

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Telzir 700 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki powlekana zawiera 700 mg fosamprenawiru w postaci fosamprenawiru wapniowego (co odpowiada około 600 mg amprenawiru).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt. 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Różowe tabletki w kształcie kapsułek, dwuwypukłe, z oznakowaniem GXLL7 na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Telzir w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru jest wskazany u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 lat) do skojarzonej terapii z innymi preparatami przeciwretrowirusowymi w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności typu 1 (HIV-1).

U pacjentów dorosłych, niezbyt intensywnie leczonych lekami przeciwretrowirusowymi Telzir w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru nie był tak skuteczny, jak lopinawir z rytonawirem. Nie przeprowadzono badań porównawczych obejmujących dzieci i młodzież.

U pacjentów uprzednio intensywnie leczonych stosowanie preparatu Telzir w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru nie zostało dostatecznie przebadane.

W przypadku pacjentów leczonych uprzednio inhibitorami proteazy (PI), wyboru preparatu Telzir należy dokonywać na podstawie indywidualnych testów oporności i historii choroby pacjenta (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Telzir musi być podawany wyłącznie z małą dawką rytonawiru, który nasila właściwości farmakokinetyczne amprenawiru i w skojarzeniu z innymi preparatami przeciwretrowirusowymi. Przed zastosowaniem preparatu Telzir należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego rytonawiru.

Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu pacjentów zakażonych wirusem HIV.

Fosamprenawir jest prolekiem amprenawiru i nie może być stosowany jednocześnie z innymi preparatami zawierającymi amprenawir.

Każdemu pacjentowi należy zwrócić uwagę na konieczność starannego przestrzegania wszystkich zaleceń dotyczących dawkowania.

Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku przekroczenia podanych poniżej, zalecanych dawek leku Telzir z rytonawirem (patrz punkt 4.4).

Tabletki Telzir podaje się doustnie.

Tabletki Telzir można zażywać z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Telzir dostępny jest również w postaci zawiesiny doustnej do stosowania u pacjentów, którzy nie są w stanie połykać tabletek oraz u pacjentów pediatrycznych (dzieci) o masie ciała mniejszej niż 39 kg (patrz – ChPL dla zawiesiny doustnej Telzir).

Dorośli

Zalecana dawka wynosi 700 mg fosamprenawiru dwa razy na dobę w skojarzeniu z 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę.

Dzieci w wieku od 6 lat

Przeznaczoną dla dorosłych dawkę preparatu Telzir w tabletkach, 700 mg 2 razy na dobę z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę, można stosować u dzieci o masie ciała nie mniejszej niż 39 kg, mogących połknąć tabletki.

Dla dzieci o masie ciała mniejszej niż 39 kg zaleca się Telzir w postaci zawiesiny doustnej, w celu najbardziej dokładnego dawkowania u dzieci w przeliczeniu na masę ciała (patrz ChPL preparatu Telzir zawiesina doustna).

Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Telzir z rytonawirem nie jest zalecany u dzieci w wieku poniżej 6 lat z powodu niewystarczających danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych, bezpieczeństwa i odpowiedzi przeciwwirusowej (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Farmakokinetyka fosamprenawiru nie została przebadana w tej populacji pacjentów (patrz punkt 5.2). Dlatego nie można przedstawić zaleceń dotyczących stosowania w tej grupie pacjentów.

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek nie ma konieczności dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenie czynności wątroby

Zalecana dawka dla dorosłych z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (punktacja Child-Pugh: 5-6) wynosi 700 mg fosamprenawiru dwa razy na dobę i 100 mg rytonawiru **raz** na dobę.

Zalecana dawka dla dorosłych z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (punktacja Child-Pugh: 7-9) wynosi 450 mg fosamprenawiru dwa razy na dobę i 100 mg rytonawiru **raz** na dobę. Pacjenci tacy powinni być leczeni fosamprenawirem w postaci zawiesiny doustnej, ponieważ uzyskanie zalecanej dawki przy użyciu tabletek nie jest możliwe.

Dorośli z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (punktacja Child-Pugh: 10-15): należy zachować ostrożność podczas stosowania fosamprenawiru oraz zmniejszyć dawki do 300 mg fosamprenawiru dwa razy na dobę i 100 mg rytonawiru jeden raz na dobę. Pacjentom tym należy podawać fosamprenawir w postaci zawiesiny doustnej, ponieważ nie można uzyskać zalecanej dawki stosując tabletki.

Nawet mimo takiego dostosowania dawek u dorosłych, u niektórych pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby mogą występować większe lub mniejsze od przewidywanych stężenia fosamprenawiru i (lub) rytonawiru w osoczu, w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością

wątroby, z powodu zwiększonej zmienności między pacjentami (patrz: punkt 5.2). Dlatego konieczne jest dokładne monitorowanie bezpieczeństwa i odpowiedzi wirusologicznej.

Nie jest możliwe przedstawienie zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci i u młodzieży z zaburzeniem czynności wątroby, ponieważ nie prowadzono żadnych badań w tych grupach wiekowych.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na fosamprenawir, amprenawir lub rytonawir, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Telzir nie może być stosowany jednocześnie z preparatami mającymi wąski indeks terapeutyczny, będącymi substratami cytochromu P450 3A4 (CYP3A4), np. z amiodaronem, astemizolem, beprydylem, cyzaprydem, dihydroergotaminą, ergotaminą, pimozydem, chinidyną, terfenadyną, doustnie podawanym midazolamem (ostrzeżenia dotyczące parenteralnego podawania midazolamu, patrz punkt 4.5), doustnie podawanym triazolamem.

Telzir z rytonawirem nie może być stosowany jednocześnie z preparatami o wąskim indeksie terapeutycznym, których metabolizm w znacznym stopniu zależy od CYP2D6, np. z flekainidem i propafenonem (patrz punkt 4.5).

Przeciwwskazane jest stosowanie ryfampicyny razem z preparatem Telzir, podawanym jednocześnie podawaną małą dawką rytonawiru (patrz punkt 4.5).

Preparatów ziołowych zawierających dziurawiec (*Hypericum perforatum*) nie można stosować podczas jednoczesnego przyjmowania preparatu Telzir, z powodu ryzyka obniżenia stężenia amprenawiru w surowicy i osłabienia działania klinicznego amprenawiru (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjentów należy poinformować, że preparat Telzir, podobnie jak inne leki przeciwretrowirusowe nie leczy zakażenia HIV i mogą w dalszym ciągu rozwijać się u nich zakażenia oportunistyczne, oraz inne powikłania zakażenia HIV. Obecnie stosowane metody leczenia przeciwretrowirusowego, w tym także leczenie preparatem Telzir, nie zapobiegają przeniesieniu HIV poprzez kontakty seksualne i zakażoną krew. Należy więc nadal zachowywać odpowiednie środki ostrożności w tym zakresie.

Fosamprenawir zawiera domieszki sulfonamidów. Potencjalna krzyżowa nadwrażliwość między preparatami w grupie sulfonamidów a fosamprenawirem nie jest znana. W badaniach pilotażowych preparatu Telzir u pacjentów otrzymujących fosamprenawir z rytonawirem nie było dowodów na zwiększone ryzyko występowania wysypek u pacjentów z alergią na sulfonamidy w wywiadzie w porównaniu z pacjentami nie mającymi alergii na sulfonamidy. Jednakże Telzir należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na sulfonamidy.

Jednoczesne stosowanie preparatu Telzir 700 mg dwa razy na dobę z rytonawirem w dawce większej niż 100 mg dwa razy na dobę nie zostało przebadane klinicznie. Stosowanie wyższych dawek rytonawiru może zmieniać profil bezpieczeństwa tego skojarzenia, dlatego też nie jest ono zalecane.

Choroby wątroby

Telzir z rytonawirem należy stosować z ostrożnością i w zmniejszonych dawkach u dorosłych z lekkim, umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, poddawanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu, występuje zwiększone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się zgonem niepożądanych reakcji ze strony wątroby. Jeżeli jednocześnie stosowane są leki przeciwwirusowe w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego preparatu.

U pacjentów mających uprzednio zaburzenia czynności wątroby, w tym przewlekłe aktywne zapalenie wątroby, częściej występują nieprawidłowości w testach czynności wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego i należy je kontrolować według przyjętych standardów. Jeżeli są dowody nasilenia choroby wątroby u tych pacjentów, należy koniecznie rozważyć przerwanie bądź zakończenie leczenia.

Produkty lecznicze – interakcje

Stosowanie preparatu Telzir jednocześnie z halofantryną i lidokainą (ogólnoustrojowo) nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Stosowanie preparatu Telzir jednocześnie z inhibitorami PDE5 (np. sildenafil, wardenafil) nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie preparatu Telzir i lowastatyny lub symwastatyny nie jest zalecane z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia miopatii, w tym rozpadu włókien mięśniówki poprzecznie prążkowanej.

Zaleca się zmniejszenie dawki ryfabutyny o co najmniej 75% podczas jednoczesnego podawania z preparatem Telzir i rytonawirem. Może być niezbędne dalsze zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.5).

W przypadku skojarzonego stosowania fosamprenawiru, rytonawiru i doustnych środków antykoncepcyjnych może być zwiększone ryzyko wzrostu aktywności aminotransferaz wątrobowych oraz zmian stężenia hormonów w osoczu. Dlatego też u kobiet w wieku rozrodczym zaleca się wówczas stosowanie alternatywnych niehormonalnych metod antykoncepcji (patrz punkt 4.5). Brak dostępnych danych dotyczących skojarzonego stosowania fosamprenawiru, rytonawiru oraz estrogenów i (lub) progestagenów podawanych w hormonalnej terapii zastępczej. Skuteczność i bezpieczeństwo takiej terapii wraz fosamprenawirem i rytonawirem nie zostało określone.

Leki przeciwdrgawkowe (karbamazepina, fenobarbital) należy stosować z ostrożnością. Telzir może być mniej skuteczny z powodu obniżenia stężenia amprenawiru w surowicy krwi pacjentów przyjmujących te produkty lecznicze (patrz punkt 4.5).

Zaleca się kontrolowanie stężeń terapeutycznych produktów leczniczych z grupy immunosupresantów (cyklosporyna, takrolimus, rapamycyna) podczas jednoczesnego podawania z preparatem Telzir (patrz punkt 4.5).

Zaleca się kontrolowanie stężeń terapeutycznych trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych (np. dezypraminy, nortryptyliny) podczas jednoczesnego podawania z preparatem Telzir (patrz punkt 4.5).

Podczas jednoczesnego podawania warfaryny lub innych doustnych leków przeciwzakrzepowych z preparatem Telzir ponownie należy zwrócić uwagę na kontrolę wskaźnika INR (ang. International Normalised Ratio) (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania preparatu Telzir z rytonawirem i flutkazonem, lub innymi glikokortykosteroidami, które są metabolizowane przez izoenzym CYP3A4, o ile spodziewane korzyści z leczenia nie przewyższają potencjalnego ryzyka ogólnego działania kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy (patrz punkt 4.5).

Wysypki, reakcje skórne

Większość pacjentów z wysypką o niewielkim lub średnim nasileniu może kontynuować przyjmowanie preparatu Telzir. Odpowiednie preparaty przeciwhistaminowe (np. chlorowodorek cetyryzyny) mogą zmniejszać świąd i przyspieszać ustępowanie wysypki. Ciężkie i zagrażające życiu reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona, były stwierdzane u mniej niż 1% pacjentów biorących udział w programie badań klinicznych. Podawanie preparatu Telzir należy bezwzględnie

przerwać w przypadku wystąpienia ciężkiej wysypki lub gdy z wysypką o umiarkowanym nasileniu występują objawy ogólnoustrojowe lub objawy ze strony błon śluzowych (patrz punkt 4.8).

Pacjenci z hemofilia

Donoszono o nasileniu się krwawień, w tym spontanicznych krwawień skóry i krwawień dostawowych u pacjentów z hemofilią typu A i B leczonych inhibitorami proteazy (PI). U niektórych pacjentów konieczne było podawanie czynnika VIII. U więcej niż połowy stwierdzonych przypadków, leczenie inhibitorami proteazy kontynuowano lub wznowiono leczenie, jeśli uprzednio było ono przerwane. Związek przyczynowy został potwierdzony, chociaż mechanizm działania nie został wyjaśniony. Dlatego też pacjentów z hemofilią należy poinformować o możliwości nasilenia się krwawień.

Hiperglikemia

Podczas stosowania leków przeciwretrowirusowych, w tym inhibitorów proteazy, obserwowano wystąpienie cukrzycy, hiperglikemii lub nasilenie istniejącej cukrzycy. W niektórych przypadkach hiperglikemia była ciężka i czasami związana z kwasicą ketonową. U wielu pacjentów z tej grupy występowały również inne choroby, a niektóre z nich wymagały leczenia preparatami, które mogą powodować rozwój cukrzycy i hiperglikemii. Stężenie glukozy we krwi należy oznaczać przed rozpoczęciem oraz regularnie w czasie leczenia produktem Telzir.

Lipodystrofia

Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe u pacjentów zakażonych wirusem HIV jest związane ze zmianą rozmieszczenia tkanki tłuszczowej (lipodystrofia). Odległe następstwa tych zmian nie są obecnie znane. Wiedza o ich mechanizmach jest niekompletna. Związek między stłuszczeniem narządowym a inhibitorami proteazy (PI) i między nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI) a lipoatrofią jest hipotetyczny. Zwiększone ryzyko lipodystrofii jest związane z czynnikami osobniczymi, takimi jak podeszły wiek, i z czynnikami związanymi z lekami, takimi jak długość prowadzonego leczenia przeciwretrowirusowego i związanymi z nim zaburzeniami metabolicznymi. Badanie kliniczne powinno także obejmować ocenę fizykalnych objawów zmian rozmieszczenia tkanki tłuszczowej.

Zwiększenie stężenia lipidów

Leczenie fosamprenawirem powodowało zwiększenie stężenia trójglicerydów i cholesterolu. Stężenie trójglicerydów i cholesterolu należy oznaczać przed rozpoczęciem oraz regularnie w czasie leczenia produktem Telzir (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć we właściwy sposób.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART, ang. combination antiretroviral therapy) wystąpić może reakcja zapalna na nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Martwica kości

Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą

spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Kiedy fosamprenawir i rytonawir są podawane jednocześnie, może dominować profil metabolicznych interakcji rytonawiru, ponieważ rytonawir jest znacznie silniejszym inhibitorem CYP3A4. Należy zapoznać się z pełną informacją o leku dotyczącą rytonawiru przed zastosowaniem preparatu Telzir z rytonawirem. Rytonawir jest również inhibitorem CYP2A6 i indukuje CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 i transferazę glukuronozylową.

Ponadto, zarówno amprenawir jak i aktywne metabolity fosamprenawiru i rytonawir są metabolizowane głównie w wątrobie z udziałem CYP 3A4. Dlatego też leki, które są metabolizowane w ten sam sposób lub modyfikują aktywność CYP3A4, mogą zmieniać farmakokinetykę amprenawiru. Podobnie amprenawir i rytonawir mogą wpływać na farmakokinetykę innych leków, metabolizowanych w tym samym szlaku metabolicznym.

Badania interakcji były wykonywane tylko z udziałem dorosłych.

O ile nie podano inaczej, niżej przedstawione badania przeprowadzono z zastosowaniem zalecanego dawkowania fosamprenawiru z rytonawirem (tj. 700 mg i 100 mg dwa razy na dobę) i interakcje oceniano w warunkach stanu stacjonarnego po podawaniu leków przez okres od 10 do 21 dni.

Leki wg grupy terapeutycznej	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące podawania skojarzonego
PRODUKTY LECZNICZE PRZECIWRETROWIRUSOWE <i>Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy:</i>		
Efawirenz 600 mg raz na dobę	Nie zaobserwowano klinicznie znaczących interakcji.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Newirapina 200 mg dwa razy na dobę	Nie zaobserwowano klinicznie znaczących interakcji.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Etrawiryna (Badanie z udziałem 8 pacjentów)	Amprenawir AUC ↑ 69% Amprenawir C _{min} ↑ 77% Amprenawir C _{max} ↑ 62% Etrawiryna AUC ↔ ^a Etrawiryna C _{min} ↔ ^a Etrawiryna C _{max} ↔ ^a ^a Porównanie oparte na historycznych danych kontrolnych.	Może być konieczne zmniejszenie dawki leku Telzir (stosując zawiesinę doustną)

Nukleozydowe i nukleetydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy:		
Abakavir Lamiwudyna Zydowudyna Badania przeprowadzone z amprenawirem Brak badań dotyczących interakcji FPV z RTV	Nie oczekuje się klinicznie znaczących interakcji.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Didanozyna tabletki do żucia Brak badań dotyczących interakcji.	Nie oczekuje się klinicznie znaczących interakcji.	Nie jest konieczne rozdzielanie ani modyfikacja dawki (patrz leki zobojętniające sok żołądkowy).
Didanozyna kapsułki odporne na działanie soku żołądkowego Brak badań dotyczących interakcji.	Nie oczekuje się klinicznie znaczących interakcji.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Tenofowir 300 mg raz na dobę	Nie zaobserwowano klinicznie znaczących interakcji.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia, a ogół nie zaleca się terapii dwoma inhibitorami proteazy.

