby se zamezilo přenosu viru HIV, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje o účinku fosamprenaviru na fertilitu. U potkanů nebyl pozorován podstatný vliv fosamprenaviru na fertilitu nebo schopnost reprodukce (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky přípravku Telzir v kombinaci s ritonavirem na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Při posuzování pacientovy způsobilosti k řízení vozidel nebo obsluze strojů se má pamatovat na profil nežádoucích účinků přípravku Telzir (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Je třeba vzít v úvahu, že přípravek Telzir ve formě perorální suspenze nebyl u dospělých pacientů klinicky zkoušen a že profil nežádoucích účinků uvedený v tomto bodě SmPC je založen na zkušenostech s podáváním přípravku Telzir ve formě potahovaných tablet u dospělých pacientů.

Souhrn bezpečnostního profilu

Profil nežádoucích účinků byl podobný mezi všemi studiemi: v souborech dospělých pacientů dosud neléčených antiretrovirotiky (APV30002, ESS100732) a pacientů, kteří již předtím byli léčeni inhibitory proteázy (dávkování dvakrát denně, APV30003). Toto vychází z údajů o bezpečnosti získaných u celkového počtu 864 pacientů, kterým byl ve výše uvedených studiích podáván fosamprenavir/ritonavir.

Nejčastěji (> 5 % léčených dospělých pacientů) hlášenými nežádoucími účinky při podávání kombinace léčiv fosamprenavir/ritonavir byly gastrointestinální účinky (nevolnost, průjem, bolest břicha a zvracení) a bolest hlavy. Většina nežádoucích účinků souvisejících s kombinovanou léčbou fosamprenavirem/ritonavirem byla mírná až středně závažná, objevující se na počátku léčby a jen vzácně omezující léčbu.

Rovněž byly hlášeny závažnější nežádoucí účinky jako těžké výsevy kožní vyrážky a zvýšení jaterních transamináz (odstavec „Popis vybraných nežádoucích účinků“).

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

Níže jsou uvedené nežádoucí účinky, vypracované dle MedDRA, podle tříd orgánových systémů a absolutní frekvence výskytu. Četnost je definována podle uvedených kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) nebo velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), nebo není známo.

Četnost nežádoucích účinků vychází z klinických studií a sledování po uvedení přípravku na trh.

Většina z uvedených nežádoucích účinků byla hlášena ze tří velkých klinických studií u dospělých, kde nežádoucí účinky byly přinejmenším střední závažnosti (stupeň 2 nebo vyšší), vyskytly se nejméně u 1 % pacientů a byly hlášeny zkoušejícími (investigátory) jako přísouditelné léčivům používaným v těchto studiích.

Tělesný systém	Nežádoucí účinek	Frekvence
<i>Poruchy nervového systému</i>	Bolesti hlavy, závratě, parestezie úst	Časté

<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Průjem Řídké stolice, nauzea, zvracení, bolesti břicha	Velmi časté Časté
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Stevens-Johnsonův syndrom Angioedém Exantém (viz níže „exantém/kožní reakce“)	Vzácné Méně časté Časté
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Únava	Časté
<i>Vyšetření</i>	Zvýšení hladiny cholesterolu v krvi Zvýšení hladiny triacylglycerolů v krvi Zvýšení S-alaninaminotransferázy Zvýšení S-aspartátaminotransferázy Zvýšení S-lipázy	Velmi časté Časté Časté Časté Časté

Popis vybraných nežádoucích účinků

Exantém/kožní reakce: Během terapie se mohou vyskytnout erytematózní nebo makulopapulární kožní erupce, s pruritem nebo bez něj. Exantém obvykle vymizí spontánně, aniž by bylo nutno zastavit terapii fosamprenavirem s ritonavirem.

Případy těžkého nebo život ohrožujícího exantému, včetně Stevens-Johnsonova syndromu, jsou vzácné. V případě těžkého exantému nebo v případě exantému mírné nebo střední intenzity provázeného systémovými nebo slizničními příznaky se má terapie fosamprenavirem s ritonavirem natrvalo zastavit (viz bod 4.4).

Klinicky významné biochemické odchylky: Klinicky významné biochemické odchylky (stupně 3 nebo 4) potenciálně související s terapií fosamprenavirem s ritonavirem a hlášené u více než 1 % nebo odpovídající 1 % dospělých pacientů zahrnují: vzestup ALT (*často*), AST (*často*), sérové lipázy (*často*) a triacylglycerolů (*často*).

Metabolické parametry: Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Rhabdomyolýza: U inhibitorů proteázy, konkrétněji ve spojitosti s nukleosidovými analogy, byly hlášeny elevace kreatinfosfokinázy, myalgie, myozitida a vzácně rhabdomyolýza.

Syndrom imunitní reaktivace: Při zahájení kombinované antiretrovirové léčby (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. V souvislosti s imunitní reaktivací byly hlášeny také autoimunitní

poruchy (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); hlášená doba do jejich výskytu je však více variabilní, mohou se objevit až po mnoha měsících od zahájení léčby (viz bod 4.4).

Osteonekróza: Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici CART. Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

Děti/další skupiny pacientů

Děti a dospívající: Profil nežádoucích účinků u dětí a dospívajících je založen na souhrnu údajů o bezpečnosti ze dvou klinických studií (APV29005 údaje z 24. týdne a APV20003 údaje ze 168. týdne [konečné údaje]), ve kterých dostávalo 158 subjektů (ve věku od 2 do 18 let) infikovaných virem HIV-1 fosamprenavir s ritonavirem spolu se základní léčbou nukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy (další informace týkající se dávkovacích režimů u jednotlivých věkových skupin viz bod 5.1). 79 % subjektů podstoupilo léčbu v délce více než 48 týdnů.

Celkový bezpečnostní profil u těchto 158 dětí a dospívajících byl podobný jako u populace dospělých pacientů. Mezi pediatrickými pacienty se více vyskytovalo zvracení. Nežádoucí účinky ve vztahu k léčivému přípravku byly častější ve studii APV20003 (57 %), kde subjekty dostávaly fosamprenavir/ritonavir jednou denně, ve srovnání se studií APV29005 (33 %), kde subjekty dostávaly fosamprenavir/ritonavir dvakrát denně.

Z analýz 48týdenních údajů studií APV29005 nebo APV20002 nebyly identifikovány žádné nové bezpečnostní signály; v těchto studiích 54 pacientů ve věku 4 týdny až < 2 roky dostávalo dvakrát denně fosamprenavir/ritonavir se základní léčbou nukleosidovým inhibítorem reverzní transkriptázy a 5 pacientů dostávalo pouze samostatné dávky fosamprenaviru s ritonavirem nebo bez ritonaviru.

Pacienti s hemofilií: Bylo hlášeno zvýšení počtu spontánních krvácení u hemofilických pacientů, kteří dostávali antiretrovirové inhibitory proteázy (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Antidotum přípravku Telzir není známo. Není známo, zda amprenavir lze odstranit peritoneální dialýzou nebo hemodialýzou. Dojde-li k předávkování, pacient má být sledován se zaměřením na známky toxicity (viz bod 4.8) a podle potřeby se mu má poskytovat standardní podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémové použití, inhibitory proteázy, ATC kód: J05AE07.

Mechanismus účinku

Protivirová účinnost fosamprenaviru pozorovaná *in vitro* je důsledkem přítomnosti stopových množství amprenaviru. Amprenavir je kompetitivní inhibitor HIV proteázy. Amprenavir se váže na aktivní místo HIV-1 proteázy, a tím brání zpracování virových polyproteinových prekurzorů gag a gag-pol, což má za následek tvorbu nezralých neinfekčních virových částic.

Při podání 700 mg fosamprenaviru dvakrát denně se 100 mg ritonaviru dvakrát denně dosahují plazmatické koncentrace amprenaviru (údaje z klinické studie APV30003 u pacientů léčených

antiretrovirotiky) průměrných hodnot $C_{\min}/IC_{50} = 21,7$ (rozmezí 1,19-240) a $C_{\min}/IC_{95} = 3,21$ (rozmezí 0,26-30,0).

Antivirové působení *in vitro*

Protivirová účinnost amprenaviru *in vitro* byla hodnocena proti HIV-1 IIIB v jak akutně, tak chronicky infikovaných lymfoblastových buněčných liniích (MT-4, CEM-CCRF, H9) a v lymfocytech periferní krve. Padesátiprocentní inhibiční koncentrace (IC_{50}) amprenaviru byly v akutně infikovaných buňkách v rozmezí od 0,012 do 0,08 μM a v chronicky infikovaných buňkách 0,41 μM (1 $\mu\text{M} = 0,50 \mu\text{g/ml}$). Vztah mezi anti-HIV-1 účinností *in vitro* a inhibicí replikace HIV-1 u lidí nebyl definován.

Rezistence

In vivo

a) Pacienti dosud neléčení antiretrovirotiky a pacienti dosud neléčení inhibitory proteázy (PI)

Různé režimy byly hodnoceny ve vývojových programech podávání amprenaviru/fosamprenaviru s nebo bez souběžného podávání ritonaviru. Analýzy vzorků virologického selhání napříč těmito režimy definovaly čtyři hlavní cesty rezistence: V32I+I47V, I50V, I54L/M a I84V. Dodatečně pozorované mutace, které mohou přispívat k rezistenci, byly: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L, Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V a I93L.

Když byli dospělí pacienti dosud neléčení antiretrovirotiky léčeni v současné době schválenými dávkami fosamprenaviru/ritonaviru, jako u jiných ritonavirem potencovaných režimů podávání inhibitorů proteáz, popsané mutace byly pozorovány zřídka. U šestnácti ze 434 pacientů dosud neléčených antiretrovirotiky, kteří užívali 700 mg fosamprenaviru/100 mg ritonaviru dvakrát denně ve studii ESS100732, došlo k virologickému selhání do 48. týdne a u 14 jejich izolátů byla provedena genotypová analýza. Tři ze 14 izolátů měly mutace rezistence vůči proteáze. V těchto třech izolátech byly (v každém po jedné) pozorovány tyto mutace rezistence: K20K/R, I54I/L a I93I/L.

Z 81 dosud PI neléčených pediatrických pacientů, kteří byli léčeni fosamprenavirem/ritonavirem, dosáhlo 15 pacientů protokolem definovaného virologického selhání během 48 týdnů ve studii APV29005 a do 108 týdnů ve studii APV20003. Velké mutace, které se objevily při léčbě, nebo proteázové mutace spojené s APV byly pozorovány v izolátech virů od 2 pacientů. Rezistenční profily byly podobné profilům pozorovaným u dospělých.

b) Pacienti již léčení PI

Amprenavir

V klinických studiích u dospělých pacientů majících zkušenost s léčbou inhibitory proteázy PRO30017 (amprenavir 600 mg/ritonavir 100 mg dvakrát denně v substudii A a B s 80 a 37 pacienty), se u pacientů s virologickým selháním vyskytly následující mutace: L10F/I/V, V11I, I13V, K20R, V32I, L33F, E34Q, M36I, M46I/L, I47V, G48V, I50V, I54L/M/T/V, Q58E, D60E, I62V, A71V, V77I, V82A/I, I84V, I85V, L90M a I93L/M.

Fosamprenavir

V klinických studiích u dospělých pacientů majících zkušenost s léčbou inhibitory proteázy, APV30003 a jejím prodloužení, APV30005 (fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg dvakrát denně: n = 107), se u pacientů s virologickým selháním během 96 týdnů vyskytly následující mutace: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V a L90M.

V pediatrických studiích APV20003 a APV29005 bylo 77 již dříve PI léčených pacientů léčeno režimy založenými na fosamprenaviru/ritonaviru; 43 pacientů dosáhlo protokolem definovaného virologického selhání během 48 týdnů ve studii APV29005 a do 108 týdnů ve studii APV20003.

Velké mutace, které se objevily při léčbě, nebo proteázové mutace spojené s APV byly pozorovány v izolátech virů od 1 pacienta ze studie APV29005 a od 6 pacientů ze studie APV20003. Profily mutací byly podobné těm, které byly popsány u dospělých pacientů dříve léčených inhibitory proteázy, kterým byl podáván fosamprenavir/ritonavir.

Antivirová aktivita podle genotypové/fenotypové rezistence

Testování genotypových rezistencí

Systémy vyhodnocující genotypy mohou být používány k odhadu působení amprenaviru/ritonaviru nebo fosamprenaviru/ritonavir u jednotlivců s izoláty rezistentními na inhibitory proteázy. Současný (červenec 2006) ANRS AC-11 algoritmus pro fosamprenavir/ritonavir definuje rezistenci jako přítomnost mutací V32I+I47A/V nebo I50V nebo alespoň čtyř z následujících mutací: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V a L90M, a je spojován se vzrůstající fenotypovou rezistencí k fosamprenaviru s ritonavirem stejně jako s pravděpodobným snížením virologické odpovědi (rezistence). Závěry týkající se významnosti jednotlivých mutací nebo vzorů mutací se budou měnit s dodatečnými daty a je doporučeno vždy konzultovat současné interpretační systémy analyzující výsledky testů rezistence.

Testování pomocí fenotypové rezistence

Klinicky validovaný systém vyhodnocující fenotyp může být použit ve spojitosti s údaji týkajícími se genotypu k odhadu aktivity amprenaviru/ritonaviru nebo fosamprenaviru/ritonaviru u pacientů s nálezy rezistence vůči inhibitorům proteázy. Diagnostické společnosti testující rezistenci vyvinuly fenotypová klinická rozhraní pro FPV/RTV, která mohou být použita k interpretaci výsledků testu rezistence.

Klinické zkušenosti

Klinické zkušenosti s fosamprenavirem podporovaným ritonavirem jsou založeny hlavně na dvou otevřených studiích. Jedna studie provedená u pacientů předtím neléčených antiretrovirotiky (studie ESS100732) a jedna studie u pacientů, kteří již předtím byli léčeni antiretrovirotiky (studie APV30003). Obě studie porovnávaly účinek kombinace fosamprenavir/ritonavir oproti kombinaci lopinavir/ritonavir.

Dospělí pacienti doposud neléčení antiretrovirotiky

V randomizované otevřené studii (ESS100732 - KLEAN) u pacientů doposud neléčených antiretrovirotiky byla prokázána srovnatelná účinnost po dobu 48 týdnů mezi fosamprenavirem (700 mg) současně podaným s nízkou dávkou ritonaviru (100 mg) dvakrát denně spolu s tabletami abakavir/lamivudin (600 mg/300 mg) ve fixní kombinaci jednou denně oproti lopinaviru/ritonaviru (400 mg/100 mg) podávaným dvakrát denně v kombinaci s abakavirem/lamivudinem (600 mg/300 mg) jednou denně.

Nebyl prokázán horší výsledek u fosamprenaviru současně podaného s ritonavirem a lopinavirem/ritonavirem založený na podílu pacientů dosahujících plazmatické hladiny HIV-1 RNA < 400 kopií/ml ve 48. týdnu (primární cíl studie). V analýze „času do ztráty virologické odpovědi (TLOVR)“ u ITT(E) populace byl podíl pacientů dosahujících < 400 kopií/ml 73 % (315/434) u fosamprenaviru s ritonavirem ve srovnání s 71 % (317/444) pacientů užívajících lopinavir/ritonavir s 95% intervalem spolehlivosti rozdílů [-4,84 %; 7,05 %].

Výsledky účinnosti léčby v jednotlivých skupinách jsou popsány níže v tabulce 1.

Tabulka 1 Účinnost léčby v týdnu 48 ve studii ESS 100732 (pacienti dosud neléčení antiretrovirotiky).

	Fosamprenavir/Ritonavir 700 mg/100 mg 2krát denně (n = 434)	Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg 2krát denně (n = 444)
ITT-E Populace TLOVR analýza	Podíl pacientů s počtem kopií HIV-1 RNA < 400 kopií/ml	
Všichni pacienti	72,5 %	71,4 %
Podíl pacientů se vstupním počtem kopií HIV-1 RNA < 100 000 kopií/ml	69,5 % (n = 197)	69,4 % (n = 209)
Podíl pacientů se vstupním počtem kopií HIV-1 RNA ≥ 100 000 kopií/ml	75,1 % (n = 237)	73,2 % (n = 235)
	Podíl pacientů s počtem kopií HIV-1 RNA < 50 kopií/ml	
Všichni pacienti	66 %	65 %
Podíl pacientů se vstupním počtem kopií HIV-1 RNA < 100 000 kopií/ml	67 % (n = 197)	64 % (n = 209)
Podíl pacientů se vstupním počtem kopií HIV-1 RNA ≥ 100 000 kopií/ml	65 % (n = 237)	66 % (n = 235)
	Medián změny počtu CD4+ buněk vůči vstupnímu počtu těchto buněk (počet buněk/μl)	
ITT-E observační analýza	176 (n = 323)	191 (n = 336)

Po dokončení 48týdenního období terapie bylo pro pacienty z Evropy a Kanady možné zúčastnit se prodloužení studie až do týdne 144 na stejné terapii, jak byla zahájena při vstupní randomizaci. Pouze 22 % pacientů z původního počtu pacientů zařazených do studie s názvem KLEAN bylo zařazeno do pokračovací fáze originální studie.

Výsledky účinnosti léčby v pokračovací fázi studie ESS 100732 jsou uvedeny níže v tabulce 2.

Tabulka 2 Účinnost léčby v týdnech 96 a 144 v pokračovací fázi studie ESS 100732 (pacienti dosud neléčení antiretrovirotiky).

	Fosamprenavir/Ritonavir 700 mg/100 mg 2krát denně (n = 105)	Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg 2krát denně (n = 91)
ITT (Ext) Populace TLOVR analýza	Podíl pacientů s HIV-1 RNA < 400 kopií/ml	

Týden 96	93 %	87 %
Týden 144	83 %	70 %
	Podíl pacientů s HIV-1 RNA < 50 kopií/ml	
Týden 96	85 %	75 %
Týden 144	73 %	60 %
ITT (Ext) Observační analýza	Medián změny počtu CD4+ buněk vůči vstupnímu počtu těchto buněk (počet buněk/μl)	
Týden 96	292 (n = 100)	286 (n = 84)
Týden 144	300 (n = 87)	335 (n = 66)

Dospělí pacienti již léčení antiretrovirotiky

V randomizované otevřené studii (APV30003) u pacientů již předtím léčených inhibitory proteázy, s virologickým selháním (s jedním nebo dvěma PI), kombinace fosamprenaviru s ritonavirem (700/100 mg dvakrát denně nebo 1 400/200 mg jednou denně) neprokázala noninferioritu v porovnání s kombinací lopinavir/ritonavir, pokud šlo o supresi viru měřenou podle průměrné plochy pod křivkou minus výchozí hodnota (AAUCMB) plazmatické HIV-1 RNA během 48 týdnů (primární kritérium, na kterém byla studie založena). Výsledky se klonily k větvi lopinavir/ritonavir, jak je uvedeno níže.

Všichni pacienti v této studii selhali na předchozí terapii s PI (selhání definované buď jako plazmatická HIV-1 RNA nikdy neklesnuvší pod 1 000 kopií/ml po nejméně 12 po sobě jdoucích týdnech terapie, nebo jako iniciální suprese HIV-1 RNA s následným reboundem na $\geq 1 000$ kopií/ml). Avšak pouze 65 % pacientů bylo léčeno inhibitory proteázy při vstupu do studie.

Zahrnutá populace většinou sestávala z pacientů se střední zkušeností s antiretrovirotiky. Medián trvání předchozí expozice NRTI činil 257 týdnů u pacientů užívajících fosamprenavir s ritonavirem dvakrát denně (79 % mělo ≥ 3 předchozí NRTI) a 210 týdnů u pacientů užívajících lopinavir/ritonavir (64 % mělo ≥ 3 předchozí NRTI). Medián trvání předchozí expozice inhibitorům proteázy činil 149 týdnů u pacientů užívajících fosamprenavir s ritonavirem dvakrát denně (49 % užívalo ≥ 2 předchozí PI) a 130 týdnů u pacientů užívajících lopinavir/ritonavir (40 % užívalo ≥ 2 předchozí PI).

Průměrné plochy pod křivkou minus výchozí hodnota (AAUCMB) (\log_{10} kopií/ml) v populaci všech randomizovaných subjektů [ITT(E)] (observační analýza) ve 48. týdnu (primární cíl studie) a další data týkající se účinnosti léčby jsou popsány v následujících tabulkách:

Tabulka 3 Výsledky účinnosti léčby v týdnu 48 ve studii APV 30003 populace ITT(E), pacienti již v minulosti léčení antiretrovirotiky.