Lopinawir z rytonawirem 400 mg i 100 mg dwa razy na dobę	Lopinawir: C_{max} ↑ 30% Lopinawir: AUC ↑ 37% Lopinawir: C_{min} ↑ 52% Amprenawir: C_{max} ↓ 58% Amprenawir: AUC ↓ 63% Amprenawir: C_{min} ↓ 65% Lopinawir: C_{max} ↔* Lopinawir: AUC ↔* Lopinawir: C_{min} ↔* * w porównaniu do lopinawir z rytonawirem 400 mg i 100 mg dwa razy na dobę	Skojarzone stosowanie nie jest zalecane.
Lopinawir z rytonawirem 533 mg i 133 mg dwa razy na dobę (Telzir 1400 mg dwa razy na dobę)	Amprenawir: C_{max} ↓ 13%* Amprenawir: AUC ↓ 26%* Amprenawir: C_{min} ↓ 42%* w porównaniu z fosamprenawirem z rytonawirem 700 mg i 100 mg dwa razy na dobę (mieszane pobudzenie i hamowanie CYP3A4, pobudzenie glikoproteiny P)	

Indynawir Sakwinawir Nelfinawir Brak badań dotyczących interakcji.		Nie jest możliwe wskazanie zaleceń dotyczących dawkowania.
Atazanawir 300 mg raz na dobę	Atazanawir: $C_{\max}$ ↓ 24%* Atazanawir: AUC ↓ 22%* Atazanawir: $C_{\min}$ ↔* *w porównaniu z atazanawirem z rytonawirem 300 mg i 100 mg raz na dobę Amprenawir: $C_{\max}$ ↔ Amprenawir: AUC ↔ Amprenawir: $C_{\min}$ ↔	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

LEKI PRZECIWARYTMICZNE

Amiodaron Beprydyl Chinidyna Flekainid Propafenon	Amiodaron: spodziewany ↑ Beprydyl: spodziewany ↑ Chinidyna: spodziewany ↑ (Hamowanie CYP3A4 przez FPV z RTV) Flekainid: spodziewany ↑ Propafenon: spodziewany ↑ (Hamowanie CYP2D6 przez RTV)	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Możliwość wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych, takich jak zaburzenia rytmu serca.
--	--	--

POCHODNE ERGOTAMINY

Dihydroergotamina Ergotamina Ergonowina Metyloergonowina	Dihydroergotamina: spodziewany ↑ Ergonowina: spodziewany ↑ Ergotamina: spodziewany ↑ Metyloergonowina: spodziewany ↑ (Hamowanie CYP3A4 przez FPV z RTV)	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Możliwość wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych, jak ostre działanie toksyczne ergotaminy, charakteryzujące się skurczem naczyń obwodowych i niedokrwieniem kończyn i innych tkanek.
---	---	---

LEKI DZIAŁAJĄCE NA MOTORYKĘ PRZEWODU POKARMOWEGO

Cyzapryd	Cyzapryd: spodziewany ↑ (Hamowanie CYP3A4 przez FPV z RTV)	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Możliwość wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych, takich jak zaburzenia rytmu serca.
-----------------	---	--

LEKI PRZECIWHISTAMINOWE (ANTAGONIŚCI RECEPTORA HISTAMINOWEGO H1)		
Astemizol Terfenadyna	Astemizol: spodziewany ↑ Terfenadyna: spodziewany ↑ (Hamowanie CYP3A4 przez FPV z RTV)	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Możliwość wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych, takich jak zaburzenia rytmu serca.

LEKI NEUROLEPTYCZNE		
Pimozyd	Pimozyd: spodziewany ↑ (Hamowanie CYP3A4 przez FPV z RTV)	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Możliwość wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych, takich jak zaburzenia rytmu serca.

ZAKAŻENIA		
<i>Leki przeciwbakteryjne:</i>		
Klarytromycyna Badania przeprowadzone z amprenawirem Brak badań dotyczących interakcji leku z FPV z RTV.	Klarytromycyna: spodziewany umiarkowany ↑ (Hamowanie CYP3A4)	Stosować ostrożnie.
Erytromycyna Brak badań dotyczących interakcji między lekami.	Erytromycyna: spodziewany ↑ (Hamowanie CYP3A4 przez FPV z RTV)	Stosować ostrożnie.

<i>Leki przeciwprątkowe:</i>		
Ryfabutyna 150 mg co drugi dzień	Ryfabutyna: C_{max} ↓ 14%* Ryfabutyna: $AUC_{(0-48)}$ ↔* 25-O-deacetylorifabutyna: C_{max} 6-krotny ↑* 25-O-deacetylorifabutyna: $AUC_{(0-48)}$ 11-krotny ↑* *w porównaniu z ryfabutyną 300 mg raz na dobę Narażenie na amprenawir nie zmieniło się w porównaniu z danymi historycznymi. (Mieszane pobudzenie i hamowanie CYP3A4)	Zwiększenie 25-O-deacetylorifabutyny (aktywny metabolit) może prowadzić do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych dotyczących ryfabutyny, zwłaszcza zapalenia błony naczyniowej. Zalecane jest zmniejszenie o 75% standardowej dawki ryfabutyny (np. do 150 mg co drugi dzień). Może być konieczne dalsze zmniejszenie dawki. (patrz punkt 4.4).

Ryfampicyna 600 mg raz na dobę (Amprenawir bez rytonawiru) Brak badań dotyczących interakcji leku z FPV z RTV.	Amprenawir: AUC ↓ 82% Spodziewany znaczący ↓ APV (Pobudzenie CYP3A4 przez ryfampicynę)	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Zmniejszenie AUC amprenawiru może prowadzić do niepowodzenia wirusologicznego i rozwoju oporności. Podczas prób uniknięcia występowania zmniejszonego narażenia, poprzez zwiększenie dawki innych inhibitorów proteazy podawanych w skojarzeniu z rytonawirem, spowodowała występowanie częstych działań niepożądanych ze strony wątroby.
--	--	--

Leki przeciwgrzybicze:

Ketokonazol 200 mg raz na dobę przez 4 dni Itrakonazol Brak badań dotyczących interakcji.	Ketokonazol: C_{max} ↑ 25% Ketokonazol: AUC 2,69-krotny ↑ Amprenawir: C_{max} ↔ Amprenawir: AUC ↔ Amprenawir: C_{min} ↔ Itraconazole: spodziewany ↑ (Hamowanie CYP3A4 przez FPV i RTV)	Podawanie ketokonazolu lub itraconazolu w dużych dawkach (>200 mg na dobę) nie jest zalecane.
--	--	---

LEKI ZOBOJĘTNIAJĄCE SOK ŻOŁĄDKOWY, ANTAGONIŚCI RECEPTORA HISTAMINOWEGO H₂ I INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ

Pojedyncza dawka 30 ml zawiesiny zobojętniającej (odpowiednik 3,6 g wodorotlenku glinu i 1,8 g wodorotlenku magnezu) (Telzir 1400 mg pojedyncza dawka) Ranitydyna 300 mg pojedyncza dawka (Telzir 1400 mg pojedyncza dawka) Esomeprazol 20 mg raz na dobę	Amprenawir: C_{max} ↓ 35% Amprenawir: AUC ↓ 18% Amprenawir: C_{min} (C_{12h}) ↔ Amprenawir: C_{max} ↓ 51% Amprenawir: AUC ↓ 30% Amprenawir: C_{min} (C_{12h}) ↔ Amprenawir: C_{max} ↔ Amprenawir: AUC ↔ Amprenawir: C_{min} (C_{12h}) ↔ (Zwiększenie pH soku żołądkowego)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki, gdy jednocześnie są podawane środki zobojętniające, inhibitory pompy protonowej lub antagoniści receptora histaminowego H ₂ .
--	--	--

LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Fenytoina 300 mg raz na dobę	Fenytoina: C_{max} ↓ 20% Fenytoina: AUC ↓ 22% Fenytoina: C_{min} ↓ 29% (Umiarkowane pobudzenie przez FPV i RTV) Amprenawir: C_{max} ↔ Amprenawir: AUC ↑ 20% Amprenawir: C_{min} ↑ 19%	Zalecane jest monitorowanie stężenia fenytoiny w osoczu i odpowiednie zwiększenie dawek fenytoiny.
Fenobarbital Karbamazepina Brak badań dotyczących interakcji.	Amprenawir: spodziewany ↓ (Umiarkowane pobudzenie CYP3A4)	Stosować ostrożnie (patrz punkt 4.4).

Lidokaina (podawana ogólnoustrojowo) Brak badań dotyczących interakcji.	Lidokaina: spodziewany ↑ (Hamowanie CYP3A4 przez FPV i RTV)	Jednoczesne ich stosowanie nie jest zalecane. Może powodować ciężkie reakcje niepożądane (patrz punkt 4.4).
Halofantryna Brak badań dotyczących interakcji.	Halofantryna: spodziewany ↑ (Hamowanie CYP3A4 przez FPV i RTV)	Jednoczesne ich stosowanie nie jest zalecane. Może powodować (ciężkie reakcje niepożądane (patrz punkt 4.4).

LEKI STOSOWANE W ZABURZENIACH EREKCJI (INHIBITORY PDE5)		
Sildenafil Wardenafil Brak badań dotyczących interakcji.	Inhibitory PDE5: spodziewany ↑ (Hamowanie CYP3A4 przez FPV i RTV)	Jednoczesne ich stosowanie nie jest zalecane. Może powodować zwiększenie stężenia inhibitorów PDE5 i związane z tym reakcje niepożądane, w tym hipotensja, zaburzenia widzenia, priapizm. (patrz punkt 4.4).

STEROIDY PODAWANIE WZIEWNIE LUB DONOSOWO		
Propionian flutykazonu 50 µg donosowo 4 razy na dobę przez 7 dni (Rytonawir 100 mg kapsułki dwa razy na dobę przez 7 dni)	Propionian flutykazonu: ↑ Stężenia endogenego kortyzolu: ↓86 %. Wpływ dużego ogólnego narażenia na flutykazonu na stężenia rytonawiru w osoczu nie jest znany.	Jednoczesne ich stosowanie nie jest zalecane, chyba że spodziewane korzyści leczenia przewyższają ryzyko ogólnego działania kortykosteroidów (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć zmniejszenie dawki glikokortykosteroidów i dokładnie kontrolować w czasie leczenia występowanie ich działań

	Bardziej nasilonych działań można oczekiwać, kiedy propionian flutykazonu stosuje się w postaci wziewnej. (Hamowanie CYP3A4 przez FPV i RTV)	miejscowych i ogólnych lub zmienić glikokortykosteroid na taki, który nie jest substratem CYP3A4 (np. beklometazon). W przypadku odstawiania glikokortykosteroidów może być konieczne stopniowe zmniejszanie dawki przez dłuższy okres czasu (patrz punkt 4.4).
--	--	--

PREPARATY ZIOŁOWE

Ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>)	Amprenawir spodziewany ↓ (Pobudzenie CYP3A4 przez ziele dziurawca)	Preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca nie należy stosować razem z preparatem Telzir (patrz punkt 4.3). Jeżeli pacjent przyjmuje już ziele dziurawca, należy oznaczyć stężenie amprenawiru, rytonawiru i HIV RNA i wstrzymać podawanie ziela dziurawca. Stężenie amprenawiru i rytonawiru może wzrosnąć po zaprzestaniu podawania ziela dziurawca. Działanie indukujące może utrzymywać się przez okres co najmniej 2 tygodni po zaprzestaniu stosowania ziela dziurawca.
---	--	--

INHIBITORY REDUKTAZY HMG-COA

Lowastatyna Symwastatyna Brak badań dotyczących interakcji.	Lowastatyna: spodziewany ↑ Symwastatyna: spodziewany ↑ (Hamowanie CYP3A4 przez FPV i RTV)	Jednoczesne ich stosowanie nie jest zalecane. Zwiększenie stężeń inhibitorów reduktazy HMG-CoA może powodować miopatię, w tym rozpad włókien mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomyoliza). Zaleca się stosowanie prawastatyny i fluwastatyny, ponieważ ich metabolizm nie zależy od CYP3A4 i nie oczekuje się interakcji z inhibitorami proteazy (patrz punkt 4.4).
Atorwastatyna 10 mg raz na dobę przez 4 dni	Atorwastatyna: C_{max} ↑ 184% Atorvastatin: AUC ↑ 153% Atorvastatin: C_{min} ↑ 73% Amprenawir: C_{max} ↔ Amprenawir: AUC ↔ Amprenawir: C_{min} ↔ (Hamowanie CYP3A4 przez FPV i RTV)	Należy stosować dawki atorwastatyny nie większe niż 20 mg/dobę i uważnie obserwować, czy nie wystąpią objawy toksyczności atorwastatyny.

LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Cyklosporyna Rapamycyna Takrolimus Brak badań dotyczących interakcji.	Cyklosporyna: spodziewany ↑ Rapamycyna: spodziewany ↑ Takrolimus: spodziewany ↑ (Hamowanie CYP3A4 przez FPV i RTV)	Częsta kontrola stężeń terapeutycznych leków immunosupresyjnych jest zalecana do czasu osiągnięcia ich stabilizacji (patrz punkt 4.4).

BENZODIAZEPINY		
Midazolam Brak badań dotyczących interakcji.	Midazolam: spodziewany ↑ (3-4 krotny w przypadku parenteralnego podawania midazolamu) Na podstawie danych dotyczących innych inhibitorów proteazy należy się spodziewać znacznie większych osoczowych stężeń midazolamu podczas doustnego podawania midazolamu. (Hamowanie CYP3A4 przez FPV i RTV)	Nie należy podawać Telziru z rytonawirem w skojarzeniu z podawanym doustnie midazolamem (patrz punkt 4.3), podczas gdy należy zachować ostrożność podając Telzir z rytonawirem w skojarzeniu z midazolamem podawanym pozajelitowo. Jeśli Telzir z rytonawirem stosowany jest w skojarzeniu z podawanym pozajelitowo midazolamem, powinno się to odbywać na oddziale intensywnej opieki medycznej lub w podobnych warunkach, gdzie zapewnione jest ścisła obserwacja stanu klinicznego i zastosowanie odpowiedniego postępowania medycznego w razie zahamowania oddychania i (lub) przedłużającej się sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, szczególnie jeśli podawana jest więcej niż jedna dawka midazolamu.

TRÓJCYKLICZNE LEKI PRZECIWDEPRESYJNE		
Dezypramina Nortryptylina Brak badań dotyczących interakcji.	Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne: spodziewany ↑ (Lekkie hamowanie CYP2D6 przez RTV)	Zalecana jest uważna obserwacja działań terapeutycznych i niepożądanych trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych (patrz punkt 4.4).

OPIOIDY		
Metadon ≤200 mg raz na dobę	(R-) metadon: C_{max} ↓ 21% (R-) metadon: AUC ↓ 18% (Pobudzenie CYP przez FPV i RTV)	Nie oczekujecie, aby zmniejszenie stężenia (R-) metadonu (aktywnego enancjomeru) było klinicznie znaczące. Jednakże pacjentów należy uważnie obserwować, czy nie wystąpią u nich objawy zespołu odstawienia.

DOUSTNE LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE		
Warfaryna Inne leki przeciwzakrzepowe Brak badań dotyczących interakcji.	Możliwy ↓ lub ↑ działania przeciwzakrzepowego. [Mieszane pobudzenie i (lub) hamowanie CYP2C9 przez RTV]	Zalecana jest szczególna kontrola wskaźnika INR (patrz punkt 4.4).

DOUSTNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE		
Etynyloestradiol 0,035 mg i noretysteron 0,5 mg raz na dobę	Etynyloestradiol: C_{max} ↓ 28% Etynyloestradiol: AUC ↓ 37% Noretysteron: C_{max} ↓ 38% Noretysteron: AUC ↓ 34% Noretysteron: C_{min} ↓ 26% (Pobudzenie CYP3A4 przez FPV i RTV) Amprenawir: C_{max} ↔* Amprenawir: AUC ↔* Amprenawir: C_{min} ↔* * w porównaniu z danymi historycznymi Rytonawir: C_{max} ↑ 63%* Rytonawir: AUC ↑ 45%* * w porównaniu z danymi historycznymi U niektórych osób wystąpiło klinicznie znamienne zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych.	U kobiet w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie alternatywnych niehormonalnych metod antykoncepcji (patrz punkt 4.4).

WYBIÓRCZE INHIBITORY WYCHWYTU ZWROTNEGO SEROTONINY (SSRIS)		
Paroksetyna 20 mg raz na dobę	Paroksetyna: C_{max} ↓ 51% Paroksetyna: AUC ↓ 55% Amprenawir: C_{max} ↔* Amprenawir: AUC ↔* Amprenawir: C_{min} ↔* * w porównaniu z danymi historycznymi Mechanizm tej interakcji pozostaje nieznany.	Zalecane jest dostosowanie dawki paroksetyny na podstawie klinicznej oceny odpowiedzi na lek przeciwdepresyjny. Należy monitorować odpowiedź na lek przeciwdepresyjny u pacjentów, otrzymujących ustaloną dawkę paroksetyny, rozpoczynających leczenie preparatem Telzir i rytonawirem.

4.6 Cięża i laktacja

Ciąża

Nie ma doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania fosamprenawiru u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach ogólnoustrojowe narażenie osoczowe (AUC) na amprenawir, mniejsze niż ekspozycja terapeutyczna u pacjentów leczonych preparatem Telzir, powodowało występowanie toksyczności w niektórych przypadkach (patrz punkt 5.3). Wobec mniejszego narażenia w badaniach wpływu toksycznego na rozrodczość u zwierząt, potencjalny wpływ toksycznego działania preparatu Telzir nie został w pełni określony.

Preparat Telzir podczas ciąży należy stosować wyłącznie wówczas, gdy w opinii lekarza oczekiwana korzyść przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.

Laktacja

Pochodne amprenawiru wykryto w mleku samic szczurów, nie wiadomo jednak czy amprenawir jest wydzielany z mlekiem u ludzi. Młode szczury narażone w okresie przed- i pourodzeniowym na działanie amprenawiru i fosamprenawiru miały objawy toksyczności (patrz punkt 5.3).