	Fosamprenavir/Ritonavir Dvakrát denně (N = 107)	Lopinavir/Ritonavir Dvakrát denně (N = 103)
AAUCMB Observační Analýza	Střední hodnota (n)	Střední hodnota (n)
Všichni pacienti	-1,53 (105)	-1,76 (103)

1 000 – 10 000 kopií/ml	-1,53 (41)	-1,43 (43)
> 10 000 – 100 000 kopií/ml	-1,59 (45)	-1,81 (46)
> 100 000 kopií/ml	-1,38 (19)	-2,61 (14)
FPV/RTV dvakrát denně vs LPV/RTV dvakrát denně	AAUCMB střední rozdíl (97,5% CI)	
Všichni pacienti	0,244 (-0,047, 0,536)	
1 000 – 10 000 kopií/ml	-0,104 (-0,550, 0,342)	
> 10 000 – 100 000 kopií/ml	0,216 (-0,213, 0,664)	
> 100 000 kopií/ml	1,232 (0,512, 1,952)	
AAUCMB Observační analýza	Střední hodnota (n)	Střední hodnota (n)
Všichni pacienti	-1,53 (105)	-1,76 (103)
Počet buněk CD4+ < 50	-1,28 (7)	-2,45 (8)
≥ 50	-1,55 (98)	-1,70 (95)
< 200	-1,68 (32)	-2,07 (38)
≥ 200	-1,46 (73)	-1,58 (65)
Poměr hodnot GSS/OBT ¹ 0	-1,42 (8)	-1,91 (4)
1	-1,30 (35)	-1,59 (23)
≥ 2	-1,68 (62)	-1,80 (76)
Všichni pacienti, RD=F Analýza ²	n (%)	n (%)
Počet pacientů (%) s hladinou plazmatické HIV-1 RNA < 50 kopií/ml	49 (46 %)	52 (50 %)
Počet pacientů (%) s hladinou plazmatické HIV-1 RNA < 400 kopií/ml	62 (58 %)	63 (61 %)
Pacienti se změnou hodnoty počtu kopií HIV-1 RNA > 1 log ₁₀ oproti výchozí hladině HIV-1 RNA v plazmě	62 (58 %)	71 (69 %)
Změna hodnoty počtu CD4+ buněk oproti výchozí hodnotě počtu CD4+ buněk (počet buněk/μl)	Medián (n)	Medián (n)
Všichni pacienti	81 (79)	91 (85)

Vysvětlivky k tabulce 3:

¹Poměr GSS/OBT: Skóre senzitivity genotypu ku optimalizovanému pozadí (Genotypic Sensitivity Score to Optimised Background). Skóre senzitivity genotypu bylo určeno podle doporučení ANRS z roku 2007.

²RD=F (Rebound or discontinuation equal failure analysis): Analýza selhání léčby, která je ekvivalentem TLOVR (času do ztráty virologické odpovědi).

FPV/RTV: Kombinace léčiv fosamprenavir a ritonavir

LPV/RTV: Kombinace léčiv lopinavir a ritonavir

Tabulka 4 AAUCMB v týdnu 48 dle vyšetření skóre senzitivity genotypu ku optimalizovanému pozadí a výchozí rezistence k léčbě kombinací FPV/RTV.

	Týden 48 AAUCMB (n)		
	Všichni pacienti	Vnímavost k léčbě kombinací FPV/RTV, < 4 mutace od skóre	Rezistence k léčbě kombinací FPV/RTV, ≥ 4 mutací od skóre
Skóre senzitivity genotypu ku optimalizovanému pozadí			
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)
Všichni pacienti	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)

Jak je patrné z tabulky výše, bylo ve studii pouze 16 pacientů, u kterých byl při vstupu do studie detekován virus rezistentní k léčbě FPV/RTV dle skóre ANRS. Data, která byla získána na malém počtu pacientů a byla dále analyzována podle podskupin GSS, je nutné interpretovat s opatrností.

Není dostatek údajů k tomu, aby bylo možno doporučit použití fosamprenaviru s ritonavirem u pacientů po intenzivní předchozí léčbě.

Děti od šesti let a dospívající

Tablety a perorální suspenze fosamprenaviru s ritonavirem v kombinaci s NRTI byly hodnoceny u dětí a dospívajících. Přínos této věkové skupiny byl hlavně odvozen z otevřené studie APV29005 trvajících 48 týdnů, hodnotící farmakokinetický profil, bezpečnost a antivirovou aktivitu fosamprenaviru s ritonavirem podávaných dvakrát denně pacientům ve věku 2 až 18 let již léčených i neléčených HIV-1 inhibitory proteázy. Výsledky léčby trvajících 48 týdnů jsou uvedeny níže.

Studie APV29005 zahrnovala 30 pacientů ve věku 6 až 11 let (většina z nich byla léčena fosamprenavirem/ritonavirem 18/3 mg/kg dvakrát denně nebo tabletami v režimu dospělých), a 40 pacientů ve věku 12 až 18 let, jejichž většina byla léčena tabletami v dávkovacím režimu pro dospělé.

Tabulka 5 Výchozí charakteristiky a výsledky účinnosti ve 48. týdnu u ITT(E) populace ve studii APV29005

	Pacienti ve věku 6 až 11 N = 30	Pacienti ve věku 12 až 18 N = 40
Výchozí charakteristiky		

ART/PI status, n (%)		
ART dosud neléčení	2 (7)	14 (35)
ART již léčení, PI dosud neléčení	8 (27)	12 (30)
PI již léčení	20 (67)	14 (35)
Medián trvání předchozí expozice ART, týdny		
NRTI	386	409
PI	253	209
Medián plazmatické HIV-1 RNA log ₁₀ kopií/ml	4,6 (n = 29)	4,7
> 100 000 kopií/ml, n (%)	9 (31)	13 (33)
Medián počtu CD4 buněk/μl	470	250
počet CD4 < 350 buněk/μl, n (%)	10 (33)	27 (68)
Výsledky účinnosti		
Pacienti s plazmatickou HIV-1 RNA < 400 kopií, analýza Snapshot	16 (53 %)	25 (63 %)
Medián změny od výchozího stavu v počtu CD4 buněk (buněk/μl), observační analýza	210 (n = 21)	140 (n = 35)

Tato data byla dále podložena podpůrnou studií APV20003; avšak byl použit jiný dávkovací režim než ve studii APV29005.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání je fosamprenavir rychle a téměř úplně hydrolyzován na amprenavir a anorganický fosfát, a to ještě předtím, než dosáhne systémové cirkulace. Zdá se, že ke konverzi fosamprenaviru na amprenavir dochází primárně ve střevním epitelu.

Farmakokinetické vlastnosti amprenaviru po společném podání přípravku Telzir s ritonavirem byly hodnoceny u zdravých dospělých subjektů a u pacientů infikovaných HIV. Mezi těmito dvěma skupinami nebyly pozorovány podstatné rozdíly.

Telzir v lékové formě tablet i v lékové formě perorální suspenze, obojí podáno nalačno, poskytuje ekvivalentní hodnoty plazmatické AUC_∞. Telzir ve formě perorální suspenze poskytuje o 14 % vyšší plazmatickou C_{max} amprenaviru než Telzir v tabletách. Při současném podávání perorální suspenze s jídlem však nemohla být prokázána bioekvivalence. Z tohoto důvodu by dospělí pacienti měli užívat přípravek Telzir perorální suspenze **bez** jídla a nalačno (viz bod 4.2).

Absorpce

Po jednorázové perorální dávce fosamprenaviru je dosaženo maximálních plazmatických koncentrací přibližně za 2 hodiny po podání. Hodnoty AUC fosamprenaviru bývají zpravidla menší než 1 % hodnot AUC amprenaviru. Absolutní biologická dostupnost fosamprenaviru u lidí nebyla stanovena.

Po opakovaném perorálním podávání ekvivalentních dávek fosamprenaviru a amprenaviru byly pozorovány srovnatelné hodnoty AUC amprenaviru, avšak po podání fosamprenaviru byly přibližně o 30 % nižší hodnoty C_{max} a přibližně o 28 % vyšší hodnoty C_{min}.

Současné podávání ritonaviru s fosamprenavirem zvyšuje plazmatickou hodnotu AUC amprenaviru přibližně dvakrát a plazmatickou koncentraci C_{t,ss} 4x až 6x, v porovnání s hodnotami získanými při podávání fosamprenaviru samotného.

Po opakovaném perorálním podávání 700 mg fosamprenaviru se 100 mg ritonaviru dvakrát denně byl amprenavir rychle absorbován, s geometrickým průměrem (95% CI) maximálních ustálených plazmatických koncentrací amprenaviru (C_{max}) 6,08 (5,38-6,86) μg/ml a času dosažení maximálních plazmatických koncentrací (t_{max}) přibližně 1,5 (0,75-5,0) hodiny po podání. Průměrná minimální

plazmatická koncentrace amprenaviru (C_{\min}) byla 2,12 (1,77-2,54) $\mu\text{g/ml}$ a $\text{AUC}_{20\text{-tau}}$ činila 39,6 (34,5-45,3) h. $\mu\text{g/ml}$.

Podání fosamprenaviru v lékové formě perorální suspenze s vysoce tučným jídlem (967 kcal, 67 gramů tuku, 33 gramů bílkovin, 58 gramů sacharidů) snížilo plazmatickou $\text{AUC}(0-\infty)$ amprenaviru o 28 % a C_{\max} o 46 % a prodloužilo T_{\max} o 0,72 hodiny. Dospělí pacienti mají užívat perorální suspenzi fosamprenaviru **bez** jídla a na lačný žaludek. Děti a dospívající mají užívat perorální roztok fosamprenaviru **s jídlem**. Doporučená dávka pro tuto populaci by proto měla vzít v úvahu pozorovaný účinek jídla (viz bod 4.2).

Souběžné podání amprenaviru a požití grapefruitové šťávy nebylo spojeno s klinicky významnými změnami plazmatických farmakokinetických parametrů amprenaviru.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem amprenaviru po podání přípravku Telzir je přibližně 430 l (6 l/kg při předpokládané tělesné hmotnosti 70 kg), což svědčí o velkém distribučním objemu s volným průnikem amprenaviru do tkání mimo systémovou cirkulaci. Tato hodnota je snížena přibližně o 40 %, je-li Telzir podán společně s ritonavirem, pravděpodobně v důsledku zvýšení biologické dostupnosti amprenaviru.

Vazba amprenaviru na proteiny ve studiích *in vitro* je přibližně 90 %. Amprenavir se váže na alfa-1-kyselý glykoprotein (AAG) a albumin, ale vyšší afinitu má k AAG. Bylo prokázáno, že v průběhu antiretrovirové terapie klesají koncentrace AAG. Tato změna snižuje celkovou koncentraci účinné látky v plazmě, avšak množství volného, na proteiny nenavázaného amprenaviru, které představuje vlastní účinný podíl celkového množství amprenaviru v krvi, se pravděpodobně nemění.

Penetrace amprenaviru do mozkomíšního moku je u lidí minimální. Zdá se, že amprenavir proniká do semene; koncentrace v semeni jsou nižší než plazmatické koncentrace.

Biotransformace

Fosamprenavir je po perorálním podání při průchodu střevním epitelem rychle a téměř úplně hydrolyzován na amprenavir a anorganický fosfát; do systémové cirkulace se vstřebává amprenavir. Amprenavir je primárně metabolizován v játrech; močí se v nezměněné formě vylučuje méně než 1 %. Primární metabolická cesta vede přes izoenzym 3A4 cytochromu P-450 (CYP3A4). Metabolismus amprenaviru je inhibován ritonavirem prostřednictvím inhibice izoenzymu CYP3A4, což vede ke zvýšeným plazmatickým koncentracím amprenaviru. Kromě toho i amprenavir je inhibítorem izoenzymu CYP3A4, i když méně účinným než ritonavir. Proto léčiva, která jsou induktory, inhibitory nebo substráty CYP3A4, se musejí používat s opatrností, jsou-li podávána souběžně s přípravkem Telzir s ritonavirem (viz body 4.3 a 4.5).