Dlatego też zalecane jest, aby matki leczone preparatem Telzir nie karmiły dzieci piersią. Dodatkowo zaleca się, aby matki zakażone HIV bezwzględnie nie karmiły piersią dzieci w celu uniknięcia przeniesienia HIV.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie wykonano badań oceniających wpływ preparatu Telzir w skojarzeniu z rytonawirem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Profil reakcji niepożądanych preparatu Telzir należy brać pod uwagę podczas oceny zdolności pacjentów do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil działań niepożądanych był podobny w każdym z poszczególnych badań przeprowadzonych z udziałem dorosłych pacjentów: nieleczonych przeciwtretowirusowo (badania APV3002, ESS100732) i leczonych uprzednio inhibitorami proteazy (dawkowanie dwa razy na dobę, badanie APV30003). Jest to oparte na danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, pochodzących od 864 pacjentów narażonych na fosamprenawir z rytonawirem w tych trzech badaniach.

Najczęściej (u >5% dorosłych pacjentów) zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze skojarzonym podawaniem fosamprenawiru z rytonawirem były reakcje ze strony przewodu pokarmowego (nudności, biegunka, ból brzucha, wymioty) i ból głowy. Większość działań niepożądanych związanych ze skojarzonym leczeniem fosamprenawirem z rytonawirem, miało nasilenie lekkie do umiarkowanego, występowały one na początku stosowania leku i rzadko powodowały ograniczenie leczenia. Opisywano także cięższe działania niepożądane, takie jak ciężkie wysypki skórne i zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (patrz akapit opisujący wybrane reakcje niepożądane).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane są wymienione według klasyfikacji układów narządowych MedDRA i bezwzględnej częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do

<1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000) lub częstość nieznana.

Kategorie częstości występowania poniższych reakcji są oparte na danych uzyskanych z badań klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu.

Większość działań niepożądanych wymienionych poniżej notowano podczas trzech dużych badań klinicznych prowadzonych u dorosłych, gdzie zdarzenia niepożądane miały przynajmniej umiarkowane nasilenie (stopień 2. lub wyższy), występowały u przynajmniej 1% pacjentów i były zgłaszane przez badaczy biorących udział w badaniach klinicznych produktów leczniczych jako związane z badanymi lekami.

Układ narządów	Działania niepożądane	Częstość
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Bóle i zawroty głowy, parestezje w obrębie jamy ustnej	Często
<i>Zaburzenia żółdkowo-jelitowe</i>	Biegunka Luźne stolce, nudności, wymioty, bóle brzucha	Bardzo często Często
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Zespół Stevensa-Johnsona Obrzęk naczynioruchowy Wysypka (patrz tekst poniżej "wysypka, reakcje skórne")	Rzadko Niezbędnie często Często
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Zmęczenie	Często
<i>Badania diagnostyczne</i>	Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi Zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej Zwiększenie aktywności lipazy	Bardzo często Często Często Często Często

Opis wybranych działań niepożądanych

Wysypka, reakcje skórne: rumieniowe lub plamkowo-grudkowe wykwity skórne, ze świądem lub bez, mogą wystąpić podczas leczenia. Wysypka zwykle ustępuje samoistnie bez konieczności przerwania leczenia fosamprenawirem z rytonawirem.

Przypadki ciężkich lub zagrażających życiu reakcji skórnych, w tym zespół Stevensa-Johnsona, były stwierdzane rzadko. Podawanie fosamprenawiru z rytonawirem należy bezwzględnie przerwać w przypadku, gdy oprócz wysypki skórnej występują objawy ogólnoustrojowe, uogólniona reakcja alergiczna lub objawy ze strony błon śluzowych (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia parametrów biochemicznych: zaburzenia parametrów biochemicznych (stopień 3. lub 4.) potencjalnie związane z leczeniem fosamprenawirem z rytonawirem, stwierdzane u co najmniej 1% dorosłych pacjentów, obejmowały: zwiększenie aktywności AlAT (często), AspAT (często), lipazy w surowicy (często) i trójglicerydów (często).

Lipodystrofia: skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe u pacjentów zakażonych HIV jest związane ze zmianą rozmieszczenia tkanki tłuszczowej (lipodystrofia), w tym utratą tkanki podskórnej w obwodowych częściach ciała i twarzy, zwiększeniem masy wewnątrzbrzuszej i trzewnej tkanki tłuszczowej, przerostem piersi i nagromadzeniem tłuszczu w okolicy karku („bawoli kark”)

(patrz punkt 4.4).

Zaburzenia metaboliczne: skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe jest związane z zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak hipertriglicerydemia, hipercholesterolemia, insulinooporność, hiperglikemia i nadmiar mleczanów (patrz punkt 4.4).

Hiperglikemia: podczas stosowania inhibitorów proteazy obserwowano wystąpienie cukrzycy, hiperglikemię lub nasilenie istniejącej cukrzycy (patrz punkt 4.4).

Rozpad włókien mięśni poprzecznie prążkowanych: podczas stosowania inhibitorów proteazy stwierdzano zwiększenie aktywności CPK, bóle mięśniowe, zapalenie mięśni i rzadko rozpad włókien mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza), bardziej typowo związane ze stosowaniem analogów nukleozydów.

Zespół reaktywacji immunologicznej: u pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej może dojść do reakcji zapalnych na nie wywołujące objawów lub resztkowe zakażenia oportunistyczne.

Przypadki martwicy kości: odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz rozdział 4.4).

Dzieci, inne populacje

Dzieci i młodzież. Profil działań niepożądanych u dzieci i młodzieży oparty jest na danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, zebranych z dwóch badań (APV29005 i APV20003), w których 126 osób w wieku od 2 do 18 lat, zakażonych HIV-1, otrzymywało fosamprenawir z rytonawirem wraz z terapią nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (dodatkowe informacje na temat schematu dawkowania stosowanego w każdej grupie wiekowej - patrz punkt 5.1). Na działanie leku, dłużej niż przez 48 tygodni, narażonych było 70% pacjentów.

Ogólny profil bezpieczeństwa u 126 pacjentów objętych badaniem podobny był do profilu zaobserwowanego w populacji dorosłych. Działania niepożądane związane z lekiem występowały częściej w badaniu APV20003 (55%), w którym pacjentom podawano fosamprenawir z rytonawirem raz na dobę, niż w badaniu APV29005 (39%), w którym pacjentom podawano fosamprenawir z rytonawirem dwa razy na dobę.

Pacjenci z hemofilią. Zgłaszano częstsze występowanie samoistnych krwawień u pacjentów z hemofilią, otrzymujących przeciwretrowirusowe inhibitory proteazy (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znana odtrutka na Telzir. Nie wiadomo, czy amprenawir może być usunięty z organizmu za pomocą dializy otrzewnowej lub hemodializy. W przypadku przedawkowania leku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia objawów toksyczności (patrz punkt 4.8), a w razie konieczności zastosować rutynowe postępowanie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; inhibitory proteazy; kod ATC: J05AE07

Mechanizm działania

Przeciwwirusowe działanie fosamprenawiru obserwowane *in vitro* jest wywoływane obecnością śladowych ilości amprenawiru. Amprenawir jest kompetycyjnym inhibitorem proteazy HIV-1. Amprenawir łączy się z centrum aktywnym proteazy HIV-1 i w ten sposób zapobiega powstawaniu prekursorów wirusowej poliproteiny gag i gag-pol, w wyniku czego powstają niedojrzałe, niezakaźne cząstki wirusa.

Podawanie fosamprenawiru w dawce 700 mg dwa razy na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę wpływa na stężenia amprenawiru w osoczu (dane z badania APV30003 u pacjentów leczonych lekami przeciwretrowirusowymi), powodując, że stosunek median, skorygowanych w odniesieniu do białek, stężenia C_{min}/IC_{50} i C_{min}/IC_{95} wynosi odpowiednio 21,7 (zakres 1,19-240) i 3,21 (zakres 0,26-30,0).

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Przeciwwirusowe działanie amprenawiru *in vitro* było badane w stosunku do HIV-1 IIIB w liniach komórek limfoblastycznych (MT-4, CEM-CCRF, H9) zarówno w stanie ostrego, jak i przewlekłego zakażenia i na limfocytach krwi obwodowej. Stężenie amprenawiru hamujące w 50% (IC_{50}) wzrost miana wirusa wynosi od 0,012 do 0,08 μM w liniach komórek ostro zakażonych i 0,41 μM w liniach komórek przewlekłe zakażonych (1 μM =0,50 $\mu g/ml$). Nie ustalono zależności między działaniem amprenawiru przeciw HIV-1 *in vitro*, a hamowaniem replikacji wirusa HIV-1 u ludzi.

Oporność

In vivo

a) Pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorami proteazy (PI) lub u których wcześniej nie stosowano terapii przeciwretrowirusowej (ART)

Różne schematy były oceniane w trakcie programu badań nad amprenawirem lub fosamprenawirem z jednoczesnym zastosowaniem i bez zastosowania rytonawiru. Analiza próbek z niepowodzeń wirusologicznych podczas stosowania różnych schematów określiła cztery główne szlaki powstawania oporności: V32I + I47V, I50V, I54L/M i I84V. Dodatkowymi zaobserwowanymi mutacjami, które mogą wpływać na oporność, były: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V i I93L.

Gdy pacjenci, u których wcześniej nie stosowano terapii przeciwretrowirusowej, byli leczeni obecnie zarejestrowanymi dawkami fosamprenawiru z rytonawirem, tak jak w innych schematach leczenia inhibitorem proteazy (PI) wzmocnionym rytonawirem opisywane mutacje stwierdzano niezbyt często. U szesnastu spośród 434 pacjentów wcześniej nie-leczonych ART, otrzymujących dwa razy na dobę fosamprenawir w dawce 700 mg z rytonawirem w dawce 100 mg, w badaniu ESS100732 stwierdzono w 48. tygodniu niepowodzenie wirusologiczne; wyizolowano od nich i poddano analizie genotypowej 14 szczepów wirusa. W trzech spośród 14 izolatów występowały mutacje oporności proteazy. Jedną mutację oporności stwierdzono w każdym z tych 3 izolatów: odpowiednio K20K/R, I54I/L i I93I/L.

Analiza genotypowa izolatów od 13 z 14 leczonych dzieci z niepowodzeniem wirusologicznym, spośród włączonych do badania 59 pacjentów wcześniej nieleczonych PI, wykazała schemat oporności podobny do stwierdzonego u dorosłych.

b) Pacjenci leczeni wcześniej inhibitorami proteazy (PI)

Amprenawir

W badaniach u pacjentów wcześniej leczonych inhibitorami proteazy (PI): PRO30017 (amprenawir w dawce 600 mg z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę w badaniach A i B z odpowiednio 80 i 37 pacjentami) następujące mutacje wystąpiły u pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym: L10F/I/V, V11I, I13V, K20R, V32I, L33F, E34Q, M36I, M46I/L, I47V, G48V, I50V, I54L/M/T/V, Q58E, D60E, I62V, A71V, V77I, V82A/I, I84V, I85V, L90M i I93L/M.

Fosamprenawir

W badaniach pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami proteazy (PI): APV30003 i jego kontynuacji APV30005 (fosamprenawir w dawce 700 mg z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę; n=107, fosamprenawir w dawce 1400 mg z rytonawirem w dawce 200 mg jeden raz na dobę; n=105) następujące mutacje wystąpiły u pacjentów, u których wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne w ciągu 96 tygodni: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V i L90M.

W badaniach u dzieci i młodzieży APV20003 i APV29005, u 67 pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami proteazy (PI) spośród 22 poddanych analizie genotypowej szczepów wirusa, wyizolowanych od pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym, zastosowano fosamprenawir z rytonawirem i u 9 z nich stwierdzono powstałe w trakcie leczenia mutacje proteazy. Profile mutacji były podobne do tych opisywanych u dorosłych pacjentów, leczonych wcześniej inhibitorami proteazy (PI), u których zastosowano fosamprenawir z rytonawirem.

Działanie przeciwwirusowe w zależności od oporności genotypowej i fenotypowej

Badanie oporności genotypowej

Systemy interpretacji genotypowej mogą być używane w celu oszacowania aktywności amprenawiru z rytonawirem lub fosamprenawiru z rytonawirem u osób z wyizolowanymi wirusami opornymi na PI. Aktualny (lipiec 2006) ANRS AC-11 algorytm dla fosamprenawiru z rytonawirem definiuje oporność jako obecność mutacji V32I+I47A/V, lub I50V, albo co najmniej czterech mutacji spośród: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V i L90M i jest związany ze zwiększoną opornością fenotypową na fosamprenawir z rytonawirem, jak również ze zmniejszonym prawdopodobieństwem odpowiedzi wirusologicznej (oporność). Podsumowania dotyczące znaczenia poszczególnych mutacji lub wzorów mutacji podlegają zmianie w miarę uzyskiwania dodatkowych danych i zaleca się zawsze wykorzystywać współczesne systemy interpretacyjne w celu analizowania wyników badań oporności.

Fenotypowe testy oporności

Klinicznie zwalidowane systemy interpretacji danych fenotypowych mogą być używane w połączeniu z danymi genotypowymi w celu oszacowania aktywności amprenawiru z rytonawirem lub fosamprenawiru z rytonawirem u pacjentów z wyizolowanymi wirusami opornymi na inhibitory proteazy (PI). Firmy produkujące diagnostyczne testy oporności określiły dla fosamprenawiru z rytonawirem granice wartości (ang. clinical phenotypic cut-offs), które mogą być używane do interpretacji wyników badania oporności.

Doświadczenie kliniczne

Doświadczenie kliniczne z fosamprenawirem wzmacnianym rytonawirem jest oparte głównie na dwóch badaniach otwartych. Pierwsze u pacjentów dotychczas nieleczonych przeciwretrowirusowo (badanie ESS100732) i jedno u pacjentów leczonych uprzednio przeciwretrowirusowo (badanie APV30003). W obu tych badaniach porównywano stosowanie fosamprenawiru podawanego z rytonawirem z lopinawirem podawanym z rytonawirem.

Dorośli pacjenci nieleczeni przeciwretrowirusowo

W randomizowanym, otwartym badaniu (ESS100732-KLEAN) u pacjentów dotychczas nieleczonych przeciwretrowirusowo, fosamprenawir (700 mg) podawany w schemacie jednocześnie z małą dawką rytonawiru (100 mg) dwa razy na dobę oraz z abakawirem i lamiwudyną (600 mg/300 mg) w jednej, złożonej tabletkie podawanej jeden raz na dobę, wykazał w okresie 48 tygodni podobną skuteczność do lopinawiru z rytonawirem (400 mg/100 mg) podawanych dwa razy na dobę wraz z abakawirem i lamiwudyną (600 mg/300 mg jeden raz na dobę).

Fosamprenawir podawany z rytonawirem nie okazał się gorszy od lopinawiru z rytonawirem biorąc pod uwagę odsetek pacjentów uzyskujących poziom RNA HIV-1 w osoczu <400 kopii/ml w 48. tygodniu (pierwszorzędowy punkt końcowy). W analizie czasu do utraty odpowiedzi wirusologicznej (ang. Time to loss of virological response - TLOVR) dla populacji ITT(E) odsetek pacjentów osiągających <400 kopii/ml wynosił 73% (315/434) w grupie fosamprenawiru z rytonawirem w porównaniu z 71% (317/444) wśród pacjentów otrzymujących lopinawir z rytonawirem, z 95% przedziałem ufności różnicy [-4,84%; 7,05%].

Skuteczność w podgrupach jest opisana w poniższej tabeli.

Tabela 1. Skuteczność w 48. tygodniu w badaniu ESS100732 (pacjenci wcześniej nieleczeni - ART naïve)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg 2 × na dobę (n= 434)	LPV/RTV 400 mg/100 mg 2 × na dobę (n=444)
Populacja ITT-E analiza TLOVR	Odsetek z HIV-1 RNA <400 kopii/ml	
Wszyscy pacjenci	72,5%	71,4%
Początkowe miano HIV-1 RNA <100 000 kopii/ml	69,5% (n=197)	69,4% (n=209)
Początkowe miano HIV-1 RNA ≥100 000 kopii/ml	75,1% (n=237)	73,2% (n=235)
	Odsetek z HIV-1 RNA <50 kopii/ml	
Wszyscy pacjenci	66%	65%
Początkowe miano HIV-1 RNA <100 000 kopii/ml	67% (n=197)	64% (n=209)
Początkowe miano HIV-1 RNA ≥100 000 kopii/ml	65% (n=237)	66% (n=235)
	Mediana zmian liczby komórek CD4 w stosunku do wartości początkowych (komórek/μl)	
Analiza obserwowanych ITT-E	176 (n=323)	191 (n=336)

Po zakończeniu 48-tygodniowego okresu leczenia pacjenci z ośrodków w Europie i w Kanadzie mogli uczestniczyć w przedłużonym badaniu do 144. tygodnia, z zachowaniem sposobu leczenia stosownie do oryginalnej randomizacji. Tylko 22% początkowej populacji w badaniu KLEAN zostało zakwalifikowanych do przedłużonego badania.

Skuteczność jest opisana w poniższej tabeli.