Eliminace

Eliminační poločas amprenaviru po podání přípravku Telzir je 7,7 hodiny. Je-li Telzir podáván souběžně s ritonavirem, poločas amprenaviru se prodlužuje na 15–23 hodin.

Primárně je amprenavir eliminován jaterním metabolismem. Méně než 1 % se vylučuje v nezměněné formě močí a nezměněný amprenavir ve stolici prokazatelný není. Ve formě metabolitů se vylučuje močí asi 14 % a 75 % se vylučuje stolicí.

Zvláštní skupiny pacientů

Dětská populace

V klinické studii farmakokinetiky fosamprenaviru u pediatrických pacientů obdrželo osm z nich ve věku 12 až 18 let standardní dávku fosamprenaviru pro dospělé 700 mg dvakrát denně (se 100 mg ritonaviru dvakrát denně). Ve srovnání s dospělou populací užívající 700 mg/100 mg

fosamprenaviru/ritonaviru dvakrát denně měli starší pacienti ve věku 12 až 18 let o 20 % nižší plazmatickou hladinu APV AUC(0-24), 23 % nižší C_{max} a 20 % nižší hodnoty C_{min} . Děti od 6 do 11 let ($n = 9$) užívající fosamprenavir/ritonavir 18/3 mg/kg dvakrát denně měly o 26 % vyšší AUC(0-24) a podobné hodnoty C_{max} a C_{min} ve srovnání s dospělou populací, která užívala 700 mg/100 mg fosamprenaviru/ritonaviru dvakrát denně.

APV20002 je 48týdenní, ve fázi II, otevřená klinická studie navržená ke sledování farmakokinetiky, bezpečnosti, tolerance a antivirové aktivity fosamprenaviru s ritonavirem a bez ritonaviru u pediatrických pacientů ve věku od 4 týdnů do 2 let. Ve srovnání s dospělou populací užívající 700 mg/100 mg fosamprenaviru s ritonavirem dvakrát denně ukázala podskupina pěti pediatrických jedinců ve věku od 6 až 24 měsíců dostávající 45/7 mg/kg fosamprenaviru/ritonaviru dvakrát denně, že navzdory přibližně 5násobnému zvýšení dávek fosamprenaviru a ritonaviru, byla plazmatická amprenavirová AUC(0- τ) přibližně o 48 % nižší, C_{max} o 26 % nižší, a C_{τ} byla nižší o 29 % u dětské populace. Nebylo stanovené dávkovací doporučení u takto velmi mladých jedinců (dětí do 2 let) a podávání přípravku Telzir s ritonavirem se těmto pacientům nedoporučuje (viz bod 4.2).

Senioři

Farmakokinetika fosamprenaviru v kombinaci s ritonavirem u pacientů starších než 65 roků nebyla studována.

Porucha funkce ledvin

Pacienti s poruchou funkce ledvin nebyli specificky studováni. V nezměněné formě se močí vylučuje méně než 1 % terapeutické dávky amprenaviru. Také renální clearance ritonaviru je zanedbatelná, proto by dopad poruchy funkce ledvin na eliminaci amprenaviru a ritonaviru měl být minimální.

Porucha funkce jater

Fosamprenavir je u člověka konvertován na amprenavir. Hlavní cestou eliminace amprenaviru a ritonaviru je metabolismus v játrech.

Farmakokinetika plazmatického amprenaviru byla hodnocena ve 14denní studii s opakovaným podáváním dospělým osobám infikovaným HIV-1 s mírnou, středně závažnou, nebo závažnou poruchou funkce jater léčených fosamprenavirem s ritonavirem ve srovnání s odpovídajícími kontrolními osobami s normální funkcí jater.

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre 5-6) vedl dávkovací režim 700 mg fosamprenaviru dvakrát denně se sníženým dávkováním 100 mg ritonaviru jednou denně k mírnému zvýšení plazmatické C_{max} amprenaviru (17 %), mírnému zvýšení plazmatické AUC(0-12) amprenaviru (22 %), k podobné hodnotě celkového plazmatického amprenaviru vázaného na C_{12} a přibližně o 117 % vyšší plazmatické koncentraci nevázaného amprenaviru C_{12} ve srovnání s osobami s normální funkcí jater, kteří užívali v běžném režimu fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg dvakrát denně.

U jedinců se středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre 7-9) je předpoklad, že snížení dávky fosamprenaviru na 450 mg dvakrát denně a snížení dávkování ritonaviru na 100 mg jednou denně dosáhne podobné plazmatické C_{max} amprenaviru a AUC(0-12), ale přibližně o 35 % nižší celkové plazmatické hodnoty vázaného amprenaviru C_{12} a přibližně o 88 % vyšší plazmatické hladiny nevázaného amprenaviru C_{12} než u jedinců s normální funkcí jater užívajících standardní režim fosamprenaviru s ritonavirem v dávce 700 mg/100 mg dvakrát denně. Předpokládané expozice jsou založeny na extrapolaci dat získaných po podávání fosamprenaviru v dávce 300 mg dvakrát denně se 100 mg ritonaviru jednou denně jedincům se středně závažnou poruchou funkce jater.

Ve srovnání s jedinci s normální funkcí jater užívajícími v obvyklém režimu fosamprenavir s ritonavirem 700 mg/100 mg dvakrát denně, vedlo snížení dávky fosamprenaviru u jedinců se závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre 10-13) na 300 mg dvakrát denně a snížení dávkování ritonaviru na 100 mg jednou denně ke snížení hodnot plazmatické C_{max} amprenaviru

o 19 %, AUC(0-12) o 23 %, a C_{12} o 38 %, ale plazmatické hodnoty C_{12} nevázaného amprenaviru zůstaly podobné. Přes snížené dávkování ritonaviru měli jedinci se závažnou poruchou funkce jater o 64 % vyšší C_{max} ritonaviru, o 40 % vyšší AUC(0-24) ritonaviru a o 38 % vyšší C_{12} ritonaviru, než jakých bylo dosaženo u jedinců s normální funkcí jater užívajících standardní dávku fosamprenaviru s ritonavirem 700 mg/100 mg dvakrát denně.

Jedinci s mírnou, středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater obecně snášeli fosamprenavir s ritonavirem dobře a tyto režimy vedly k podobným nežádoucím příhodám a klinickým laboratorním profilům, jako předchozí studie u jedinců infikovaných HIV-1 s normální funkcí jater.

Těhotenství

Farmakokinetika amprenaviru (APV) byla studována u těhotných žen dostávajících FPV/RTV 700/100 mg dvakrát denně během druhého trimestru ($n = 6$) nebo třetího trimestru ($n = 9$) a po porodu. Expozice APV byla během těhotenství nižší o 25-35 %. Hodnoty geometrického průměru (95% CI) a C_T APV byly ve druhém trimestru 1,31 (0,97; 1,77), ve třetím trimestru 1,34 (0,95; 1,89), resp po porodu 2,03 (1,46; 2,83) $\mu\text{g/ml}$; hodnoty byly v rozmezí pro netěhotné pacientky na stejných režimech obsahujících FPV/RTV.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita byla podobná toxicitě amprenaviru a vyskytla se při úrovních plazmatické expozice amprenaviru nižších, než je expozice u lidí po terapii fosamprenavirem v kombinaci s ritonavirem v doporučené dávce.

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání u dospělých potkanů a psů fosamprenavir navodil známky gastrointestinálních poruch (slinění, zvracení a řídkou až tekutou stolicí) a hepatální změny (zvýšené hmotnosti jater, elevace aktivit jaterních enzymů v séru a mikroskopické změny, včetně hepatocytární nekrózy). Toxicita nebyla zvýšena, když byla léčena mladá zvířata ve srovnání s dospělými zvířaty, ale data naznačila strmější odpověď na dávku.

Ve studiích reprodukční toxicity fosamprenaviru u potkanů nebyla ovlivněna samčí fertilita. U samic došlo při vysoké dávce ke snížení hmotnosti dělohy březích samic (0 až 16 %) pravděpodobně vzhledem ke snížení počtu ovariálních žlutých tělísek a implantací. U březích potkaních a králíčích samic se nevyskytly významné efekty na embryofetální vývoj. Stoupl však počet potratů. Systémová expozice při nejvyšším testovaném dávkování u králíků byla pouze třetinová oproti expozici u lidí při maximálním klinicky používaném dávkování, a proto vývojovou toxicitu fosamprenaviru nelze plně zhodnotit. U potkanů exponovaných pre- a postnatálně fosamprenaviru vykazovala mláďata narušený tělesný a funkční vývoj a zpomalený růst. Bylo sníženo přežívání mláďat. Kromě toho, u mláďat, která byla po dosažení dospělosti spárena, byl pozorován snížený počet míst implantace na jeden vrh a prodloužení gestace.

Fosamprenavir nebyl mutagenní ani genotoxický ve standardní sadě testů *in vitro* a *in vivo*.

V dlouhodobých studiích kancerogenity fosamprenaviru u myši a potkanů byl pozorován zvýšený výskyt hepatocelulárních adenomů a hepatocelulárních karcinomů u myši při úrovních expozice odpovídající 0,1 až 0,3násobku expozice dosahované u lidí při podávání fosamprenaviru v dávce 700 mg a ritonaviru v dávce 100 mg dvakrát denně a zvýšený výskyt hepatocelulárních adenomů a folikulárních adenomů štítné žlázy u potkanů při úrovních expozice odpovídající 0,3 až 0,6násobku expozice dosahované u lidí při podávání fosamprenaviru v dávce 700 mg a ritonaviru v dávce 100 mg dvakrát denně. Závažnost hepatocelulárních nálezů u hlodavců pro lidi není jasná; ale z klinických studií nebo komerčního užití neexistují důkazy, že tyto nálezy jsou klinicky významné. Studie s opakovanou dávkou fosamprenaviru u potkanů ukázaly účinky odpovídající indukci hepatických enzymů, které činily potkany náchylnými k nádorům štítné žlázy. Potenciál vzniku nádorů štítné žlázy je považován za druhově specifický. Klinická závažnost těchto nálezů není známá. U samčí populace potkanů byl pozorován zvýšený výskyt hyperplazie buněk intersticia při úrovni expozice odpovídající 0,5násobku expozice dosahované u lidí a zvýšený výskyt endometriálního adenokarcinomu u samic

při úrovni expozice odpovídající 1,1násobku expozice dosahované u lidí. Závažnost uterinních endometriálních adenokarcinomů u potkanů pro lidskou populaci není jasná, ale z klinických studií nebo komerčního užití neexistují důkazy, že tyto nálezy jsou klinicky významné.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hypromelosa
Sukralosa
Propylenglykol
Methylparaben (E218)
Propylparaben (E216)
Polysorbát 80
Dihydrát chloridu vápenatého
Umělé aroma vinných hroznů
Přírodní tekuté aroma máty peprné
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.
Zlikvidujte 28 dnů po prvním otevření.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z polyethylenu vysoké hustoty (HDPE) s polypropylenovým bezpečnostním uzávěrem proti otevření dětmi, obsahující 225 ml perorální suspenze.
Součástí balení je rovněž polyethylenový adaptér a perorální dávkovací stříkačka o obsahu 10 ml, která se skládá z polypropylenového barelu (s vyznačenou stupnicí v ml) a polyethylenového pístu.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/04/282/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. července 2004