Tabela 2. Skuteczność w 96. i 144. tygodniu w przedłużeniu badania ESS100732 (pacjenci wcześniej nieleczeni przeciwretrowirusowo)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg 2 × na dobę (n=105)	LPV/RTV 400 mg/100 mg 2 × na dobę (n=91)
Populacja ITT (Ext) analiza TLOVR	Odsetek pacjentów z HIV-1 RNA <400 kopii/ml	
Tydzień 96.	93%	87%
Tydzień 144.	83%	70%
	Odsetek pacjentów z HIV-1 RNA <50 kopii/ml	
Tydzień 96.	85%	75%
Tydzień 144.	73%	60%
ITT (Ext) Analiza danych obserwowanych	Średnia zmiana liczby komórek CD4 od wartości początkowych (komórek/ μ l)	
Tydzień 96.	292 (n=100)	286 (n=84)
Tydzień 144.	300 (n=87)	335 (n=66)

Dorośli pacjenci uprzednio leczeni przeciwretrowirusowo

W otwartym badaniu randomizowanym (APV30003) u pacjentów uprzednio leczonych nieskutecznie inhibitorami proteazy (otrzymujących najwyżej dwa IP) stosowanie w skojarzeniu fosamprenawiru z rytonawirem (700/100 mg dwa razy na dobę lub 1400/200 mg raz na dobę) nie wykazało mniejszej skuteczności niż stosowanie lopinawiru z rytonawirem w zakresie zahamowania wirusa, mierzonego średnim polem pod krzywą minus wartości początkowe (AAUCMB) HIV-1 RNA w osoczu po 48 tygodniach terapii. Wyniki były korzystniejsze w grupie leczonej lopinawirem z rytonawirem, jak pokazano poniżej.

U wszystkich pacjentów z tego badania nieskuteczne było uprzednio stosowane leczenie inhibitorami proteazy (określone jako RNA HIV-1 w osoczu, które nigdy nie uległo obniżeniu poniżej 1000 kopii/ml w czasie co najmniej 12 kolejnych tygodni leczenia lub następował nawrót wirerii ≥ 1000 kopii/ml po początkowym zahamowaniu RNA HIV-1). Jednakże przed zakwalifikowaniem do badania tylko u 65% pacjentów stosowano schemat leczenia oparty na PI.

Populacja zakwalifikowana do badania składała się głównie z pacjentów niezbyt intensywnie leczonych przeciwretrowirusowo. Średni okres uprzedniej ekspozycji na NRTI wynosił 257 tygodni u pacjentów otrzymujących fosamprenawir z rytonawirem dwa razy na dobę (79% otrzymywało uprzednio ≥ 3 NRTI) i 210 tygodni u pacjentów otrzymujących lopinawir z rytonawirem (64% otrzymywało uprzednio ≥ 3 NRTI). Średni okres uprzedniej ekspozycji na inhibitory proteazy wynosił 149 tygodni u pacjentów otrzymujących fosamprenawir z rytonawirem dwa razy na dobę (49% otrzymywało uprzednio ≥ 2 IP) i 130 tygodni u pacjentów otrzymujących lopinawir z rytonawirem (40% otrzymywało uprzednio ≥ 2 IP).

Średnie AAUCMBs ($\log_{10}$ kopii/ml) w populacji ITT (E) (analiza obserwacyjna) w 48. tygodniu leczenia (główny punkt końcowy) i inne mierniki skuteczności w podziale na podgrupy przedstawiono w tabeli poniżej:

**Tabela 3. Skuteczność w 48 tygodniu w APV30003, populacja ITT(E)
(pacjenci wcześniej leczeni ART)**

	FPV/RTV 2 × na dobę (N=107)	LPV/RTV 2 × na dobę (N=103)
AAUCMB Analiza danych obserwowanych	Średnia (n)	Średnia (n)
Wszyscy pacjenci	-1,53 (105)	-1,76 (103)
1000–10 000 kopii/ml	-1,53 (41)	-1,43 (43)
>10 000–100 000 kopii/ml	-1,59 (45)	-1,81 (46)
>100 000 kopii/ml	-1,38 (19)	-2,61 (14)
FPV/RTV 2 × na dobę vs LPV/RTV 2 × na dobę	AAUCMB średnia różnica (97,5% CI)	
Wszyscy pacjenci	0,244 (-0,047, 0,536)	
1000–10 000 kopii/ml	-0,104 (-0,550, 0,342)	
>10 000–100 000 kopii/ml	0,216 (-0,213, 0,664)	
>100 000 kopii/ml	1,232 (0,512, 1,952)	
AAUCMB analiza danych obserwowanych	Średnia (n)	Średnia (n)
Wszyscy pacjenci	-1,53 (105)	-1,76 (103)
Liczba CD4 <50	-1,28 (7)	-2,45 (8)
≥50	-1,55 (98)	-1,70 (95)
<200	-1,68 (32)	-2,07 (38)
≥200	-1,46 (73)	-1,58 (65)
GSS na OBT1 0	-1,42 (8)	-1,91 (4)
1	-1,30 (35)	-1,59 (23)
≥2	-1,68 (62)	-1,80 (76)
Wszyscy pacjenci, analiza RD=F 2	n (%)	n (%)
Pacjenci (%) z HIV-1 RNA w osoczu <50 kopii/ml	49 (46%)	52 (50%)
Pacjenci (%) z HIV-1 RNA w osoczu <400 kopii/ml	62 (58%)	63 (61%)
Pacjenci ze zmianą w HIV-1 RNA w osoczu >1 log ₁₀ od wartości początkowych	62 (58%)	71 (69%)
Zmiana w komórkach CD4 od wartości początkowych (komórek/μl)	Mediana (n)	Mediana (n)
Wszyscy pacjenci	81 (79)	91 (85)

Przypisy: ¹GSS na OBT: wynik oceny wrażliwości genotypowej na optymalne leczenie podstawowe GSS był uzyskany z zastosowaniem wytycznych ANRS 2007. ²RD=F: analiza typu “nawrót lub przerwanie leczenia oznacza niepowodzenie”, która jest równoważna TLOVR. FPV/RTV 2 × na dobę – fosamprenawir z rytonawirem 2 × na dobę, LPV/RTV 2 × na dobę – lopinawir z rytonawirem 2 × na dobę.

Tabela 4: Badanie AAUCMB w 48. tygodniu według wyniku oceny wrażliwości genotypowej na zoptymalizowaną terapię podstawową i początkowej oporności na FPV/RTV

	Badanie AAUCMB w 48. tygodniu (n)		
GSS na OBT	Wszyscy pacjenci	Wrażliwi na FPV/RTV <4 mutacji z wyniku	Oporni na FPV/RTV ≥4 mutacji z wyniku
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)
Wszyscy pacjenci	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)

Jak przedstawiono w powyższej tabeli – wirusy tylko 16 pacjentów wykazywały początkowo oporność na FPV/RTV według punktacji ANRS. Należy ostrożnie interpretować dane dotyczące tak małej grupy, w dalszej kolejności analizowane według podgrup GSS.

Brak wystarczających danych, aby zalecać fosamprenawir z rytonawirem u pacjentów uprzednio intensywnie leczonych.

Dzieci i młodzież w wieku powyżej 6 lat

Fosamprenawir w postaci tabletek i zawiesiny doustnej z rytonawirem, w kombinacji z NRTI, poddane zostały ocenie u dzieci i młodzieży, które przyjmowały wcześniej inhibitory proteazy (PI-experienced) i które ich wcześniej nie przyjmowały (PI-naïve). Opis korzyści w tej grupie wiekowej pochodzi głównie z trwającego badania APV29005.

APV29005 jest będącym w toku, otwartym, 48-tygodniowym badaniem dokonującym oceny profilu farmakokinetycznego, bezpieczeństwa i aktywności przeciwwirusowej fosamprenawiru z rytonawirem podawanych dwa razy na dobę pacjentom zakażonym HIV 1, w wieku od 2 do 18 lat, którzy przyjmowali wcześniej inhibitory proteazy i którzy ich wcześniej nie przyjmowali. Wyniki zebrane w trakcie 24 tygodni tej terapii przedstawione są poniżej.

Do badania APV29005 zostało włączonych 25 pacjentów w wieku od lat 6 do 11 (z których większość leczona była kombinacją fosamprenawir z rytonawirem w dawce 18/3 mg/kg m.c. dwa razy na dobę, lub według schematu przyjmowania tabletek zalecanego dla dorosłych), oraz 29 pacjentów w wieku od 12 do 18 lat (z których większość była leczona w schemacie dawkowania przeznaczonym dla dorosłych). Ogólnie, 27 (50%) z nich to pacjenci typu PI-naïve, z których 9 to pacjenci typu ART-naïve, a 27 (50%) to pacjenci typu PI-experienced. Wcześniejsza ekspozycja na NRTI była rozległa, o medianie czasu trwania 421 i 389 tygodni, odpowiednio dla pacjentów typu PI-naïve i PI-experienced. Mediana czasu trwania wcześniejszej ekspozycji na PI wynosiła 239 tygodnie. Ogólnie pacjenci z medianą 4,6 HIV-1 RNA log₁₀ kopii/ml (z których 33% miało wyjściowo >100,000 kopii/ml) i z medianą odsetka komórek CD4⁺ na poziomie 18% (z których 37% miało wyjściowo <15% CD4⁺).

W trakcie 24 tygodni terapii, 70% (19/27) pacjentów PI-naïve i 56% (15/27) pacjentów PI-experienced osiągnęło i utrzymało poziomy HIV 1 RNA w osoczu <400 kopii/ml (ITT(E), TLOVR). W populacji ITT(E) w tygodniu 24. mediana odsetka komórek CD4⁺ wzrosła o 8% u pacjentów PI-naïve i o 4% u pacjentów PI-experienced.

Te dane były z kolei wzmocnione przez wspierające badanie APV2003; jakkolwiek stosowano schematy dawkowania różne od używanych w badaniu APV29005.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym, fosamprenawir jest szybko i prawie całkowicie hydrolizowany do amprenawiru i nieorganicznego fosforanu przed osiągnięciem krążenia ogólnego. Przemiana fosamprenawiru do amprenawiru odbywa się głównie w nabłonku przewodu pokarmowego.

Właściwości farmakokinetyczne amprenawiru po podaniu jednoczesnym preparatu Telzir z rytonawirem zostały ocenione u pacjentów zdrowych i u zakażonych HIV; nie stwierdzono istotnych różnic między obu grupami.

Obie postaci preparatu Telzir - tabletki i zawiesina, podawane na czczo, zapewniają równoważne wartości osoczowe AUC_{0-∞} amprenawiru, natomiast Telzir w postaci zawiesiny zapewnia o 14% wyższe C_{max} w porównaniu do postaci w tabletkach.

Wchłanianie

Po podaniu pojedynczej dawki fosamprenawiru, maksymalne stężenie amprenawiru w osoczu występuje około 2 godziny po podaniu. Wartość AUC fosamprenawiru wynosi zwykle mniej niż 1% wartości obserwowanej po podaniu amprenawiru. Bezwzględna biodostępność fosamprenawiru nie została u ludzi określona.

Po doustnym podaniu wielokrotnych równoważnych dawek fosamprenawiru i amprenawiru, obserwowano podobne wartości AUC; jednakże dla fosamprenawiru wartości C_{max} były około 30% niższe, a wartości C_{min} były około 28% wyższe.

Jednoczesne stosowanie rytonawiru z fosamprenawirem zwiększa AUC amprenawiru około dwukrotnie i $C_{\tau,ss}$ w osoczu około 4- do 6-krotnie w porównaniu do podawania samego fosamprenawiru.

Po doustnym podaniu wielokrotnych dawek fosamprenawiru 700 mg z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę, amprenawir był szybko wchłaniany ze średnią geometryczną (95% CI) stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym (C_{max}) wynoszącego 6,08 (5,38 - 6,86) $\mu\text{g/ml}$, występującą około 1,5 (0,75-5,0) godziny po podaniu (t_{max}). Stężenie minimalne amprenawiru w stanie stacjonarnym (C_{min}) wynosiło około 2,12 (1,77-2,54) $\mu\text{g/ml}$, a $AUC_{0-\tau}$ wynosiło 39,6 (34,5-45,3) $\text{h}\cdot\mu\text{g/ml}$.

Podawanie fosamprenawiru w postaci tabletek po spożyciu posiłku (standaryzowany posiłek wysokotłuszczowy: 967 kcal, 67 gramów tłuszczu, 33 gramy białka, 58 gramów węglowodanów) nie zmienia parametrów farmakokinetycznych amprenawiru w osoczu (C_{max} , t_{max} lub $AUC_{0-\infty}$) w porównaniu z podawaniem tej postaci na czczo. Telzir w postaci tabletek może być przyjmowany niezależnie od posiłków.

Jednoczesne podawanie amprenawiru z sokiem grejpfrutowym nie wiązało się z istotnymi klinicznie zmianami parametrów farmakokinetyki amprenawiru w osoczu.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji amprenawiru po podaniu preparatu Telzir wynosi około 430 l (6 l/kg w przeliczeniu na 70 kg masy ciała), co sugeruje, że duży udział w objętości dystrybucji ma swobodne przenikanie amprenawiru do tkanek otaczających układ krwionośny. Te wartości zmniejszają się o około 40% podczas podawania preparatu Telzir razem z rytonawirem, głównie z powodu wzrostu biodostępności amprenawiru.

W badaniach *in vitro* wiązanie amprenawiru z białkami wynosi w przybliżeniu 90%. Jest on związany z kwaśną glikoproteiną α -1 (AAG) i albuminą, ale ma większe powinowactwo do AAG. Stężenie AAG ulega obniżeniu podczas leczenia przeciwtretowirusowego. Te zmiany powodują obniżenie stężenia całkowitego substancji czynnych w osoczu, jednakże zawartość niezwiązanego amprenawiru, który jest cząstką aktywną, wydaje się nie zmieniać.

Przenikanie amprenawiru do płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) u ludzi jest nieznaczne. Amprenawir wydaje się przenikać do nasienia. Rzeczywiste stężenie w nasieniu jest niższe, niż stężenie amprenawiru w osoczu.

Metabolizm

Fosamprenawir po podaniu doustnym jest szybko i prawie całkowicie hydrolizowany do amprenawiru i nieorganicznych fosforanów, po wchłonięciu przez nabłonek przewodu pokarmowego. Amprenawir jest głównie metabolizowany w wątrobie i mniej niż w 1% wydalany w postaci niezmienionej z moczem. Główna droga metabolizmu odbywa się z udziałem enzymu cytochromu P4503A4. Metabolizm amprenawiru jest hamowany przez rytonawir poprzez hamowanie CYP3A4, w wyniku czego następuje zwiększenie stężenia amprenawiru w osoczu. Dodatkowo amprenawir jest także inhibitorem enzymu CYP 3A4, chociaż w mniejszym stopniu, niż rytonawir. Dlatego też leki, które są induktorami, inhibitorami i substratami CYP3A4 należy stosować z dużą ostrożnością podczas jednoczesnego podawania z preparatem Telzir i rytonawirem (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Wydalenie

Po podaniu preparatu Telzir okres półtrwania amprenawiru wynosi 7,7 godziny. Podczas

jednoczesnego podawania preparatu Telzir z rytonawirem okres półtrwania amprenawiru wzrasta do 15-23 godzin. Główna droga eliminacji amprenawiru prowadzi przez metabolizm wątrobowy i mniej niż 1% jest wydalany w postaci nie zmienionej z moczem i amprenawiru nie wykrywa się w kale. Po podaniu doustnym amprenawiru metabolity pochodzące z około 14% dawki wykrywa się w moczu i około 75% w kale.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci

W badaniu klinicznym oceniającym właściwości farmakokinetyczne fosamprenawiru u pacjentów pediatrycznych, osiem osób w wieku od 12 do 18 lat otrzymywało standardową dla dorosłych dawkę fosamprenawiru w postaci tabletek, wynoszącą 700 mg dwa razy na dobę (z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę). W porównaniu do historycznej populacji dorosłych otrzymujących dwa razy na dobę dawki 700 mg fosamprenawiru i 100 mg rytonawiru, u pacjentów w wieku od 12 do 18 lat zaobserwowano o 20 % niższe poziomy APV AUC(0-24), o 23 % niższe C_{max} , i o 20 % niższe wartości C_{min} w osoczu. U dzieci w wieku od 6 do 11 lat (n=9) otrzymujących dwa razy na dobę dawki 18 mg /kg m.c. fosamprenawiru i 3 mg/kg m.c. rytonawiru zaobserwowano o 26% wyższą wartość AUC(0-24) i podobne wartości C_{max} i C_{min} w porównaniu do historycznej populacji dorosłych otrzymujących dwa razy na dobę dawki 700 mg fosamprenawiru i 100 mg rytonawiru.

APV20002 to 48-tygodniowe, otwarte badanie Fazy II, poddające ocenie właściwości farmakokinetyczne, bezpieczeństwo, tolerancję i aktywność przeciwwirusową fosamprenawiru z rytonawirem lub bez rytonawiru u pacjentów pediatrycznych w wieku od 4 tygodni do <2 lat. W porównaniu do historycznej populacji dorosłych otrzymujących dwa razy na dobę dawki 700 mg fosamprenawiru i 100 mg rytonawiru, w podgrupie pięciu pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do <24 miesięcy otrzymujących dwa razy na dobę dawki 45 mg /kg m.c. fosamprenawiru i 7 mg/kg m.c. rytonawiru wykazano, że pomimo ok. 5-krotnego zwiększenia dawek fosamprenawiru i rytonawiru w mg/kg m.c., wartość AUC(0- τ) amprenawiru w osoczu była o ok. 48% mniejsza, C_{max} o 26% mniejsze, a wartość C_t o 29% mniejsza u tych pacjentów pediatrycznych. Niemożliwe jest podanie zaleceń dotyczących dawkowania u bardzo małych dzieci (poniżej 2 lat) i nie zaleca się podawania produktu Telzir z rytonawirem w tej populacji pacjentów (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Właściwości farmakokinetyczne fosamprenawiru w skojarzeniu z rytonawirem nie były badane u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Zaburzenie czynności nerek

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek nie zostali poddani specjalistycznym badaniom. Mniej niż 1% dawki terapeutycznej amprenawiru jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Klirens nerkowy rytonawiru jest również nieznaczny, dlatego też wpływ zaburzenia czynności nerek na wydalanie amprenawiru i rytonawiru powinien być minimalny.

Zaburzenie czynności wątroby

Fosamprenawir u ludzi jest przekształcany do amprenawiru. Główna droga eliminacji amprenawiru i rytonawiru odbywa się z udziałem metabolizmu wątrobowego.

Farmakokinetyka amprenawiru w osoczu była oceniana w 14-dniowym badaniu powtarzanych dawek u dorosłych zakażonych HIV-1 z lekkim, umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, otrzymujących fosamprenawir z rytonawirem w porównaniu do odpowiadających im pacjentów z prawidłową czynnością wątroby.

U pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (punktacja Child-Pugh: 5-6) dawkowanie fosamprenawiru 700 mg dwa razy na dobę wraz ze zmniejszoną częstością podawania rytonawiru

do 100 mg raz na dobę zapewniało nieco większe C_{max} amprenawiru w osoczu (17%), nieco większe AUC(0-12) amprenawiru w osoczu (22%), podobne wartości C_{12} całkowitego amprenawiru w osoczu i o około 117% większe wartości C_{12} niezwiązanego amprenawiru w osoczu w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby, otrzymujących dwa razy na dobę dawki 700 mg fosamprenawiru i 100 mg rytonawiru.

U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (punktacja Child-Pugh: 7-9), zmniejszona dawka fosamprenawiru do 450 mg dwa razy na dobę wraz ze zmniejszoną częstością podawania rytonawiru do 100 mg raz na dobę powodowały uzyskanie podobnych C_{max} i AUC(0-12) amprenawiru w osoczu, ale o około 35% mniejsze wartości całkowitego C_{12} amprenawiru w osoczu i o około 88% większe wartości C_{12} niezwiązanego amprenawiru w osoczu w porównaniu z wartościami uzyskanymi u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, otrzymujących dwa razy na dobę typowe dawki 700 mg fosamprenawiru i 100 mg rytonawiru.

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (punktacja Child-Pugh: 10-13) zmniejszona dawka fosamprenawiru do 300 mg dwa razy na dobę wraz ze zmniejszoną częstością podawania rytonawiru do 100 mg raz na dobę powodowały mniejsze o 19% wartości C_{max} amprenawiru w osoczu, o 23% mniejsze wartości AUC₍₀₋₁₂₎ i o 38% mniejsze wartości C_{12} , ale podobne wartości C_{12} niezwiązanego amprenawiru w osoczu w porównaniu z wartościami uzyskanymi u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, otrzymujących dwa razy na dobę typowe dawki fosamprenawiru 700 mg z rytonawirem 100 mg. Pomimo zmniejszenia częstości dawkowania rytonawiru, u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby występowały o 64% większe wartości C_{max} rytonawiru, o 40% większe wartości AUC₍₀₋₂₄₎ rytonawiru i o 38% większe wartości C_{12} rytonawiru niż uzyskane u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, otrzymujących dwa razy na dobę typowe dawki 700 mg fosamprenawiru i 100 mg rytonawiru.

Fosamprenawir z rytonawirem był w zasadzie dobrze tolerowany przez pacjentów z lekkim, umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, a te sposoby leczenia miały podobny profil działań niepożądanych i wyników laboratoryjnych do wcześniej uzyskanych w badaniach pacjentów zakażonych HIV-1 z prawidłową czynnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność była podobna do toksyczności amprenawiru i występowała, gdy osoczowy poziom narażenia na amprenawir był niższy niż występujący u ludzi po zastosowaniu fosamprenawiru w skojarzeniu z rytonawirem w zalecanych dawkach.

W badaniach toksyczności u dorosłych szczurów i psów, którym podawano wielokrotne dawki fosamprenawiru, występowały zaburzenia żołądkowo-jelitowe (ślinotok, wymioty, luźne i płynne stolce) i zmiany wątrobowe (przyrost masy wątroby, wzrost aktywności enzymów wątrobowych w surowicy i mikroskopowe zmiany, w tym martwica hepatocytów). W trakcie leczenia zwierząt młodych w porównaniu z dorosłymi toksyczność nie uległa nasileniu, jednakże dane nie wykazują bardziej stromej odpowiedzi na dawkę.

W badaniach toksycznego wpływu fosamprenawiru na rozrodczość, przeprowadzonych u szczurów, nie obserwowano wpływu na płodność samców, natomiast u samic obserwowano zmniejszenie masy macicy ciężarnej, liczby ciałek żółtych jajnika i liczby miejsc implantacji w macicy. U ciężarnych samic szczurów i królików nie obserwowano istotnego wpływu na rozwój zarodków i płodów. Jednakże liczba poronień była zwiększona. U królików poziom ekspozycji ogólnoustrojowej po podaniu wysokich dawek przekraczał tylko 0,3 razy ekspozycję występującą po maksymalnych dawkach stosowanych u ludzi, dlatego też wpływ toksyczny fosamprenawiru na rozwój nie został w pełni określony. U szczurów narażonych na działanie fosamprenawiru w okresie przed- i pourodzeniowym potomstwo wykazywało upośledzenie rozwoju fizycznego i czynnościowego i mniejszy wzrost. Przeżywalność potomstwa była mniejsza. Ponadto zmniejszoną liczbę miejsc implantacji na litr i wydłużenie okresu ciąży obserwowano u potomstwa rozmnażającego się po osiągnięciu dojrzałości.

Fosamprenawir nie wykazywał wpływu mutagennego ani genotoksycznego w testach standardowych badań *in vivo* i *in vitro*. W długoterminowych badaniach kancerogenności z użyciem fosamprenawiru u myszy i szczurów obserwowano zwiększenie występowania gruczolaków i raków wywodzących się z komórek wątrobowych u myszy, narażonych w stopniu odpowiadającym od 0,1 do 0,3 wartości narażenia występującego u ludzi otrzymujących 700 mg fosamprenawiru i 100 mg rytonawiru 2 razy na dobę, oraz wzrost gruczolaków wątroby i gruczolaków z pęcherzykowych komórek tarczycy u szczurów, narażonych w stopniu odpowiadającym od 0,3 do 0,6 wartości narażenia występującego u ludzi otrzymujących 700 mg fosamprenawiru i 100 mg rytonawiru 2 razy na dobę. Znaczenie dla ludzi obserwacji dotyczących komórek wątrobowych u gryzoni jest niejednoznaczne; jednakże nie ma dowodów z badań klinicznych oraz z zastosowania w leczeniu, świadczących o znaczeniu klinicznym tych obserwacji. Badania powtarzanych dawek fosamprenawiru u szczurów wywołały skutki zgodne z indukcją enzymów wątrobowych, co sprzyja powstawaniu nowotworów tarczycy u szczurów. Potencjał wywoływania guzów tarczycy jest uważany za specyficzny dla gatunku. Kliniczne znaczenie tych obserwacji jest nieznane. Wyłącznie u szczurów nasilenie hiperplazji komórek śródmiąższowych wystąpiło u samców, narażonych w stopniu odpowiadającym połowie wartości narażenia występującego u ludzi i zwiększenie gruczolakoraków endometrium w macicy samic, narażonych w stopniu odpowiadającym 1,1 wartości występującej u ludzi. Częstość występowania zmian w endometrium była nieznacznie większa niż u osobników kontrolnych, ale mieściła się w przedziale wartości początkowych dla samic szczurów. Znaczenie dla ludzi występowania tych gruczolakoraków endometrium nie jest jednoznaczne. Jednakże nie ma dowodów, zarówno z badań klinicznych, jak i z obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu, świadczących o znaczeniu klinicznym tych wyników.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Powidon K30
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka tabletki:

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Triacetyna
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Produkt leczniczy nie wymaga szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczonym przed dziećmi, zawierająca 60 tabletek.

6.6 Specjalne ostrzeżenia dotyczące usuwania pozostałości leku

Jakakolwiek pozostałość niez użyt ego preparatu powinna być zniszczona zgodnie z lokalnymi zasadami postępowania w takich przypadkach.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford TW8 9GS
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/282/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia: 12 lipca 2004

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Telzir 50 mg/ml zawiesina doustna

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każdy ml zawiesiny doustnej zawiera 50 mg fosamprenawiru w postaci fosamprenawiru wapniowego (co odpowiada około 43 mg amprenawiru).

Substancje pomocnicze:

Parahydroksybenzoesan metylu (E218) 1,5 mg/ml

Parahydroksybenzoesan propylu (E216) 0,2 mg/ml

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt. 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina doustna.

Zawiesina jest koloru białego lub prawie białego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Telzir w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru jest wskazany u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 lat) do skojarzonej terapii z innymi preparatami przeciwretrowirusowymi w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności typu 1 (HIV-1).

U dorosłych pacjentów, niezbyt intensywnie leczonych lekami przeciwretrowirusowymi Telzir w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru nie był tak skuteczny, jak lopinawir z rytonawirem. Nie przeprowadzono badań porównawczych obejmujących dzieci i młodzież.

U pacjentów uprzednio intensywnie leczonych stosowanie w skojarzeniu preparatu Telzir z małą dawką rytonawiru nie zostało dostatecznie przebadane.

W przypadku pacjentów leczonych uprzednio inhibitorami proteazy (PI), wyboru preparatu Telzir należy dokonywać na podstawie indywidualnych testów oporności i historii choroby pacjenta (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Telzir musi być podawany wyłącznie z małą dawką rytonawiru, który nasila właściwości farmakokinetyczne amprenawiru i w skojarzeniu z innymi preparatami przeciwretrowirusowymi. Przed zastosowaniem preparatu Telzir należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego rytonawiru.

Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu pacjentów zakażonych wirusem HIV.

Fosamprenawir jest prolekiem amprenawiru i nie może być stosowany jednocześnie z innymi preparatami zawierającymi amprenawir.

Każdemu pacjentowi należy zwrócić uwagę na konieczność starannego przestrzegania wszystkich zaleceń dotyczących dawkowania.

Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku przekroczenia podanych poniżej, zalecanych dawek produktu Telzir z rytonawirem (patrz punkt 4.4).

Zawiesinę Telzir podaje się doustnie.

Należy energicznie wstrząsać zawiesinę przez 20 sekund przed podaniem pierwszej dawki oraz przez 5 sekund przed podaniem każdej następnej dawki.

Telzir dostępny jest również w postaci tabletek powlekanych 700 mg.

Dorośli

Dorośli **powinni** przyjmować zawiesinę **bez posiłku** i na pusty żołądek. Należy zapoznać się z poniższą tabelą w celu uzyskania zaleceń dotyczących dawkowania u dorosłych.

Dzieci (w wieku od 6 lat)

Dzieciom **należy** podawać zawiesinę **wraz z posiłkiem**, aby poprawić akceptowanie smaku leku i przestrzegać dawkowania zgodnego z zaleceniami (patrz punkt 5.2).

Telzir w postaci zawiesiny doustnej zaleca się w celu najbardziej dokładnego dawkowania u dzieci w przeliczeniu na masę ciała.

Należy zapoznać się z poniższą tabelą w celu uzyskania zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci.

Niemożliwe jest podanie zaleceń dotyczących dawkowania dla dzieci o masie ciała poniżej 25 kg.

Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Telzir z rytonawirem nie jest zalecany u dzieci w wieku poniżej 6 lat z powodu niewystarczających danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych, bezpieczeństwa i odpowiedzi przeciwwirusowej (patrz punkt 5.2).

Zalecenia dawkowania dla preparatu Telzir z rytonawirem

Wiek	Masa ciała	Dawka preparatu Telzir (dwa razy na dobę)	Dawka rytonawiru (dwa razy na dobę)
Dorośli (≥18 lat)		Tabletki lub zawiesina doustna 700 mg (1 tabletka lub 14 ml zawiesiny) Zawiesinę doustną należy podawać bez posiłku	Kapsułki lub roztwór 100 mg
6-17 lat	≥39 kg	Tabletki lub zawiesina doustna 700 mg (1 tabletka lub 14 ml zawiesiny) Zawiesinę doustną należy podawać z posiłkiem	Kapsułki lub roztwór 100 mg
	33-38 kg	Zawiesina doustna 18 mg/kg mc. (0,36 ml/kg mc.); maksymalnie 700 mg lub 14 ml Zawiesinę doustną należy podawać z posiłkiem	Kapsułki lub roztwór 100 mg
	25-32 kg	Zawiesina doustna 18 mg/kg mc. (0,36 ml/kg mc.) Zawiesina doustna powinna być przyjmowana z posiłkiem	Roztwór 3 mg/kg mc.
	<25 kg	Brak zaleceń dotyczących dawkowania	
<6 lat		Nie jest zalecany	

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Farmakokinetyka fosamprenawiru nie została przebadana w tej populacji pacjentów (patrz punkt 5.2). Dlatego nie można przedstawić zaleceń dotyczących stosowania w tej grupie pacjentów.

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek nie ma konieczności dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenie czynności wątroby:

Zalecana dawka dla dorosłych z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (punktacja Child-Pugh: 5-6) wynosi 700 mg fosamprenawiru dwa razy na dobę i 100 mg rytonawiru **jeden raz** na dobę.

Zalecana dawka dla dorosłych z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (punktacja Child-Pugh: 7-9) wynosi 450 mg fosamprenawiru (9 ml zawiesiny doustnej Telzir) dwa razy na dobę i 100 mg rytonawiru **jeden raz** na dobę.

Dorośli z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (punktacja Child-Pugh: 10-15): należy zachować ostrożność podczas stosowania fosamprenawiru oraz stosować zmniejszone dawki 300 mg fosamprenawiru dwa razy na dobę z 100 mg rytonawiru jeden raz na dobę.

Nawet przy tym dostosowaniu dawek u dorosłych, niektórzy pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby mogą mieć większe lub mniejsze niż spodziewane stężenia fosamprenawiru

i (lub) rytonawiru w osoczu w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby, z powodu zwiększonej zmienności między pacjentami (patrz: punkt 5.2), toteż dokładne monitorowanie bezpieczeństwa i odpowiedzi wirusowej jest wymagane.

W tej grupie pacjentów zawiesina doustna powinna być przyjmowana **bez** posiłku i na pusty żołądek.

Nie jest możliwe przedstawienie zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci i u młodzieży z zaburzeniem czynności wątroby, ponieważ nie prowadzono żadnych badań w tych grupach wiekowych.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na fosamprenawir, amprenawir, lub rytonawir, lub na którąkolwiek inną substancję pomocniczą.

Telzir nie może być stosowany jednocześnie z preparatami mającymi wąski indeks terapeutyczny, będącymi substratami cytochromu P450 3A4 (CYP3A4), np. z amiodaronem, astemizolem, beprydylem, cyzaprydem, dihydroergotaminą, ergotaminą, pimozydem, chinidyną, terfenadyną, doustnie podawanym midazolamem (ostrzeżenia dotyczące parenteralnego podawania midazolu, patrz punkt 4.5), doustnie podawanym triazolamem.

Telzir z rytonawirem nie może być stosowany jednocześnie z preparatami o wąskim indeksie terapeutycznym, których metabolizm w znacznym stopniu zależy od CYP2D6, np. z flekainidem i propafenonem (patrz punkt 4.5).

Przeciwwskazane jest stosowanie ryfampicyny razem z preparatem Telzir, podawanym jednocześnie z małą dawką rytonawiru (patrz punkt 4.5).

Preparatów ziołowych zawierających dziurawiec (*Hypericum perforatum*) nie można stosować podczas jednoczesnego przyjmowania preparatu Telzir, z powodu ryzyka obniżenia stężenia amprenawiru w surowicy i osłabienia działania klinicznego amprenawiru (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjentów należy poinformować, że preparat Telzir, podobnie jak inne leki przeciwretrowirusowe nie leczy zakażenia HIV i mogą w dalszym ciągu rozwijać się u nich zakażenia oportunistyczne, oraz inne powikłania zakażenia HIV. Obecnie stosowane metody leczenia przeciwretrowirusowego, w tym także leczenie preparatem Telzir, nie zapobiegają przeniesieniu HIV poprzez kontakty seksualne i zakażoną krew. Należy więc nadal zachowywać odpowiednie środki ostrożności w tym zakresie.

Fosamprenawir zawiera domieszki sulfonamidów. Potencjalna krzyżowa nadwrażliwość między preparatami z grupy sulfonamidów a fosamprenawirem nie jest znana. W badaniach pilotażowych preparatu Telzir u pacjentów otrzymujących fosamprenawir z rytonawirem nie było dowodów na zwiększone ryzyko występowania wysypek u pacjentów z alergią na sulfonamidy w wywiadzie w porównaniu z pacjentami nie mającymi alergii na sulfonamidy. Jednakże Telzir należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na sulfonamidy.

Telzir zawiesina doustna zawiera propylu parahydroksybenzoesan i metylu parahydroksybenzoesan. Te składniki mogą powodować reakcję alergiczną u niektórych pacjentów. Reakcja taka może być opóźniona.

Jednoczesne stosowanie preparatu Telzir 700 mg dwa razy na dobę z rytonawirem w dawce większej niż 100 mg dwa razy na dobę nie zostało przebadane klinicznie. Stosowanie wyższych dawek rytonawiru może zmieniać profil bezpieczeństwa tego skojarzenia, dlatego też nie jest ono zalecane.

Choroby wątroby

Telzir z rytonawirem należy stosować z ostrożnością i w zmniejszonych dawkach u dorosłych

z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, poddawanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu, występuje zwiększone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się zgonem niepożądanych reakcji ze strony wątroby. Jeżeli jednocześnie stosowane są leki przeciwwirusowe w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego preparatu.

U pacjentów mających uprzednio zaburzenia czynności wątroby, w tym przewlekłe aktywne zapalenie wątroby, częściej występują nieprawidłowości w testach czynności wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego i należy je kontrolować według przyjętych standardów. Jeżeli są dowody nasilenia choroby wątroby u tych pacjentów, należy koniecznie rozważyć przerwanie bądź zakończenie leczenia.