Datum posledního prodloužení registrace: 15. května 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Potahované tablety

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

Perorální suspenze

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci dále předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA PRO TABLETY**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Telzir 700 mg potahované tablety
Fosamprenavirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje fosamprenavirum 700 mg jako fosamprenavirum calcicum, což odpovídá přibližně amprenavirum 600 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/04/282/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

telzir 700 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU
ETIKETA NA LAHVIČKU S TABLETAMI**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Telzir 700 mg potahované tablety
Fosamprenavirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje fosamprenavirum 700 mg jako fosamprenavirum calcicum, což odpovídá přibližně amprenavirum 600 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/04/282/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Uplatňuje se pouze pro vnější obal.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA PRO PERORÁLNÍ SUSPENZI**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Telzir 50 mg/ml perorální suspenze
Fosamprenavirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jeden mililitr perorální suspenze obsahuje fosamprenavirum 50 mg jako fosamprenavirum calcicum, což odpovídá přibližně amprenavirum 43 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Tento přípravek obsahuje též konzervační látky:
methylparaben (E218) a propylparaben (E216), další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Lahvička s 225 ml perorálního roztoku

V balení je přiložena 10ml kalibrovaná dávkovací stříkačka a adaptér.

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Před užitím lahvičku protřepejte.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Zlikvidujte po 28 dnech od prvního otevření.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/04/282/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

telzir 50 mg/ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU
ETIKETA NA LAHVIČKU PERORÁLNÍ SUSPENZE**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Telzir 50 mg/ml perorální suspenze
Fosamprenavirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jeden mililitr perorální suspenze obsahuje fosamprenavirum 50 mg jako fosamprenavirum calcicum, což odpovídá přibližně amprenavirum 43 mg

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Tento přípravek obsahuje též konzervační látky:
methylparaben (E218) a propylparaben (E216), další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

225 ml perorálního roztoku

V balení je přiložena 10ml kalibrovaná dávkovací stříkačka a adaptér.

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Před užitím lahvičku protřepejte.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Zlikvidujte po 28 dnech od prvního otevření.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/04/282/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Uplatňuje se pouze pro vnější obal.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Telzir 700 mg potahované tablety Fosamprenavirum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- **Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.**

Co naleznete v této příbalové informaci

1. **Co je Telzir a k čemu se používá**
2. **Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Telzir užívat**
3. **Jak se Telzir užívá**
4. **Možné nežádoucí účinky**
5. **Jak Telzir uchovávat**
6. **Obsah balení a další informace**

1. Co je Telzir a k čemu se používá

Telzir se užívá k léčbě infekce HIV (virus lidské imunodeficiency).

Telzir patří do skupiny léčiv nazývaných antiretrovirotika. Užívá se s nízkými dávkami jiného léčiva, ritonaviru, který zvyšuje hladinu přípravku Telzir v krvi. Telzir patří do skupiny antiretrovirových léčiv nazývaných *inhibitory proteázy*. Proteáza je enzym produkovaný virem HIV, který umožňuje množení viru v buňkách bílých krvinek (*CD4 buňky*) ve Vaší krvi. Telzir proteázu blokuje (brání jí v jejím účinku) a tím zastavuje množení viru HIV a infikování více CD4 buněk.

Telzir s nízkými dávkami ritonaviru je užíván v kombinaci s jinými antiretrovirovými léčivy („kombinovaná léčba“) k léčbě dospělých, dospívajících a dětí starších 6 let infikovaných virem lidské imunodeficiency HIV.

Virus HIV se může stát rezistentním na anti-HIV léčiva. Aby se tak nestalo a aby se Vaše nemoc nezhoršovala, je velmi důležité užívat všechny léky přesně podle doporučení.

Telzir nezabrání přenosu viru HIV. Infekce HIV se přenáší pohlavním stykem s osobou již nakaženou nebo krevní cestou infikovanou krví (např. jehlami sdílenými více osobami).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Telzir užívat

Telzir se užívá v kombinaci s nízkými dávkami ritonaviru a dalšími antiretrovirovými léčivy.

Proto je důležité, abyste si pečlivě přečetl(a) také příbalové informace přiložené k těmto lékům. Máte-li jakékoli další otázky týkající se ritonaviru nebo jiných léků, které Vám byly předepsány, zeptejte se, prosím, svého lékaře nebo lékárníka.

Neužívejte Telzir:

- **jestliže jste alergický(á) na fosamprenavir, amprenavir, nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6), nebo na ritonavir.**
- **užíváte-li některý z těchto léků:**
 - alfuzosin (užívaný k léčbě obtíží s prostatou);

- astemizol nebo terfenadin (běžně užívané k léčbě **alergických** příznaků – tyto přípravky mohou být dostupné i bez lékařského předpisu);
- pimozid (užívaný k léčení **schizofrenie**);
- kvetiapin (užívaný k léčbě schizofrenie, bipolární poruchy a těžkých depresivních epizod);
- lurasidon (užívaný k léčbě **schizofrenie a bipolární poruchy**);
- cisaprid (užívaný k úlevě od určitých **žaludečních obtíží**);
- námelové deriváty (užívané k léčbě **bolestí hlavy**);
- rifampicin (užívaný k léčbě **tuberkulózy**);
- amiodaron, chinidin, flekainid a propafenon (užívané k léčbě **onemocnění srdce**);
- bepridil (užívaný k léčbě **vysokého krevního tlaku**);
- perorální midazolam nebo perorální triazolam (užívané k léčbě **úzkostí**);
- přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*);
- lovastatin, simvastatin (užívané ke snížení hladiny **cholesterolu**);
- sildenafil, pokud jej užíváte k léčbě **plicní arteriální hypertenze** (onemocnění postihující cévy v plicích);
- paritaprevir (užívaný k léčbě infekce virem hepatitidy C).

→ **Informujte svého lékaře, pokud se Vás některá z těchto výše uvedených okolností týká.**

Zvláštní opatření při použití přípravku Telzir je zapotřebí

Než začnete přípravek Telzir užívat, informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud:

- **máte známou alergii na sulfonamidová léčiva.** Můžete mít rovněž alergii na Telzir.
- **trpíte onemocněním jater.** Lékař může snížit Vaši dávku přípravku Telzir a ritonaviru podle stupně poškození jater. V průběhu užívání přípravku Telzir budete pravidelně sledován(a). Pokud se Vaše onemocnění jater zhorší, může být nutné léčbu přípravkem Telzir přechodně nebo trvale ukončit. Pacienti s hepatitidou B nebo C, kteří užívají kombinovanou léčbu, mají zvýšené riziko vzniku těžkých jaterních nežádoucích účinků.
- **trpíte hemofilíí.** Při užívání inhibitorů proteázy (jako např. Telzir) se může vyskytnout zvýšené krvácení. Příčina tohoto jevu není známa. Ke zvládnutí krvácení můžete potřebovat další faktor VIII.
- **máte cukrovku.** U některých pacientů užívajících antiretrovirová léčiva, včetně inhibitorů proteázy, bylo hlášeno zvýšení množství cukru v krvi a zhoršení „cukrovky“ (diabetes mellitus).
- užíváte jakékoli jiné přípravky, viz bod „Další léčivé přípravky a Telzir“.

→ **Informujte svého lékaře, pokud se Vás některá z těchto výše uvedených okolností týká.**

Užívání přípravku bude vyžadovat dodatečná vyšetření, včetně laboratorních vyšetření krve.

Před léčbou a v průběhu léčby Vám Váš lékař bude pravidelně kontrolovat hladinu cukru v krvi.

Pozor na důležité příznaky

U některých pacientů užívajících přípravky k léčbě HIV infekce vzniknou další onemocnění, která mohou být závažná.

Ta zahrnují:

- vzplanutí staré infekce;
- změnu tvaru Vašeho těla;
- problémy s kostmi.

Musíte být informován(a) o důležitých známkách a příznacích, abyste sledoval(a), zda se u Vás během užívání přípravku Telzir neobjevují. **Prosím, přečtěte si informace „Další nežádoucí účinky kombinované léčby infekce HIV“ v bodě 4 této příbalové informace.** Máte-li nějaké dotazy ohledně této informace nebo potřebujete-li nějakou radu:

→ **Porad'te se se svým lékařem.**

Může se u Vás vyskytnout kožní vyrážka

V léčbě přípravkem Telzir můžete ale pokračovat. Vyrážku lze léčit antihistaminiky. Vzácně tato kožní vyrážka může mít těžký a závažný průběh (*Stevens-Johnsonův syndrom*). Pokud tato situace nastane, podávání přípravku Telzir musíte okamžitě ukončit a nesmíte již tento lék nikdy znovu užít.

Další léčivé přípravky a Telzir

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) - to se týká i rostlinných přípravků nebo jiných léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Váš lékař rozhodne, zda tato léčiva jsou pro Vás v kombinaci s přípravky Telzir a ritonavir vhodná. Je to **velmi důležité**, protože Telzir nebo ritonavir mohou účinek těchto léčiv zesílit nebo zeslabit. To někdy může vést k závažným zdravotním stavům.

Některá léčiva nesmíte s přípravkem Telzir užívat. Zkontrolujte seznam těchto léčiv v bodě „Neužívejte Telzir“ na začátku odstavce 2 této příbalové informace.

S kombinací Telzir/ritonavir se nedoporučuje užívat tyto léčivé přípravky:

- dávky ketokonazolu a itraconazolu vyšší než 200 mg denně (užívané k léčbě **plísňových infekcí**);
- dávky rifabutinu vyšší než 150 mg obden (**antibiotikum**);
- lidokain podávaný injekčně;
- halofantrin (užívaný k léčbě **malárie**);
- sildenafil, vardenafil nebo tadalafil (užívané k léčbě **erекtilní dysfunkce**);
- dávky atorvastatinu vyšší než 20 mg denně (užívané ke snížení hladiny **cholesterolu**);
- flutikason-propionát a podobné léčivé přípravky užívané k léčbě **bronchiálního astmatu**, pokud není podávání těchto přípravků nezbytné. V tomto případě je důležité pečlivé sledování.
- kombinace lopinaviru/ritonaviru (užívaná k léčbě **HIV infekcí**);
- raltegravir (užívaný k léčbě **HIV infekce**);
- simeprevir, daklatasvir (užívané k léčbě **infekce virem hepatitidy C**);
- maravirok (užívaný k léčbě **HIV infekce**).