Produkty lecznicze - interakcje

Stosowanie preparatu Telzir jednocześnie z halofantryną i lidokainą (ogólnoustrojowo) nie jest zalecane.

Stosowanie preparatu Telzir jednocześnie z inhibitorami PDE5 (np. syldenafilem, wardenafil) nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie preparatu Telzir i lowastatyny lub symwastatyny nie jest zalecane z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia miopatii, w tym rozpadu włókien mięśniówki poprzecznie prążkowanej.

Zaleca się zmniejszenie dawki ryfabutyny o co najmniej 75% podczas jednoczesnego podawania z preparatem Telzir i rytonawirem. Może być niezbędne dalsze zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.5).

W przypadku skojarzonego stosowania fosamprenawiru, rytonawiru i doustnych środków antykoncepcyjnych może być zwiększone ryzyko wzrostu aktywności aminotransferaz wątrobowych oraz zmian stężenia hormonów w osoczu. Dlatego też u kobiet w wieku rozrodczym zaleca się wówczas stosowanie alternatywnych niehormonalnych metod antykoncepcji (patrz punkt 4.5). Brak dostępnych danych dotyczących skojarzonego stosowania fosamprenawiru, rytonawiru oraz estrogenów i (lub) progestagenów podawanych w hormonalnej terapii zastępczej. Skuteczność i bezpieczeństwo takiej terapii wraz fosamprenawirem i rytonawirem nie zostało określone.

Leki przeciwdrgawkowe (karbamazepina, fenobarbital) należy stosować z ostrożnością. Telzir może być mniej skuteczny z powodu obniżenia stężenia amprenawiru w surowicy krwi pacjentów przyjmujących te produkty lecznicze (patrz punkt 4.5).

Zaleca się kontrolowanie stężeń terapeutycznych produktów leczniczych z grupy immunosupresantów (cyklosporyna, takrolimus, rapamycyna) podczas jednoczesnego podawania z preparatem Telzir (patrz punkt 4.5).

Zaleca się kontrolowanie stężeń terapeutycznych trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych (np. dezypraminy, nortryptyliny) podczas jednoczesnego podawania z preparatem Telzir (patrz punkt 4.5).

Podczas jednoczesnego podawania warfaryny lub innych doustnych leków przeciwzakrzepowych z preparatem Telzir ponownie należy zwrócić uwagę na kontrolę wskaźnika INR (ang. International Normalised Ratio) (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania preparatu Telzir z rytonawirem i flutykazonem, lub innymi glikokortykosteroidami, które są metabolizowane przez izoenzym CYP3A4, o ile spodziewane korzyści z leczenia nie przewyższają potencjalnego ryzyka ogólnego działania kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy (patrz punkt 4.5).

Wysypki, reakcje skórne

Większość pacjentów z wysypką o niewielkim lub średnim nasileniu może kontynuować przyjmowanie preparatu Telzir. Odpowiednie preparaty przeciwhistaminowe (np. chlorowodorek cetyryzyny) mogą zmniejszać świąd i przyspieszać ustępowanie wysypki. Ciężkie i zagrażające życiu reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona, były stwierdzane u mniej niż 1% pacjentów biorących udział w programie badań klinicznych. Podawanie preparatu Telzir należy bezwzględnie przerwać w przypadku wystąpienia ciężkiej wysypki lub gdy z wysypką o umiarkowanym nasileniu występują objawy ogólnoustrojowe lub objawy ze strony błon śluzowych (patrz punkt 4.8).

Pacjenci z hemofilią

Donoszono o nasileniu się krwawień, w tym spontanicznych krwawiaków skóry i krwawień dostawowych u pacjentów z hemofilią typu A i B leczonych inhibitorami proteazy (PI). U niektórych pacjentów konieczne było podawanie czynnika VIII. U więcej niż połowy stwierdzonych przypadków, leczenie inhibitorami proteazy kontynuowano lub wznowiono leczenie, jeśli uprzednio było ono przerwane. Związek przyczynowy został potwierdzony, chociaż mechanizm działania nie został wyjaśniony. Dlatego też pacjentów z hemofilią należy poinformować o możliwości nasilenia się krwawień.

Hiperglikemia

Podczas stosowania leków przeciwretrowirusowych, w tym inhibitorów proteazy, obserwowano wystąpienie cukrzycy, hiperglikemii lub nasilenie istniejącej cukrzycy. W niektórych przypadkach hiperglikemia była ciężka i czasami związana z kwasicą ketonową. U wielu pacjentów z tej grupy występowały również inne choroby, a niektóre z nich wymagały leczenia preparatami, które mogą powodować rozwój cukrzycy i hiperglikemii. Stężenie glukozy we krwi należy oznaczać przed rozpoczęciem oraz regularnie w czasie leczenia produktem Telzir.

Lipodystrofia

Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe u pacjentów zakażonych wirusem HIV jest związane ze zmianą rozmieszczenia tkanki tłuszczowej (lipodystrofia). Odległe następstwa tych zmian nie są obecnie znane. Wiedza o ich mechanizmach jest niekompletna. Związek między stłuszczeniem narządowym a inhibitorami proteazy (PI) i między nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI) a lipoatrofią jest hipotetyczny. Zwiększone ryzyko lipodystrofii jest związane z czynnikami osobniczymi, takimi jak podeszły wiek, i z czynnikami związanymi z lekami, takimi jak długość prowadzonego leczenia przeciwretrowirusowego i związanymi z nim zaburzeniami metabolicznymi. Badanie kliniczne powinno także obejmować ocenę fizykalnych objawów zmian rozmieszczenia tkanki tłuszczowej.

Zwiększenie stężenia lipidów

Leczenie fosamprenawirem powodowało zwiększenie stężenia trójglicerydów i cholesterolu. Stężenie trójglicerydów i cholesterolu należy oznaczać przed rozpoczęciem oraz regularnie w czasie leczenia produktem Telzir (patrz punkt 4.8). Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć we właściwy sposób.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART, ang. combination antiretroviral therapy) wystąpić może reakcja zapalna na nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe

zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Martwica kości

Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Kiedy fosamprenawir i rytonawir są podawane jednocześnie, może dominować profil metabolicznych interakcji rytonawiru, ponieważ rytonawir jest znacznie silniejszym inhibitorem CYP3A4. Należy zapoznać się z pełną informacją o leku dotyczącą rytonawiru przed zastosowaniem preparatu Telzir z rytonawirem. Rytonawir jest również inhibitorem CYP2A6 i indukuje CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 i transferazę glukuronozylową.

Ponadto, zarówno amprenawir jak i aktywne metabolity fosamprenawiru i rytonawir są metabolizowane głównie w wątrobie z udziałem CYP 3A4. Dlatego też leki, które są metabolizowane w ten sam sposób lub modyfikują aktywność CYP3A4, mogą zmieniać farmakokinetykę amprenawiru. Podobnie amprenawir i rytonawir mogą wpływać na farmakokinetykę innych leków, metabolizowanych w tym samym szlaku metabolicznym.

Badania interakcji były wykonywane tylko z udziałem dorosłych.

O ile nie podano inaczej, niżej przedstawione badania przeprowadzono z zastosowaniem zalecanego dawkowania fosamprenawiru z rytonawirem (tj. 700 mg i 100 mg dwa razy na dobę) i interakcje oceniano w warunkach stanu stacjonarnego po podawaniu leków przez okres od 10 do 21 dni.

Leki wg grupy terapeutycznej	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące podawania skojarzonego
PRODUKTY LECZNICZE PRZECIWRETROWIRUSOWE <i>Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy:</i>		
Efawirenz 600 mg raz na dobę	Nie zaobserwowano klinicznie znaczących interakcji.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Newirapina 200 mg dwa razy na dobę	Nie zaobserwowano klinicznie znaczących interakcji.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Etrawiryna (Badanie z udziałem 8 pacjentów)	renawir AUC ↑ 69% renawir C _{min} ↑ 77% renawir C _{max} ↑ 62% iryna AUC ↔ ^a iryna C _{min} ↔ ^a iryna C _{max} ↔ ^a ^a Porównanie oparte na historycznych danych kontrolnych.	Może być konieczne zmniejszenie dawki leku Telzir (stosując zawiesinę doustną)
<i>Nukleozydowe i nukletydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy:</i>		
Abakawir Lamiwudyna Zydowudyna Badania przeprowadzone z amprenawirem Brak badań dotyczących interakcji FPV z RTV	Nie oczekuje się klinicznie znaczących interakcji.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Didanozyna tabletki do żucia Brak badań dotyczących interakcji.	Nie oczekuje się klinicznie znaczących interakcji.	Nie jest konieczne rozdzielanie ani modyfikacja dawki (patrz leki zobojętniające sok żołądkowy).
Didanozyna kapsułki odporne na działanie soku żołądkowego Brak badań dotyczących interakcji.	Nie oczekuje się klinicznie znaczących interakcji.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Tenofowir 300 mg raz na dobę	Nie zaobserwowano klinicznie znaczących interakcji.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

<i>Inhibitory proteazy:</i> Zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia, a ogół nie zaleca się terapii dwoma inhibitorami proteazy.		
Lopinawir z rytonawirem 400 mg i 100 mg dwa razy na dobę Lopinawir z rytonawirem 533 mg i 133 mg dwa razy na dobę	Lopinawir: C _{max} ↑ 30% Lopinawir: AUC ↑ 37% Lopinawir: C _{min} ↑ 52% Amprenawir: C _{max} ↓ 58% Amprenawir: AUC ↓ 63% Amprenawir: C _{min} ↓ 65% Lopinawir: C _{max} ↔* Lopinawir: AUC ↔* Lopinawir: C _{min} ↔* * w porównaniu do lopinawir z rytonawirem 400 mg i 100 mg dwa razy na dobę Amprenawir: C _{max} ↓ 13%*	Skojarzone stosowanie nie jest zalecane.

(Telzir 1400 mg dwa razy na dobę)	Amprenawir: AUC ↓ 26%* Amprenawir: C _{min} ↓ 42%* w porównaniu z fosamprenawirem z rytonawirem 700 mg i 100 mg dwa razy na dobę (mieszane pobudzenie i hamowanie CYP3A4, pobudzenie glikoproteiny P)	
Indynawir Sakwinawir Nelfinawir Brak badań dotyczących interakcji.		Nie jest możliwe wskazanie zaleceń dotyczących dawkowania.
Atazanawir 300 mg raz na dobę	Atazanawir: C _{max} ↓ 24%* Atazanawir: AUC ↓ 22%* Atazanawir: C _{min} ↔* *w porównaniu z atazanawirem z rytonawirem 300 mg i 100 mg raz na dobę Amprenawir: C _{max} ↔ Amprenawir: AUC ↔ Amprenawir: C _{min} ↔	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

LEKI PRZECIWARYTMICZNE

Amiodaron Beprydyl Chinidyna Flekainid Propafenon	Amiodaron: spodziewany ↑ Beprydyl: spodziewany ↑ Chinidyna: spodziewany ↑ (Hamowanie CYP3A4 przez FPV z RTV) Flekainid: spodziewany ↑ Propafenon: spodziewany ↑ (Hamowanie CYP2D6 przez RTV)	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Możliwość wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych, takich jak zaburzenia rytmu serca.
--	--	---

POCHODNE ERGOTAMINY

Dihydroergotamina Ergotamina Ergonowina Metyloergonowina	Dihydroergotamina: spodziewany ↑ Ergonowina: spodziewany ↑ Ergotamina: spodziewany ↑ Metyloergonowina: spodziewany ↑ (Hamowanie CYP3A4 przez FPV z RTV)	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Możliwość wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych, jak ostre działanie toksyczne ergotaminy, charakteryzujące się skurczem naczyń obwodowych i niedokrwieniem kończyn i innych tkanek.
---	--	---

LEKI DZIAŁAJĄCE NA MOTORYKĘ PRZEWODU POKARMOWEGO		
Cyzapryd	Cyzapryd: spodziewany ↑ (Hamowanie CYP3A4 przez FPV z RTV)	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Możliwość wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych, takich jak zaburzenia rytmu serca.

LEKI PRZECIWHISTAMINOWE (ANTAGONIŚCI RECEPTORA HISTAMINOWEGO H1)		
Astemizol Terfenadyna	Astemizol: spodziewany ↑ Terfenadyna: spodziewany ↑ (Hamowanie CYP3A4 przez FPV z RTV)	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Możliwość wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych, takich jak zaburzenia rytmu serca.

LEKI NEUROLEPTYCZNE		
Pimozyd	Pimozyd: spodziewany ↑ (Hamowanie CYP3A4 przez FPV z RTV)	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Możliwość wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych, takich jak zaburzenia rytmu serca.

ZAKAŻENIA		
<i>Leki przeciwbakteryjne:</i>		
Klarytromycyna Badania przeprowadzone z amprenawirem Brak badań dotyczących interakcji leku z FPV z RTV.	Klarytromycyna: spodziewany umiarkowany ↑ (Hamowanie CYP3A4)	Stosować ostrożnie.
Erytromycyna Brak badań dotyczących interakcji między lekami.	Erytromycyna: spodziewany ↑ (Hamowanie CYP3A4 przez FPV z RTV)	Stosować ostrożnie.

<i>Leki przeciwprątkowe:</i>		
Ryfabutyna 150 mg co drugi dzień	Ryfabutyna: C_{max} ↓ 14%* Ryfabutyna: $AUC_{(0-48)}$ ↔* 25-O-deacetyloryfabutyna: C_{max} 6-krotny ↑* 25-O-deacetyloryfabutyna: $AUC_{(0-48)}$ 11-krotny ↑* *w porównaniu z ryfabutyną 300 mg raz na dobę	Zwiększenie 25-O- deacetyloryfabutyny (aktywny metabolit) może prowadzić do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych dotyczących ryfabutyny, zwłaszcza zapalenia błony naczyniowej. Zalecane jest zmniejszenie o 75% standardowej dawki ryfabutyny

	Narażenie na amprenawir nie zmieniło się w porównaniu z danymi historycznymi. (Mieszane pobudzenie i hamowanie CYP3A4)	(np. do 150 mg co drugi dzień). Może być konieczne dalsze zmniejszenie dawki. (patrz punkt 4.4).
Ryfampicyna 600 mg raz na dobę (Amprenawir bez rytonawiru) Brak badań dotyczących interakcji leku z FPV z RTV.	Amprenawir: AUC ↓ 82% Spodziewany znaczący ↓ APV (Pobudzenie CYP3A4 przez ryfampicynę)	Przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Zmniejszenie AUC amprenawiru może prowadzić do niepowodzenia wirusologicznego i rozwoju oporności. Podczas prób uniknięcia występowania zmniejszonego narażenia, poprzez zwiększenie dawki innych inhibitorów proteazy podawanych w skojarzeniu z rytonawirem, spowodowała występowanie częstych działań niepożądanych ze strony wątroby.

Leki przeciwgrzybicze:

Ketokonazol 200 mg raz na dobę przez 4 dni Itrakonazol Brak badań dotyczących interakcji.	Ketokonazol: C_{max} ↑ 25% Ketokonazol: AUC 2,69-krotny ↑ Amprenawir: C_{max} ↔ Amprenawir: AUC ↔ Amprenawir: C_{min} ↔ Itraconazole: spodziewany ↑ (Hamowanie CYP3A4 przez FPV i RTV)	Podawanie ketokonazolu lub itraconazolu w dużych dawkach (>200 mg na dobę) nie jest zalecane.
--	--	---

LEKI ZOBOJĘTNIAJĄCE SOK ŻOŁĄDKOWY, ANTAGONIŚCI RECEPTORA HISTAMINOWEGO H₂ I INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ

Pojedyncza dawka 30 ml zawiesiny zobojętniającej (odpowiednik 3,6 g wodorotlenku glinu i 1,8 g wodorotlenku magnezu) (Telzir 1400 mg pojedyncza dawka) Ranitydyna 300 mg pojedyncza dawka (Telzir 1400 mg pojedyncza dawka)	Amprenawir: C_{max} ↓ 35% Amprenawir: AUC ↓ 18% Amprenawir: C_{min} (C_{12h}) ↔ Amprenawir: C_{max} ↓ 51% Amprenawir: AUC ↓ 30% Amprenawir: C_{min} (C_{12h}) ↔	Nie jest konieczna modyfikacja dawki, gdy jednocześnie są podawane środki zobojętniające, inhibitory pompy protonowej lub antagoniści receptora histaminowego H ₂ .
---	--	--

Esomeprazol 20 mg raz na dobę	Amprenawir: $C_{\max} \leftrightarrow$ Amprenawir: AUC $\leftrightarrow$ Amprenawir: $C_{\min}$ (C_{12h}) $\leftrightarrow$ (Zwiększenie pH soku żołądkowego)	
---	--	--

LEKI PRZECIWDRGAWKOWE

Fenytoina 300 mg raz na dobę	Fenytoina: $C_{\max} \downarrow 20\%$ Fenytoina: AUC $\downarrow 22\%$ Fenytoina: $C_{\min} \downarrow 29\%$ (Umiarkowane pobudzenie przez FPV i RTV) Amprenawir: $C_{\max} \leftrightarrow$ Amprenawir: AUC $\uparrow 20\%$ Amprenawir: $C_{\min} \uparrow 19\%$	Zalecane jest monitorowanie stężenia fenytoiny w osoczu i odpowiednie zwiększenie dawek fenytoiny.
Fenobarbital Karbamazepina Brak badań dotyczących interakcji.	Amprenawir: spodziewany $\downarrow$ (Umiarkowane pobudzenie CYP3A4)	Stosować ostrożnie (patrz punkt 4.4).