Při užívání následujících léčivých přípravků spolu s kombinací Telzir/ritonavir budete pečlivě sledován(a):

- atorvastatin až do dávky 20 mg denně (užívaný ke snížení hladiny **cholesterolu**);
- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin (užívané k léčbě **epilepsie**);
- cyklosporin, rapamycin, takrolimus (užívané k utlumení **imunitního systému**);
- dolutegravir (užívaný k léčbě **infekce HIV**);
- desipramin, nortriptylin, paroxetin a podobné léčivé přípravky (užívané k léčbě **deprese**);
- warfarin a jiná léčiva, která **zabraňují srážení krve**;
- injekční midazolam (užívaný k léčbě **úzkosti**);
- klarithromycin, erythromycin (**antibiotika**);
- methadon (**náhrada heroinu**);
- dasatinib, nilotinib, ibrutinib, vinblastin a everolimus (užívané k léčbě **různých druhů zhoubných nádorů**).

Dávku přípravku Telzir může být nutné změnit, pokud užíváte

- etravirin (přípravek určený k léčbě infekce virem HIV).

Hormonální antikoncepce

Užívání přípravku Telzir a ritonaviru spolu s hormonální antikoncepcí může poškodit Vaše játra a může způsobit, že antikoncepce nebude účinná.

→ **Užijte náhradní nehormonální způsob ochrany, např. kondom.**

Nebyly provedeny žádné studie sledující podávání přípravku Telzir/ritonaviru spolu s jinou hormonální léčbou, např. substituční hormonální léčbou (HRT).

Těhotenství

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět:

→ **Porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.**

Kojení

U žen infikovaných HIV se kojení **nedoporučuje**, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě. Není známo, zda složky přípravku Telzir mohou také přecházet do mateřského mléka. Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, **porad'te se co nejdříve** se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Telzir u Vás může vyvolat závratě a jiné nežádoucí účinky, které sníží Vaši pozornost.

→ **Neříd'te dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje**, pokud se necítíte dobře.

Zůstaňte v pravidelném kontaktu se svým lékařem

Telzir pomáhá zlepšit Váš stav, ale HIV infekci neléčí. Aby nedošlo ke zhoršení Vašeho onemocnění, musíte přípravek užívat pravidelně každý den. Přesto může dojít k vývoji jiných infekcí a onemocnění spojených s HIV infekcí.

→ **Zůstaňte v kontaktu se svým lékařem a nepřestávejte přípravek Telzir užívat**, pokud lékař nerozhodne jinak.

Telzir obsahuje sodík

Přípravek Telzir obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se Telzir užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Je důležité, abyste užil(a) **plnou** denní dávku přípravku Telzir a ritonaviru tak, jak Vám předepsal Váš lékař. **Neužívejte větší než doporučenou dávku.** Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Tablety polykejte vcelku a zapíjejte je vodou nebo jiným nápojem. Tablety přípravku Telzir můžete užívat s jídlem i nalačno. Telzir je rovněž dostupný v tekuté formě (perorální suspenze), která je určena pacientům, kteří nejsou schopni tablety polykat. [Čt'ete příbalovou informaci přípravku Telzir perorální suspenze, abyste se informoval(a), zda přípravek užívat s jídlem nebo bez jídla].

Dospělí

Doporučená dávka je **jedna 700mg tableta přípravku Telzir dvakrát denně** se 100 mg ritonaviru dvakrát denně.

Děti ve věku od 6 let a s hmotností alespoň 39 kg

Děti mohou užívat dávku přípravku **Telzir** pro dospělé, tj. **jednu 700mg tabletu dvakrát denně** se 100 mg ritonaviru dvakrát denně, pokud jsou schopné tablety polykat celé.

Děti ve věku od 6 let a s hmotností menší než 39 kg

Podávejte perorální suspenzi Telzir.

Dospělí s onemocněním jater

Trpíte-li mírným jaterním onemocněním, podává se dávka **jedna tableta přípravku Telzir (700 mg) dvakrát denně** se 100 mg ritonaviru **pouze jednou denně**. Trpíte-li středně těžkým nebo těžkým jaterním onemocněním, dávka přípravku Telzir musí být snížena. Tato úprava dávky nemůže být provedena s tabletami přípravku Telzir. V tomto případě musíte užít přípravek Telzir perorální suspenze.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Telzir, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) větší než předepsanou dávku přípravku Telzir:

→ **Ihned se porad'te se svým lékařem nebo lékárníkem.**

Jestliže jste zapomněl(a) užít Telzir

Když zapomenete užít dávku přípravku Telzir, užijte ji, jakmile si vzpomenete, a pak pokračujte v užívání stejně jako předtím. **Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.**

Bez doporučení lékaře přípravek Telzir nepřestávejte užívat

Přípravek Telzir užívejte tak dlouho, jak Vám doporučil lékař. Přípravek nesmíte přestat užívat, aniž byste se předem poradil(a) se svým lékařem.

4. Možné nežádoucí účinky

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Při léčbě infekce HIV nelze vždy říci, zda některé vyskytnuvší se nežádoucí účinky jsou způsobeny přípravkem Telzir, nebo jinými souběžně užívanými léky, nebo vlastním onemocněním HIV. Proto je velmi důležité, abyste **svého lékaře informoval(a) o jakýchkoli změnách svého zdravotního stavu.**

Velmi časté nežádoucí účinky

Mohou se vyskytnout **u více než 1 z 10 pacientů:**

- průjem;
- zvýšení hladin *cholesterolu* (druh krevních tuků).

Časté nežádoucí účinky

Mohou se vyskytnout **až u 1 z 10 pacientů:**

- zvýšení hladiny *triacylglycerolů* (druh krevních tuků).
- pocit nevolnosti nebo nevolnost (*nucení na zvracení nebo zvracení*), bolest břicha, řídká stolice;
- kožní vyrážky (zčervenání, otok nebo svědění) – pokud je kožní vyrážka závažná, musíte přestat přípravek užívat;
- bolest hlavy, závratě;
- pocit únavy;
- zvýšená hladina enzymů produkovaných játry, které se nazývají *transaminázy*, zvýšená hladina enzymu produkovaného slinivkou břišní, který se nazývá *lipáza*;
- brnění nebo snížená citlivost kolem rtů a úst.

Méně časté nežádoucí účinky

Mohou se vyskytnout **až u 1 ze 100 pacientů:**

- otok obličeje, rtů a jazyka (*angioedém*).

Vzácné nežádoucí účinky

Mohou se vyskytnout **až u 1 z 1 000 pacientů:**

- těžká nebo život ohrožující kožní reakce (*Stevens-Johnsonův syndrom*).

Mohou se u Vás objevit svalové obtíže

Byly hlášeny případy bolesti svalů, citlivosti svalů na dotyk nebo snížení svalové síly, zejména při antiretrovirové léčbě obsahující inhibitory proteázy a analogy nukleosidů. Ve vzácných případech byly tyto svalové poruchy závažné (*rhabdomyolýza*). Pozorujete-li jakékoli svalové obtíže:

→ **Sdělte to svému lékaři.**

Hemofilik může více krvácet

U pacientů s vrozenou zvýšenou krvácivostí, **hemofilií typu A nebo B**, bylo při užívání inhibitorů proteázy hlášeno zvýšené krvácení.

Kdyby se to stalo Vám:

→ **Neprodleně se porad'te se svým lékařem.**

Vyskytnou-li se u Vás nežádoucí účinky

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Další nežádoucí účinky kombinované léčby infekce HIV

Vzplanutí staré infekce

Pacienti s pokročilou infekcí HIV (AIDS) mají oslabený imunitní systém a s větší pravděpodobností u nich dojde k rozvoji závažných infekcí (oportunní infekce). Když tito lidé zahájí léčbu, mohou pozorovat, že se u nich znovu objeví staré, skryté infekce vyvolávající známky a příznaky zánětu. Tyto příznaky jsou pravděpodobně způsobeny tím, že imunitní systém začíná být silnější, takže tělo začne s těmito infekcemi bojovat.

Kromě těchto oportunních infekcí může po zahájení užívání léků k léčbě infekce HIV dojít rovněž k rozvoji autoimunitních poruch (stavy, které vznikají, když vlastní imunitní systém napadne zdravou tkáň v těle). Autoimunitní poruchy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Jestliže zaznamenáte jakékoli příznaky infekce nebo příznaky, jako je svalová slabost, slabost začínající v rukou a nohou a postupující směrem k trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte okamžitě svého lékaře, aby mohla být zahájena potřebná léčba.

Pokud zpozorujete jakékoli příznaky infekce nebo známky zánětu, zatímco užíváte přípravek Telzir:

→ **Neprodleně to sdělte svému lékaři. Neužívejte jiné přípravky k léčbě infekce bez rady s lékařem.**

Můžete mít problém s Vašimi kostmi

U některých pacientů se může při užívání kombinované HIV terapie vyvinout kostní onemocnění zvané *osteonekróza*. Při tomto onemocnění části kostní tkáně v důsledku snížení cévního zásobení odumírají.

Výše uvedené onemocnění se s vyšší pravděpodobností vyskytuje u pacientů, kteří:

- dlouhodobě užívají kombinovanou léčbu;
- současně užívají také protizánětlivé přípravky nazývané kortikosteroidy;
- užívají alkohol;
- mají velmi oslabený imunitní systém;
- jsou obézní.

Dávejte pozor, zda se u Vás neobjevují následující příznaky:

- **ztuhlost kloubů;**
- **bolesti kloubů** (zvláště kyčlí, kolen a ramen);
- **pohybové potíže.**

Pokud zpozorujete některé z těchto příznaků:

→ **Sdělte to svému lékaři.**

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Telzir uchovávat

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce.

Telzir nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Telzir obsahuje

- **Léčivou látkou je fosamprenavirum.** Jedna tableta obsahuje 700 mg fosamprenaviru ve formě vápenaté soli fosamprenaviru (což odpovídá přibližně 600 mg amprenaviru).
- Pomocné látky jsou: mikrokrystalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, povidon (K30), magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, hypromelosa, oxid titaničitý (E171), triacetin, červený oxid železitý (E172).

Jak přípravek Telzir vypadá a co obsahuje toto balení

Telzir je dodáván v plastových lahvičkách obsahujících 60 potahovaných tablet. Tablety jsou tvaru tobolky, bikonvexní, růžové a na jedné straně mají označení „GXLL7“.

Telzir je rovněž dostupný jako perorální suspenze pro ty pacienty, kteří nejsou schopni polykat tablety.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Výrobce

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

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: +370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: +359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

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@viiivhealthcare.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@viiivhealthcare.com

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: +357 80070017

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
viiiv.fi.pt@viiivhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: +40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: +386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: +421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: +371 80205045

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Telzir 50 mg/ml perorální suspenze Fosamprenavirum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- **Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.**

Co naleznete v této příbalové informaci

1. **Co je Telzir a k čemu se používá**
2. **Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Telzir užívat**
3. **Jak se Telzir užívá**
4. **Možné nežádoucí účinky**
5. **Jak Telzir uchovávat**
6. **Obsah balení a další informace**

1. Co je Telzir a k čemu se používá

Telzir se užívá k léčbě infekce HIV (virus lidské imunodeficiency).