Lidokaina (podawana ogólnoustrojowo) Brak badań dotyczących interakcji.	Lidokaina: spodziewany $\uparrow$ (Hamowanie CYP3A4 przez FPV i RTV)	Jednoczesne ich stosowanie nie jest zalecane. Może powodować ciężkie reakcje niepożądane (patrz punkt 4.4).
Halofantryna Brak badań dotyczących interakcji.	Halofantryna: spodziewany $\uparrow$ (Hamowanie CYP3A4 przez FPV i RTV)	Jednoczesne ich stosowanie nie jest zalecane. Może powodować (ciężkie reakcje niepożądane (patrz punkt 4.4).

LEKI STOSOWANE W ZABURZENIACH EREKCJI (INHIBITORY PDE5)

Sildenafil Wardenafil Brak badań dotyczących interakcji.	Inhibitory PDE5: spodziewany $\uparrow$ (Hamowanie CYP3A4 przez FPV i RTV)	Jednoczesne ich stosowanie nie jest zalecane. Może powodować zwiększenie stężenia inhibitorów PDE5 i związane z tym reakcje niepożądane, w tym hipotensja, zaburzenia widzenia, priapizm. (patrz punkt 4.4).
--	--	--

STEROIDY PODAWANIE WZIEWNIE LUB DONOSOWO

Propionian flutykazonu 50 μg donosowo 4 razy na dobę)	Propionian flutykazonu: $\uparrow$	Jednoczesne ich stosowanie nie jest zalecane, chyba że spodziewane
--	------------------------------------	--

przez 7 dni (Rytonawir 100 mg kapsułki dwa razy na dobę przez 7 dni)	Stężenia endogennego kortyzolu: ↓86 %. Wpływ dużego ogólnego narażenia na flutykazonu na stężenia rytonawiru w osoczu nie jest znany. Bardziej nasilonych działań można oczekiwać, kiedy propionian flutykazonu stosuje się w postaci wziewnej. (Hamowanie CYP3A4 przez FPV i RTV)	korzyści leczenia przewyższają ryzyko ogólnego działania kortykosteroidów (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć zmniejszenie dawki glikokortykosteroidów i dokładnie kontrolować w czasie leczenia występowanie ich działań miejscowych i ogólnych lub zmienić glikokortykosteroid na taki, który nie jest substratem CYP3A4 (np. beklometazon). W przypadku odstawiania glikokortykosteroidów może być konieczne stopniowe zmniejszanie dawki przez dłuższy okres czasu (patrz punkt 4.4).
---	--	---

PREPARATY ZIOŁOWE

Ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>)	Amprenawir spodziewany ↓ (Pobudzenie CYP3A4 przez ziele dziurawca)	Preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca nie należy stosować razem z preparatem Telzir (patrz punkt 4.3). Jeżeli pacjent przyjmuje już ziele dziurawca, należy oznaczyć stężenie amprenawiru, rytonawiru i HIV RNA i wstrzymać podawanie ziela dziurawca. Stężenie amprenawiru i rytonawiru może wzrosnąć po zaprzestaniu podawania ziela dziurawca. Działanie indukujące może utrzymywać się przez okres co najmniej 2 tygodni po zaprzestaniu stosowania ziela dziurawca.
--	--	--

INHIBITORY REDUKTAZY HMG-COA

Lowastatyna Symwastatyna Brak badań dotyczących interakcji.	Lowastatyna: spodziewany ↑ Symwastatyna: spodziewany ↑ (Hamowanie CYP3A4 przez FPV i RTV)	Jednoczesne ich stosowanie nie jest zalecane. Zwiększenie stężeń inhibitorów reduktazy HMG-CoA może powodować miopatię, w tym rozpad włókien mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza). Zaleca się stosowanie prawastatyny i fluwastatyny, ponieważ ich metabolizm nie zależy od CYP3A4 i nie oczekuje się interakcji z inhibitorami proteazy (patrz punkt 4.4).
---	--	---

Atorwastatyna 10 mg raz na dobę przez 4 dni	Atorwastatyna: C _{max} ↑ 184% Atorvastatin: AUC ↑ 153% Atorvastatin: C _{min} ↑ 73% Amprenawir: C _{max} ↔ Amprenawir: AUC ↔ Amprenawir: C _{min} ↔ (Hamowanie CYP3A4 przez FPV i RTV)	Należy stosować dawki atorwastatyny nie większe niż 20 mg/dobę i uważnie obserwować, czy nie wystąpią objawy toksyczności atorwastatyny.
---	--	--

LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Cyklosporyna Rapamycyna Takrolimus Brak badań dotyczących interakcji.	Cyklosporyna: spodziewany ↑ Rapamycyna: spodziewany ↑ Takrolimus: spodziewany ↑ (Hamowanie CYP3A4 przez FPV i RTV)	Częsta kontrola stężeń terapeutycznych leków immunosupresyjnych jest zalecana do czasu osiągnięcia ich stabilizacji (patrz punkt 4.4).

BENZODIAZEPINY		
Midazolam Brak badań dotyczących interakcji.	Midazolam: spodziewany ↑ (3-4 krotny w przypadku parenteralnego podawania midazolamu) Na podstawie danych dotyczących innych inhibitorów proteazy należy się spodziewać znacznie większych osoczowych stężeń midazolamu podczas doustnego podawania midazolamu. (Hamowanie CYP3A4 przez FPV i RTV)	Nie należy podawać Telziru z rytonawirem w skojarzeniu z podawanym doustnie midazolamem (patrz punkt 4.3), podczas gdy należy zachować ostrożność podając Telzir z rytonawirem w skojarzeniu z midazolamem podawanym pozajelitowo. Jeśli Telzir z rytonawirem stosowany jest w skojarzeniu z podawanym pozajelitowo midazolamem, powinno się to odbywać na oddziale intensywnej opieki medycznej lub w podobnych warunkach, gdzie zapewnione jest ścisła obserwacja stanu klinicznego i zastosowanie odpowiedniego postępowania medycznego w razie zahamowania oddychania i (lub) przedłużającej się sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, szczególnie jeśli podawana jest więcej niż jedna dawka midazolamu.

TRÓJCZYKLIKOWE LEKI PRZECIWDOPRESYJNE		
Dezypiramina Nortryptylina Brak badań dotyczących interakcji.	Trójcykliczne leki przeciwdopresyjne: spodziewany ↑ (Lekkie hamowanie CYP2D6 przez RTV)	Zalecana jest uważna obserwacja działań terapeutycznych i niepożądanych trójcyklicznych leków przeciwdopresyjnych (patrz punkt 4.4).

OPIOIDY		
Metadon ≤200 mg raz na dobę	(R-) metadon: C _{max} ↓ 21% (R-) metadon: AUC ↓ 18% (Pobudzenie CYP przez FPV i RTV)	Nie oczekujecie, aby zmniejszenie stężenia (R-) metadonu (aktywnego enancjomeru) było klinicznie znaczące. Jednakże pacjentów należy uważnie obserwować, czy nie wystąpią u nich objawy zespołu odstawienia.

DOUSTNE LEKI PRZECIWWZAKRZEPOWE		
Warfaryna Inne leki przeciwwzkrzepowe Brak badań dotyczących interakcji.	Możliwy ↓ lub ↑ działania przeciwwzkrzepowego. [Mieszane pobudzenie i (lub) hamowanie CYP2C9 przez RTV]	Zalecana jest szczególna kontrola wskaźnika INR (patrz punkt 4.4).

DOUSTNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE		
Etynyloestradiol 0,035 mg i noretysteron 0,5 mg raz na dobę	Etynyloestradiol: C _{max} ↓ 28% Etynyloestradiol: AUC ↓ 37% Noretysteron: C _{max} ↓ 38% Noretysteron: AUC ↓ 34% Noretysteron: C _{min} ↓ 26% (Pobudzenie CYP3A4 przez FPV i RTV) Amprenawir: C _{max} ↔* Amprenawir: AUC ↔* Amprenawir: C _{min} ↔* * w porównaniu z danymi historycznymi Rytonawir: C _{max} ↑ 63%* Rytonawir: AUC ↑ 45%* * w porównaniu z danymi historycznymi U niektórych osób wystąpiło	U kobiet w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie alternatywnych niehormonalnych metod antykoncepcji (patrz punkt 4.4).

	klini­cznie znamienne zwiększe­nie aktywności amino­transferaz wątrobowych.	
--	---	--

WYBIÓRCZE INHIBITORY WYCHWYTU ZWROTNEGO SEROTONINY (SSRIS)		
Paroksetyna 20 mg raz na dobę	Paroksetyna: C_{max} ↓ 51% Paroksetyna: AUC ↓ 55% Amprenawir: C_{max} ↔* Amprenawir: AUC ↔* Amprenawir: C_{min} ↔* * w porównaniu z danymi historycznymi Mechanizm tej interakcji pozostaje nieznany.	Zalecane jest dostosowanie dawki paroksetyny na podstawie klinicznej oceny odpowiedzi na lek przeciwdepresyjny. Należy monitorować odpowiedź na lek przeciwdepresyjny u pacjentów, otrzymujących ustaloną dawkę paroksetyny, rozpoczynających leczenie preparatem Telzir i rytonawirem.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Nie ma doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania fosamprenawiru u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach ogólnoustrojowe narażenie osoczowe (AUC) na amprenawir, mniejsze niż ekspozycja terapeutyczna u pacjentów leczonych preparatem Telzir, powodowało występowanie toksyczności w niektórych przypadkach (patrz punkt 5.3). Wobec mniejszego narażenia w badaniach wpływu toksycznego na rozrodczość u zwierząt, potencjalny wpływ toksycznego działania preparatu Telzir nie został w pełni określony.

Preparat Telzir podczas ciąży należy stosować wyłącznie wówczas, gdy w opinii lekarza oczekiwana korzyść przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.

Laktacja

Pochodne amprenawiru wykryto w mleku samic szczurów, nie wiadomo jednak czy amprenawir jest wydzielany z mlekiem u ludzi. Młode szczury narażone w okresie przed- i pourodzeniowym na działanie amprenawiru i fosamprenawiru miały objawy toksyczności (patrz punkt 5.3).

Dlatego też zalecane jest, aby matki leczone preparatem Telzir nie karmiły dzieci piersią. Dodatkowo zaleca się, aby matki zakażone HIV bezwzględnie nie karmiły piersią dzieci w celu uniknięcia przeniesienia HIV.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie wykonano badań oceniających wpływ preparatu Telzir w skojarzeniu z rytonawirem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Profil reakcji niepożądanych preparatu Telzir należy brać pod uwagę podczas oceny zdolności pacjentów do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Należy zauważyć, że Telzir zawiesina doustna nie był badany klinicznie u dorosłych i profil reakcji

niepożądanych wymienionych w tym punkcie bazuje na doświadczeniach klinicznych z tabletkami Telzir u dorosłych.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil działań niepożądanych był podobny w każdym z poszczególnych badań przeprowadzonych z udziałem dorosłych pacjentów: nieleczonych przeciwtretowirusowo (badania APV3002, ESS100732) i leczonych uprzednio inhibitorami proteazy (dawki dwa razy na dobę, badanie APV30003). Jest to oparte na danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania pochodzących od 864 pacjentów narażonych na fosamprenawir z rytonawirem w tych trzech badaniach.

Najczęściej (u >5% dorosłych pacjentów) zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze skojarzonym podawaniem fosamprenawiru z rytonawirem były reakcje ze strony przewodu pokarmowego (nudności, biegunka, ból brzucha, wymioty) i ból głowy. Większość działań niepożądanych związanych ze skojarzonym leczeniem fosamprenawirem z rytonawirem, miało nasilenie lekkie do umiarkowanego, występowały one na początku stosowania leku i rzadko powodowały ograniczenie leczenia. Opisywano także cięższe działania niepożądane, takie jak ciężkie wysypki skórne i zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (patrz akapit opisujący wybrane reakcje niepożądane).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane są wymienione według klasyfikacji układów narządowych MedDRA i bezwzględnej częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), lub częstość nie znana.

Kategorie częstości występowania poniższych reakcji są oparte na danych uzyskanych z badań klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu.

Większość działań niepożądanych wymienionych poniżej notowano podczas trzech dużych badań klinicznych prowadzonych u dorosłych, gdzie zdarzenia niepożądane miały przynajmniej umiarkowane nasilenie (stopień 2. lub wyższy), występowały u przynajmniej 1% pacjentów i były zgłaszane przez badaczy biorących udział w badaniach klinicznych produktów leczniczych jako związane z badanymi lekami.

Układ narządów	Zdarzenia niepożądane	Częstość
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Bóle i zawroty głowy, parestezje w obrębie jamy ustnej	Często
<i>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</i>	Biegunka Luźne stolce, nudności, wymioty, bóle brzucha	Bardzo często Często
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Zespół Stevensa-Johnsona Obrzęk naczynioruchowy Wysypka (patrz tekst poniżej "wysypka, reakcje skórne")	Rzadko Niezbyt często Często
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Zmęczenie	Często
<i>Badania diagnostyczne</i>	Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi Zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Bardzo często Często Często Często

	Zwiększenie aktywności lipazy	Często
--	-------------------------------	--------

Opis wybranych działań niepożądanych

Wysypka, reakcje skórne: rumieniowe lub plamkowo-grudkowe wykwity skórne, ze świądem lub bez, mogą wystąpić podczas leczenia. Wysypka zwykle ustępuje samoistnie bez konieczności przerwania leczenia fosamprenawirem z rytonawirem.

Przypadki ciężkich lub zagrażających życiu reakcji skórnych, w tym zespołu Stevensa-Johnsona były stwierdzane rzadko. Podawanie fosamprenawiru z rytonawirem należy bezwzględnie przerwać w przypadku, gdy oprócz wysypki skórnej występują objawy ogólnoustrojowe, uogólniona reakcja alergiczna lub objawy ze strony błon śluzowych (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia parametrów biochemicznych: zaburzenia parametrów biochemicznych (stopień 3. lub 4.) potencjalnie związane z leczeniem fosamprenawirem z rytonawirem, stwierdzone u co najmniej 1% dorosłych pacjentów, obejmowały: zwiększenie aktywności AlAT (często), AspAT (często), lipazy w surowicy (często) i trójglicerydów (często).

Lipodystrofia: skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe u pacjentów zakażonych HIV jest związane ze zmianą rozmieszczenia tkanki tłuszczowej (lipodystrofia), w tym utratą tkanki podskórnej w obwodowych częściach ciała i twarzy, zwiększeniem masy wewnątrzbrzuszej i trzewnej tkanki tłuszczowej, przerostem piersi i nagromadzeniem tłuszczu w okolicy karku („bawoli kark”) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia metaboliczne: skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe jest związane z zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak hipertriglicerydemia, hipercholesterolemia, insulinooporność, hiperglikemia i nadmiar mleczanów (patrz punkt 4.4).

Hiperglikemia: podczas stosowania inhibitorów proteazy obserwowano wystąpienie cukrzycy, hiperglikemii lub nasilenie istniejącej cukrzycy (patrz punkt 4.4).

Rozpad włókien mięśni poprzecznie prążkowanych: podczas stosowania inhibitorów proteazy stwierdzano zwiększenie aktywności CPK, bóle mięśniowe, zapalenie mięśni i rzadko rozpad włókien mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza), bardziej typowo związane ze stosowaniem analogów nukleozydów.

Zespół reaktywacji immunologicznej: u pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej może dojść do reakcji zapalnych na nie wywołujące objawów lub resztkowe zakażenia oportunistyczne.

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz rozdział 4.4).

Dzieci, inne populacje

Dzieci i młodzież. Profil działań niepożądanych u dzieci i młodzieży oparty jest na danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania zebranych z dwóch badań (APV29005 i APV20003), w których 126 osób w wieku od 2 do 18 lat, zakażonych HIV-1, otrzymywało fosamprenawir z rytonawirem wraz z terapią nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (dodatkowe informacje na temat schematu dawkowania stosowanego w każdej grupie wiekowej - patrz punkt 5.1). Na działanie leku, dłużej niż przez 48 tygodni narażonych było 70% pacjentów.

Ogólny profil bezpieczeństwa u 126 pacjentów objętych badaniem podobny był do profilu

zaobserwowanego w populacji dorosłych. Działania niepożądane związane z lekiem występowały częściej w badaniu APV20003 (55%), w którym pacjentom podawano fosamprenawir z rytonawirem raz na dobę, niż w badaniu APV29005 (39%), w którym pacjentom podawano fosamprenawir z rytonawirem dwa razy na dobę.

Pacjenci z hemofilią. Zgłaszano częstsze występowanie samoistnych krwawień u pacjentów z hemofilią, otrzymujących przeciwretrowirusowe inhibitory proteazy (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znana odtrutka na Telzir. Nie wiadomo, czy amprenawir może być usunięty z organizmu za pomocą dializy otrzewnowej lub hemodializy. W przypadku przedawkowania leku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia objawów toksyczności (patrz punkt 4.8), a w razie konieczności zastosować rutynowe postępowanie objawowe.

5. WŁASNOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inhibitory proteazy; kod ATC: J05AE07

Mechanizm działania

Przeciwwirusowe działanie fosamprenawiru obserwowane *in vitro* jest wywoływane obecnością śladowych ilości amprenawiru. Amprenawir jest kompetycyjnym inhibitorem proteazy HIV-1. Amprenawir łączy się z centrum aktywnym proteazy HIV-1 i w ten sposób zapobiega wytwarzaniu prekursorów wirusowej poliproteiny gag i gag-pol, w wyniku czego powstają niedojrzałe, niezakaźne cząstki wirusa.