Telzir patří do skupiny léčiv nazývaných antiretrovirotika. Užívá se s nízkými dávkami jiného léčiva, ritonaviru, který zvyšuje hladinu přípravku Telzir v krvi. Telzir patří do skupiny antiretrovirových léčiv nazývaných *inhibitory proteázy*. Proteáza je enzym produkovaný virem HIV, který umožňuje množení viru v buňkách bílých krvinek (*CD4 buňky*) ve Vaší krvi. Telzir proteázu blokuje (brání jí v jejím účinku) a tím zastavuje množení viru HIV a infikování více CD4 buněk.

Telzir s nízkými dávkami ritonaviru je užíván v kombinaci s jinými antiretrovirovými léčivy („kombinovaná léčba“) k léčbě dospělých, dospívajících a dětí starších 6 let infikovaných virem lidské imunodeficiency HIV.

Virus HIV se může stát rezistentním na anti-HIV léčiva. Aby se tak nestalo a aby se Vaše nemoc nezhoršovala, je velmi důležité užívat všechny léky přesně podle doporučení.

Telzir nezabrání přenosu viru HIV. Infekce HIV se přenáší pohlavním stykem s osobou již nakaženou nebo krevní cestou infikovanou krví (např. jehlami sdílenými více osobami).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Telzir užívat

Telzir se užívá v kombinaci s nízkými dávkami ritonaviru a dalšími antiretrovirovými léčivy.

Proto je důležité, abyste si pečlivě přečetl(a) také příbalové informace přiložené k těmto lékům. Máte-li jakékoli další otázky týkající se ritonaviru nebo jiných léků, které Vám byly předepsány, zeptejte se, prosím, svého lékaře nebo lékárníka.

Neužívejte Telzir:

- **jestliže jste alergický(á) na fosamprenavir, amprenavir, nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6), nebo na ritonavir.**
- **užíváte-li některý z těchto léků:**
 - alfuzosin (užívaný k léčbě obtíží s prostatou);

- astemizol nebo terfenadin (běžně užívané k léčbě **alergických** příznaků – tyto přípravky mohou být dostupné i bez lékařského předpisu);
- pimozid (užívaný k léčení **schizofrenie**);
- kvetiapin (užívaný k léčbě schizofrenie, bipolární poruchy a těžkých depresivních epizod);
- lurasidon (užívaný k léčbě **schizofrenie a bipolární poruchy**);
- cisaprid (užívaný k úlevě od určitých **žaludečních obtíží**);
- námelové deriváty (užívané k léčbě **bolestí hlavy**);
- rifampicin (užívaný k léčbě **tuberkulózy**);
- amiodaron, chinidin, flekainid a propafenon (užívané k léčbě **onemocnění srdce**);
- bepridil (užívaný k léčbě **vysokého krevního tlaku**);
- perorální midazolam nebo perorální triazolam (užívané k léčbě **úzkostí**);
- přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*);
- lovastatin, simvastatin (užívané ke snížení hladiny **cholesterolu**);
- sildenafil, pokud jej užíváte k léčbě **plicní arteriální hypertenze** (onemocnění postihující cévy v plicích);
- paritaprevir (užívaný k léčbě infekce virem hepatitidy C).

→ **Informujte svého lékaře, pokud se Vás některá z těchto výše uvedených okolností týká.**

Zvláštní opatření při použití přípravku Telzir je zapotřebí

Než začnete přípravek Telzir užívat, informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud:

- **máte známou alergii na sulfonamidová léčiva.** Můžete mít rovněž alergii na Telzir.
- **trpíte onemocněním jater.** Lékař může snížit Vaši dávku přípravku Telzir a ritonaviru podle stupně poškození jater. V průběhu užívání přípravku Telzir budete pravidelně sledován(a). Pokud se Vaše onemocnění jater zhorší, může být nutné léčbu přípravkem Telzir přechodně nebo trvale ukončit. Pacienti s hepatitidou B nebo C, kteří užívají kombinovanou léčbu, mají zvýšené riziko vzniku těžkých jaterních nežádoucích účinků.
- **trpíte hemofilíí.** Při užívání inhibitorů proteázy (jako např. Telzir) se může vyskytnout zvýšené krvácení. Příčina tohoto jevu není známa. Ke zvládnutí krvácení můžete potřebovat další faktor VIII.
- **máte cukrovku.** U některých pacientů užívajících antiretrovirová léčiva, včetně inhibitorů proteázy, bylo hlášeno zvýšení množství cukru v krvi a zhoršení „cukrovky“ (diabetes mellitus).
- užíváte jakékoli jiné přípravky, viz bod „Další léčivé přípravky a Telzir“.

→ **Informujte svého lékaře, pokud se Vás některá z těchto výše uvedených okolností týká.**

Užívání přípravku bude vyžadovat dodatečná vyšetření, včetně laboratorních vyšetření krve.

Před léčbou a v průběhu léčby Vám Váš lékař bude pravidelně kontrolovat hladinu cukru v krvi.

Pozor na důležité příznaky

U některých pacientů užívajících přípravky k léčbě HIV infekce vzniknou další onemocnění, která mohou být závažná.

Ta zahrnují:

- vzplanutí staré infekce;
- změnu tvaru Vašeho těla;
- problémy s kostmi.

Musíte být informován(a) o důležitých známkách a příznacích, abyste sledoval(a), zda se u Vás během užívání přípravku Telzir neobjevují. **Prosím, přečtěte si informace „Další nežádoucí účinky kombinované léčby infekce HIV“ v bodě 4 této příbalové informace.** Máte-li nějaké dotazy ohledně této informace nebo potřebujete-li nějakou radu:

→ **Porad'te se se svým lékařem.**

Může se u Vás vyskytnout kožní vyrážka

V léčbě přípravkem Telzir můžete ale pokračovat. Vyrážku lze léčit antihistaminiky. Vzácně tato kožní vyrážka může mít těžký a závažný průběh (*Stevens-Johnsonův syndrom*). Pokud tato situace nastane, podávání přípravku Telzir musíte okamžitě ukončit a nesmíte již tento lék nikdy znovu užít.

Další léčivé přípravky a Telzir

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) - to se týká i rostlinných přípravků nebo jiných léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Váš lékař rozhodne, zda tato léčiva jsou pro Vás v kombinaci s přípravky Telzir a ritonavir vhodná. Je to **velmi důležité**, protože Telzir nebo ritonavir mohou účinek těchto léčiv zesílit nebo zeslabit. To někdy může vést k závažným zdravotním stavům.

Některá léčiva nesmíte s přípravkem Telzir užívat. Zkontrolujte seznam těchto léčiv v bodě „Neužívejte Telzir“ na začátku odstavce 2 této příbalové informace.

S kombinací Telzir/ritonavir se nedoporučuje užívat tyto léčivé přípravky:

- dávky ketokonazolu a itraconazolu vyšší než 200 mg denně (užívané k léčbě **plísňových infekcí**);
- dávky rifabutinu vyšší než 150 mg obden (**antibiotikum**);
- lidokain podávaný injekčně;
- halofantrin (užívaný k léčbě **malárie**);
- sildenafil, vardenafil nebo tadalafil (užívané k léčbě **erекtilní dysfunkce**);
- dávky atorvastatinu vyšší než 20 mg denně (užívané ke snížení hladiny **cholesterolu**);
- flutikason-propionát a podobné léčivé přípravky užívané k léčbě **bronchiálního astmatu**, pokud není podávání těchto přípravků nezbytné. V tomto případě je důležité pečlivé sledování.
- kombinace lopinaviru/ritonaviru (užívaná k léčbě **HIV infekcí**);
- raltegravir (užívaný k léčbě **HIV infekce**);
- simeprevir, daklatasvir (užívané k léčbě **infekce virem hepatitidy C**);
- maravirok (užívaný k léčbě **HIV infekce**).

Při užívání následujících léčivých přípravků spolu s kombinací Telzir/ritonavir budete pečlivě sledován(a):

- atorvastatin až do dávky 20 mg denně (užívaný ke snížení hladiny **cholesterolu**);
- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin (užívané k léčbě **epilepsie**);
- cyklosporin, rapamycin, takrolimus (užívané k utlumení **imunitního systému**);
- dolutegravir (užívaný k léčbě **infekce HIV**);
- desipramin, nortriptylin, paroxetin a podobné léčivé přípravky (užívané k léčbě **deprese**);
- warfarin a jiná léčiva, která **zabraňují srážení krve**;
- injekční midazolam (užívaný k léčbě **úzkosti**);
- klarithromycin, erythromycin (**antibiotika**);
- methadon (**náhrada heroinu**);
- dasatinib, nilotinib, ibrutinib, vinblastin a everolimus (užívané k léčbě **různých druhů zhoubných nádorů**).

Dávku přípravku Telzir může být nutné změnit, pokud užíváte

- etravirin (přípravek určený k léčbě infekce virem HIV).

Hormonální antikoncepce

Užívání přípravku Telzir a ritonaviru spolu s hormonální antikoncepcí může poškodit Vaše játra a může způsobit, že antikoncepce nebude účinná.

→ **Užijte náhradní nehormonální způsob ochrany, např. kondom.**

Nebyly provedeny žádné studie sledující podávání přípravku Telzir/ritonaviru spolu s jinou hormonální léčbou, např. substituční hormonální léčbou (HRT).

Užívání přípravku Telzir s jídlem

Dospělí by měli užívat perorální suspenzi Telzir **bez jídla** a na lačný žaludek.

Děti a dospívající by měli užívat perorální suspenzi Telzir **s jídlem**.

Těhotenství

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět:

→ **Porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem** dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Kojení

U žen infikovaných HIV se kojení **nedoporučuje**, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě. Není známo, zda složky přípravku Telzir mohou také přecházet do mateřského mléka. Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, **porad'te se co nejdříve** se svým lékařem.

Důležité informace o některých složkách přípravku Telzir perorální suspenze

Přípravek Telzir perorální suspenze obsahuje **propylparaben** a **methylyparaben**. Tyto látky mohou vyvolat alergickou reakci (reakci přecitlivělosti) (někdy opožděnou).

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Telzir u Vás může vyvolat závratě a jiné nežádoucí účinky, které sníží Vaši pozornost.

→ **Neříd'te dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje**, pokud se necítíte dobře.

Zůstaňte v pravidelném kontaktu se svým lékařem

Telzir pomáhá zlepšit Váš stav, ale HIV infekci neléčí. Aby nedošlo ke zhoršení Vašeho onemocnění, musíte přípravek užívat pravidelně každý den. Přesto může dojít k vývoji jiných infekcí a onemocnění spojených s HIV infekcí.

→ **Zůstaňte v kontaktu se svým lékařem a nepřestávejte přípravek Telzir užívat**, pokud lékař nerozhodne jinak.

3. Jak se Telzir užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Je důležité, abyste užil(a) **plnou** denní dávku přípravku Telzir a ritonaviru tak, jak Vám předepsal Váš lékař. **Neužívejte větší** než doporučenou dávku. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Před prvním užitím protřepávejte lahvičku 20 sekund. Před dalšími užitími protřep'te lahvičku 5 sekund.

Abyste svou dávku mohl(a) přesně odměřit, je v balení přiložena dávkovací stříkačka s desetimililitrovou stupnicí.

Dospělí

Dospělí mají užívat perorální suspenzi Telzir **bez** jídla a na lačný žaludek.

Doporučená dávka je **14 ml perorální suspenze Telzir** (700 mg fosamprenaviru) **dvakrát denně** se 100 mg ritonaviru (jako tobolky nebo perorální roztok) **dvakrát denně**.

Děti ve věku od 6 let a s hmotností alespoň 25 kg

Děti mají užívat perorální suspenzi Telzir **s jídlem**.

Váš lékař Vám určí vhodnou dávku na základě Vaší tělesné **hmotnosti**.

Doporučenou dávkou je **0,36 ml/kg** perorální suspenze Telzir (18 mg na kg fosamprenaviru) **dvakrát denně** se 3 mg/kg perorálního roztoku ritonaviru **dvakrát denně**.

Pro děti s hmotností menší než 25 kg není možné vydat doporučení ohledně dávkování.

Dětem se může podávat dávka ritonaviru v tobolkách pro dospělé (100 mg dvakrát denně), pokud je jejich hmotnost alespoň 33 kg a jsou schopné polykat celé tobolky.

Alternativa k užívání perorální suspenze Telzir:

Děti mohou užívat dávku přípravku **Telzir** pro dospělé, tj. **jednu 700mg tabletu dvakrát denně** (se 100 mg ritonaviru dvakrát denně), pokud je jejich hmotnost alespoň 39 kg a jsou schopné tablety polykat celé.

Děti mladší než 6 let

Podávání přípravku **Telzir** dětem mladším než 6 let se nedoporučuje.

Dospělí s onemocněním jater

Trpíte-li mírným jaterním onemocněním, podává se dávka **14 ml perorální suspenze Telzir** (700 mg fosamprenaviru) **dvakrát denně** se 100 mg ritonaviru pouze jednou denně. Trpíte-li středně závažným jaterním onemocněním, doporučenou dávkou je **9 ml perorální suspenze Telzir** (450 mg fosamprenaviru) dvakrát denně se 100 mg ritonaviru pouze **jednou denně**. Trpíte-li těžkým jaterním onemocněním, doporučenou dávkou je 6 ml perorální suspenze **Telzir** (300 mg fosamprenaviru) dvakrát denně se 100 mg ritonaviru pouze **jednou denně**.

Návod krok za krokem

Nemíchejte **Telzir** v lahvičce ani ve stříkačce s žádnými jinými léčivými přípravky.

1. **Odstraňte plastový obal** ze stříkačky/adaptéru.
2. Před užitím **lahvičku důkladně protřepejte**.
3. **Sejměte uzávěr lahvičky** a uschovejte jej.
4. **3. Sejměte adaptér** ze stříkačky.
5. **Zasuňte do hrdla lahvičky plastový adaptér**, lahvičku při tom pevně přidržujte.
6. Do adaptéru **vložte napevno stříkačku**.
7. Převraťte lahvičku **dnem vzhůru**.
8. **Vytáhněte píst stříkačky**, dokud se do ní nenatáhne první díl Vaší plné dávky.
9. **Otočte lahvičku zpět do polohy hrdlem vzhůru** a vyjměte stříkačku z adaptéru.
10. **Stříkačku si vložte do úst** tak, že konec stříkačky se bude dotýkat vnitřní strany tváře. **Pomalu stlačujte píst**, abyste dávku mohl(a) pohodlně polykat. **Netlačte** na píst příliš silně, ani si tekutinu **nestříkejte** přímo do krku, protože byste se mohl(a) začít dávat.
11. **Opakujte kroky 6 až 10**, dokud **neužijete celou dávku**.
12. **Stříkačku po použití neponechávejte v lahvičce**. Stříkačku i adaptér vyjměte a důkladně je umyjte v čisté vodě. Dbejte na to, aby stříkačka i adaptér byly úplně suché, než je znovu použijete.
13. **Lahvičku opět pevně uzavřete** uzávěrem.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Telzir, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) větší než předepsanou dávku přípravku **Telzir**:

→ **Ihned se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.**

Jestliže jste zapomněl(a) užít Telzir

Když zapomenete užít dávku přípravku **Telzir**, užijte ji, jakmile si vzpomenete, a pak pokračujte v užívání stejně jako předtím. **Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.**

Bez doporučení lékaře přípravek Telzir nepřestávejte užívat

Přípravek **Telzir** užívejte tak dlouho, jak Vám doporučil lékař. Přípravek nesmíte přestat užívat, aniž byste se předem poradil(a) se svým lékařem.

4. Možné nežádoucí účinky

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Při léčbě infekce HIV nelze vždy říci, zda některé vyskytnuvší se nežádoucí účinky jsou způsobeny přípravkem Telzir, nebo jinými souběžně užívanými léky, nebo vlastním onemocněním HIV. Proto je velmi důležité, abyste **svého lékaře informoval(a) o jakýchkoli změnách svého zdravotního stavu.**

Velmi časté nežádoucí účinky

Mohou se vyskytnout **u více než 1 z 10 pacientů:**

- průjem;
- zvýšení hladin *cholesterolu* (druh krevních tuků).

Časté nežádoucí účinky

Mohou se vyskytnout **až u 1 z 10 pacientů:**

- zvýšení hladiny *triacylglycerolů* (druh krevních tuků).
- pocit nevolnosti nebo nevolnost (*nucení na zvracení nebo zvracení*), bolest břicha, řídká stolice;
- kožní vyrážky (zčervenání, otok nebo svědění) – pokud je kožní vyrážka závažná, musíte přestat přípravek užívat;
- bolest hlavy, závratě;
- pocit únavy;
- zvýšená hladina enzymů produkovaných játry, které se nazývají *transaminázy*, zvýšená hladina enzymu produkovaného slinivkou břišní, který se nazývá *lipáza*;
- brnění nebo snížená citlivost kolem rtů a úst.

Méně časté nežádoucí účinky

Mohou se vyskytnout **až u 1 ze 100 pacientů:**

- otok obličeje, rtů a jazyka (*angioedém*).

Vzácné nežádoucí účinky

Mohou se vyskytnout **až u 1 z 1 000 pacientů:**

- těžká nebo život ohrožující kožní reakce (*Stevens-Johnsonův syndrom*).

Mohou se u Vás objevit svalové obtíže

Byly hlášeny případy bolesti svalů, citlivosti svalů na dotyk nebo snížení svalové síly, zejména při antiretrovirové léčbě obsahující inhibitory proteázy a analogy nukleosidů. Ve vzácných případech byly tyto svalové poruchy závažné (*rhabdomyolýza*). Pozorujete-li jakékoli svalové obtíže:

→ **Sdělte to svému lékaři.**

Hemofilik může více krvácet

U pacientů s vrozenou zvýšenou krvácivostí, **hemofilií typu A nebo B**, bylo při užívání inhibitorů proteázy hlášeno zvýšené krvácení.

Kdyby se to stalo Vám:

→ **Neprodleně se porad'te se svým lékařem.**

Vyskytnou-li se u Vás nežádoucí účinky

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Další nežádoucí účinky kombinované léčby infekce HIV

Vzplanutí staré infekce

Pacienti s pokročilou infekcí HIV (AIDS) mají oslabený imunitní systém a s větší pravděpodobností u nich dojde k rozvoji závažných infekcí (oportunní infekce). Když tito lidé zahájí léčbu, mohou pozorovat, že se u nich znovu objeví staré, skryté infekce vyvolávající známky a příznaky zánětu. Tyto

příznaky jsou pravděpodobně způsobeny tím, že imunitní systém začíná být silnější, takže tělo začne s těmito infekcemi bojovat.

Kromě těchto oportunních infekcí může po zahájení užívání léků k léčbě infekce HIV dojít rovněž k rozvoji autoimunitních poruch (stavy, které vznikají, když vlastní imunitní systém napadne zdravou tkáň v těle). Autoimunitní poruchy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Jestliže zaznamenáte jakékoli příznaky infekce nebo příznaky, jako je svalová slabost, slabost začínající v rukou a nohou a postupující směrem k trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte okamžitě svého lékaře, aby mohla být zahájena potřebná léčba.

Pokud zpozorujete jakékoli příznaky infekce nebo známky zánětu, zatímco užíváte přípravek Telzir:

→ **Neprodleně to sdělte svému lékaři. Neužívejte jiné přípravky k léčbě infekce bez porady s lékařem.**

Můžete mít problém s Vašimi kostmi

U některých pacientů se může při užívání kombinované HIV terapie vyvinout kostní onemocnění zvané *osteonekróza*. Při tomto onemocnění části kostní tkáně v důsledku snížení cévního zásobení odumírají.

Výše uvedené onemocnění se s vyšší pravděpodobností vyskytuje u pacientů, kteří:

- dlouhodobě užívají kombinovanou léčbu;
- současně užívají také protizánětlivé přípravky nazývané kortikosteroidy;
- užívají alkohol;
- mají velmi oslabený imunitní systém;
- jsou obézní.

Dávejte pozor, zda se u Vás neobjevují následující příznaky:

- **ztuhlost kloubů;**
- **bolesti kloubů** (zvláště kyčlí, kolen a ramen);
- **pohybové potíže.**

Pokud zpozorujete některé z těchto příznaků:

→ **Sdělte to svému lékaři.**

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Telzir uchovávat

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Chraňte před mrazem. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné další zvláštní podmínky uchovávání.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce.

Lahvičku zlikvidujte po 28 dnech po prvním otevření, ale nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Telzir obsahuje

- **Léčivou látkou je fosamprenavirum.** Jeden mililitr suspenze obsahuje 50 mg fosamprenaviru ve formě vápenaté soli fosamprenaviru (což odpovídá přibližně 43 mg amprenaviru).
- Pomocné látky jsou: hypromelosa, sukralosa, polysorbát 80, dihydrát chloridu vápenatého, umělé aroma vinných hroznů, přírodní tekuté aroma máty peprné, čištěná voda, propylenglykol, methylparaben (E218), propylparaben (E216).

Jak přípravek Telzir vypadá a co obsahuje toto balení

Telzir je dodáván v plastových lahvích obsahujících 225 ml perorální suspenze. V balení je přiložena 10mililitrová kalibrovaná dávkovací stříkačka a adaptér. Suspenze je bílá až téměř bílá.

Telzir je dostupný také jako 700mg potahované tablety.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Výrobce

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

Držitel rozhodnutí o registraci

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: +370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: +359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: +36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: +356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: +357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: +371 80205045

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
vii.v.fi.pt@viivhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: +40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: +386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: +421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.