Podawanie fosamprenawiru w dawce 700 mg dwa razy na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę wpływa na stężenia amprenawiru w osoczu (dane z badania APV30003 u pacjentów leczonych lekami przeciwretrowirusowymi), powodując, że stosunek median skorygowanych w odniesieniu do białek, stężenie C_{min}/IC_{50} i C_{min}/IC_{95} wynosi odpowiednio 21,7 (zakres 1,19-240) i 3,21 (zakres 0,26-30,0).

Działanie przeciwretrowirusowe *in vitro*

Przeciwwirusowe działanie amprenawiru *in vitro* było badane w stosunku do HIV-1 IIIB w liniach komórek limfoblastycznych (MT-4, CEM-CCRF, H9) zarówno w stanie ostrego jak i przewlekłego zakażenia i na limfocytach krwi obwodowej. Stężenie amprenawiru hamujące w 50% (IC_{50}) wzrost miana wirusa wynosi od 0,012 do 0,08 μM w liniach komórek ostro zakażonych i 0,41 μM w liniach komórek przewlekle zakażonych (1 μM =0,50 $\mu g/ml$). Nie ustalono zależności między działaniem amprenawiru przeciw HIV-1 *in vitro*, a hamowaniem replikacji wirusa HIV-1 u ludzi.

Oporność

In vivo

a) Pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorami proteazy (PI) lub u których wcześniej nie stosowano terapii przeciwretrowirusowej (ART)

Różne schematy były oceniane w trakcie programu badań nad amprenawirem lub fosamprenawirem z jednoczesnym zastosowaniem i bez zastosowania rytonawiru. Analiza próbek z niepowodzeń wirusologicznych podczas stosowania różnych schematów określiła cztery główne szlaki powstawania oporności: V32I + I47V, I50V, I54L/M i I84V. Dodatkowymi zaobserwowanymi mutacjami, które

mogą wpływać na oporność, były: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V i I93L.

Gdy pacjenci, u których wcześniej nie stosowano terapii przeciwretrowirusowej, byli leczeni obecnie zarejestrowanymi dawkami fosamprenawiru z rytonawirem, tak jak w innych schematach leczenia inhibitorem proteazy (PI) wzmocnionym rytonawirem opisywane mutacje stwierdzano niezbyt często. U szesnastu spośród 434 pacjentów wcześniej nieleczonych ART, otrzymujących dwa razy na dobę fosamprenawir w dawce 700 mg z rytonawirem w dawce 100 mg, w badaniu ESS100732 stwierdzono w 48. tygodniu niepowodzenie wirusologiczne; wyizolowano od nich i poddano analizie genotypowej 14 szczepów wirusa. W trzech spośród 14 izolatów występowały mutacje oporności proteazy. Jedną mutację oporności stwierdzono w każdym z tych 3 izolatów: odpowiednio K20K/R, I54I/L i I93I/L.

Analiza genotypowa izolatów od 13 z 14 leczonych dzieci z niepowodzeniem wirusologicznym, spośród włączonych do badania 59 pacjentów wcześniej nieleczonych PI, wykazała schemat oporności podobny do stwierdzonego u dorosłych.

b) Pacjenci leczeni wcześniej inhibitorami proteazy (PI), wzmocniony amprenawir lub fosamprenawir

Amprenawir

W badaniach u pacjentów wcześniej leczonych inhibitorami proteazy (PI): PRO30017 (amprenawir w dawce 600 mg z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę w badaniach A i B z odpowiednio 80 i 37 pacjentami) następujące mutacje wystąpiły u pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym: L10F/I/V, V11I, I13V, K20R, V32I, L33F, E34Q, M36I, M46I/L, I47V, G48V, I50V, I54L/M/T/V, Q58E, D60E, I62V, A71V, V77I, V82A/I, I84V, I85V, L90M i I93L/M.

Fosamprenawir

W badaniach pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami proteazy (PI): APV30003 i jego kontynuacji APV30005 (fosamprenawir w dawce 700 mg z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę; n=107, fosamprenawir w dawce 1400 mg z rytonawirem w dawce 200 mg jeden raz na dobę; n=105) następujące mutacje wystąpiły u pacjentów, u których wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne w ciągu 96 tygodni: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, L76V, V82A, I84V i L90M.

W badaniach u dzieci i młodzieży APV20003 i APV29005, u 67 pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami proteazy (PI) spośród 22 poddanych analizie genotypowej szczepów wirusa, wyizolowanych od pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym, zastosowano fosamprenawir z rytonawirem i u 9 z nich stwierdzono powstałe w trakcie leczenia mutacje proteazy. Profile mutacji były podobne do tych opisywanych u dorosłych pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami proteazy (PI), u których zastosowano fosamprenawir z rytonawirem.

Działanie przeciwwirusowe w zależności od oporności genotypowej i fenotypowej

Badanie oporności genotypowej

Systemy interpretacji genotypowej mogą być używane w celu oszacowania aktywności amprenawiru z rytonawirem lub fosamprenawiru z rytonawirem u osób z wyizolowanymi wirusami opornymi na PI. Aktualny (lipiec 2006) ANRS AC-11 algorytm dla fosamprenawiru z rytonawirem definiuje oporność jako obecność mutacji V32I+I47A/V, lub I50V, albo co najmniej czterech mutacji spośród: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V i L90M i jest związany ze zwiększoną opornością fenotypową na fosamprenawir z rytonawirem jak również ze zmniejszonym prawdopodobieństwem odpowiedzi wirusologicznej (oporność). Podsumowania dotyczące znaczenia poszczególnych mutacji lub wzorów mutacji podlegają zmianie w miarę uzyskiwania dodatkowych danych i zaleca się zawsze wykorzystywać współczesne systemy interpretacyjne w celu analizowania wyników badań oporności.

Fenotypowe testy oporności.

Klinicznie zwalidowane systemy interpretacji danych fenotypowych mogą być używane w połączeniu z danymi genotypowymi w celu oszacowania aktywności amprenawiru z rytonawirem lub fosamprenawiru/rytonawiru u pacjentów z wyizolowanymi wirusami opornymi na inhibitory proteazy (PI). Firmy produkujące diagnostyczne testy oporności określiły dla fosamprenawiru z rytonawirem granice wartości (ang. clinical phenotypic cut-offs), które mogą być używane do interpretacji wyników badania oporności.

Doświadczenie kliniczne

Doświadczenie kliniczne z fosamprenawirem wzmacnianym rytonawirem jest oparte głównie na dwóch badaniach otwartych. Pierwsze u pacjentów dotychczas nieleczonych przeciwwretrowirusowo (badanie ESS100732) i jedno u pacjentów leczonych uprzednio przeciwwretrowirusowo (badanie APV30003). W obu tych badaniach porównywano stosowanie fosamprenawiru podawanego z rytonawirem z lopinawirem podawanym z rytonawirem.

Dorośli pacjenci nieleczeni przeciwwretrowirusowo

W randomizowanym, otwartym badaniu (ESS100732-KLEAN) u pacjentów dotychczas nieleczonych przeciwwretrowirusowo, fosamprenawir (700 mg) podawany w schemacie jednocześnie z małą dawką rytonawiru (100 mg) dwa razy na dobę oraz z abakawirem i lamiwudyną (600 mg/300 mg) w jednej, złożonej tabletkie podawanej jeden raz na dobę wykazał w okresie 48 tygodni podobną skuteczność do lopinawiru z rytonawirem (400 mg/100 mg) podawanych dwa razy na dobę wraz z abakawirem i lamiwudyną (600 mg/300 mg jeden raz na dobę).

Fosamprenawir podawany z rytonawirem nie okazał się gorszy od lopinawiru z rytonawirem biorąc pod uwagę odsetek pacjentów uzyskujących poziom RNA HIV-1 w osoczu <400 kopii/ml w 48. tygodniu (pierwszorzędowy punkt końcowy). W analizie czasu do utraty odpowiedzi wirusologicznej (ang. Time to loss of virological response -TLOVR) dla populacji ITT(E) odsetek pacjentów osiągających <400 kopii/ml wynosił 73% (315/434) w grupie fosamprenawiru z rytonawirem w porównaniu z 71% (317/444) wśród pacjentów otrzymujących lopinawir z rytonawirem, z 95% przedziałem ufności różnicy [-4,84%; 7,05%].

Skuteczność w podgrupach jest opisana w poniższej tabeli

Tabela 1. Skuteczność w 48 tygodniu w badaniu ESS100732 (pacjenci wcześniej nieleczeni - ART. naïve)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg 2 × na dobę (n=434)	LPV/RTV 400 mg/100 mg 2 × na dobę (n=444)
Populacja ITT-E Analiza TLOVR	Odsetek z HIV-1 RNA <400 kopii/ml	
Wszyscy pacjenci	72,5%	71,4%
Początkowe miano HIV-1 RNA <100 000 kopii/ml	69,5% (n=197)	69,4% (n=209)
Początkowe miano HIV-1 RNA ≥100 000 kopii/ml	75,1% (n=237)	73,2% (n=235)
	Odsetek z HIV-1 RNA <50 kopii/ml	
Wszyscy pacjenci	66%	65%
Początkowe miano HIV-1 RNA <100 000 kopii/ml	67% (n=197)	64% (n=209)
Początkowe miano HIV-1 RNA ≥100 000 kopii/ml	65% (n=237)	66% (n=235)
	Mediana zmian liczby komórek CD4 w stosunku do wartości początkowych (komórek/μl)	
Analiza obserwowanych ITT-E	176 (n=323)	191 (n=336)

Po zakończeniu 48-tygodniowego okresu leczenia pacjenci z ośrodków w Europie i w Kanadzie mogli

uczestniczyć w przedłużonym badaniu do 144 tygodnia, z zachowaniem sposobu leczenia stosownie do oryginalnej randomizacji. Tylko 22% początkowej populacji w badaniu KLEAN zostało zakwalifikowanych do przedłużonego badania.

Skuteczność jest opisana w poniższej tabeli

Tabela 2. Skuteczność w 96 i 144 tygodniu w przedłużeniu badania ESS100732 (pacjenci wcześniej nieleczeni przeciwretrowirusowo)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg 2 × na dobę (n = 105)	LPV/RTV 400 mg/100 mg 2 × na dobę (n = 91)
Populacja ITT (Ext) analiza TLOVR	Odsetek pacjentów z HIV-1 RNA <400 kopii/ml	
Tydzień 96.	93%	87%
Tydzień 144.	83%	70%
	Odsetek pacjentów z HIV-1 RNA <50 kopii/ml	
Tydzień 96.	85%	75%
Tydzień 144.	73%	60%
ITT (Ext) Analiza danych obserwowanych	Średnia zmiana liczby komórek CD4 od wartości początkowych (komórek/ μ l)	
Tydzień 96.	292 (n=100)	286 (n=84)
Tydzień 144.	300 (n=87)	335 (n=66)

Dorośli pacjenci uprzednio lečení przeciwretrowirusowo

W otwartym badaniu randomizowanym (APV30003) u pacjentów uprzednio leczonych nieskutecznie inhibitorami proteazy (otrzymujących najwyżej dwa IP) stosowanie w skojarzeniu fosamprenawiru z rytonawirem (700/100 mg dwa razy na dobę lub 1400/200 mg raz na dobę) nie wykazało mniejszej skuteczności niż stosowanie lopinawiru z rytonawirem w zakresie zahamowania wirusa, mierzonego średnim polem pod krzywą minus wartości początkowe (AAUCMB) HIV-1 RNA w osoczu po 48 tygodniach terapii. Wyniki były korzystniejsze w grupie leczonej lopinawirem z rytonawirem, jak pokazano poniżej.

U wszystkich pacjentów z tego badania nieskuteczne było uprzednio stosowane leczenie inhibitorami proteazy (określone jako RNA HIV-1 w osoczu, które nigdy nie uległo obniżeniu poniżej 1000 kopii/ml w czasie co najmniej 12 kolejnych tygodni leczenia lub następował nawrót wirerii ≥ 1000 kopii/ml po początkowym zahamowaniu RNA HIV-1). Jednakże przed zakwalifikowaniem do badania tylko u 65% pacjentów stosowano schemat leczenia oparty na PI. Populacja zakwalifikowana do badania składała się głównie z pacjentów niezbyt intensywnie leczonych przeciwretrowirusowo. Średni okres uprzedniej ekspozycji na NRTI wynosił 257 tygodni u pacjentów otrzymujących fosamprenawir z rytonawirem dwa razy na dobę (79% otrzymywało uprzednio ≥ 3 NRTI) i 210 tygodni u pacjentów otrzymujących lopinawir z rytonawirem (64% otrzymywało uprzednio ≥ 3 NRTI). Średni okres uprzedniej ekspozycji na inhibitory proteazy wynosił 149 tygodni u pacjentów otrzymujących fosamprenawir z rytonawirem dwa razy na dobę (49% otrzymywało uprzednio ≥ 2 IP) i 130 tygodni u pacjentów otrzymujących lopinawir z rytonawirem (40% otrzymywało uprzednio ≥ 2 IP).

Średnie AAUCMBs ($\log_{10}$ kopii/ml) w populacji ITT (E) (analiza obserwacyjna) w 48. tygodniu leczenia (główny punkt końcowy) i inne mierniki skuteczności w podziale na podgrupy przedstawiono w tabeli poniżej:

**Tabela 3: Skuteczność w 48 tygodniu w APV30003, populacja ITT(E)
(pacjenci wcześniej leczeni ART)**

	FPV/RTV 2 × na dobę (N=107)	LPV/RTV 2 × na dobę (N=103)
AAUCMB Analiza danych obserwowanych	Średnia (n)	Średnia (n)
Wszyscy pacjenci	-1,53 (105)	-1,76 (103)
1000–10 000 kopii/ml	-1,53 (41)	-1,43 (43)
>10 000–100 000 kopii/ml	-1,59 (45)	-1,81 (46)
>100 000 kopii/ml	-1,38 (19)	-2,61 (14)
FPV/RTV 2 × na dobę vs LPV/RTV 2 × na dobę	AAUCMB średnia różnica (97,5% CI)	
Wszyscy pacjenci	0,244 (-0,047, 0,536)	
1000–10 000 kopii/ml	-0,104 (-0,550, 0,342)	
>10 000–100 000 kopii/ml	0,216 (-0,213, 0,664)	
>100 000 kopii/ml	1,232 (0,512, 1,952)	
AAUCMB analiza danych obserwowanych	Średnia (n)	Średnia (n)
Wszyscy pacjenci	-1,53 (105)	-1,76 (103)
Liczba CD4 <50	-1,28 (7)	-2,45 (8)
≥50	-1,55 (98)	-1,70 (95)
<200	-1,68 (32)	-2,07 (38)
≥200	-1,46 (73)	-1,58 (65)
GSS na OBT ¹ 0	-1,42 (8)	-1,91 (4)
1	-1,30 (35)	-1,59 (23)
≥2	-1,68 (62)	-1,80 (76)
Wszyscy pacjenci, analiza RD=F ²	n (%)	n (%)
Pacjenci (%) z HIV-1 RNA w osoczu <50 kopii/ml	49 (46%)	52 (50%)
Pacjenci (%) z HIV-1 RNA w osoczu <400 kopii/ml	62 (58%)	63 (61%)
Pacjenci ze zmianą w HIV-1 RNA w osoczu >1 log ₁₀ od wartości początkowych	62 (58%)	71 (69%)
Zmiana w komórkach CD4 od wartości początkowych (komórek/μl)	Mediana (n)	Mediana (n)
Wszyscy pacjenci	81 (79)	91 (85)

Przypisy: 1GSS na OBT: wynik oceny wrażliwości genotypowej na optymalne leczenie podstawowe GSS był uzyskany z zastosowaniem wytycznych ANRS 2007. 2RD=F: analiza typu “nawrót lub przerwanie leczenia oznacza niepowodzenie”, która jest równoważna TLOVR. FPV/RTV 2 × na dobę – fosamprenawir z rytonawirem 2 × na dobę, LPV/RTV 2 × na dobę – lopinawir z rytonawirem 2 × na dobę.

Tabela 4: Badanie AAUCMB w 48. tygodniu według wyniku oceny wrażliwości genotypowej na zoptymalizowaną terapię podstawową i początkowej oporności na FPV/RTV

GSS na OBT	Badanie AAUCMB w 48. tygodniu (n)		
	Wszyscy pacjenci	Wrażliwi na FPV/RTV <4 mutacji z wyniku	Oporni na FPV/RTV ≥4 mutacji z wyniku
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)
Wszyscy pacjenci	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)

Jak przedstawiono w powyższej tabeli – wirusy tylko 16 pacjentów wykazywały początkowo oporność na FPV/RTV według punktacji ANRS. Należy ostrożnie interpretować dane dotyczące tak małej grupy, w dalszej kolejności analizowane według podgrup GSS.

Brak wystarczających danych, aby zalecać fosamprenawir z rytonawirem u pacjentów uprzednio intensywnie leczonych.

Dzieci i młodzież w wieku powyżej 6 lat

Fosamprenawir w postaci tabletek i zawiesiny doustnej z rytonawirem, w kombinacji z NRTI, poddane zostały ocenie u dzieci i młodzieży, które przyjmowały wcześniej inhibitory proteazy (PI-experienced) i które ich wcześniej nie przyjmowały (PI-naïve). Opis korzyści w tej grupie wiekowej pochodzi głównie z trwającego badania APV29005.

APV29005 jest będącym w toku, otwartym, 48-tygodniowym badaniem dokonującym oceny profilu farmakokinetycznego, bezpieczeństwa i aktywności przeciwwirusowej fosamprenawiru z rytonawirem podawanych dwa razy na dobę pacjentom zakażonym HIV 1, w wieku od 2 do 18 lat, którzy przyjmowali wcześniej inhibitory proteazy i którzy ich wcześniej nie przyjmowali. Wyniki zebrane w trakcie 24 tygodni tej terapii przedstawione są poniżej.

Do badania APV29005 zostało włączonych 25 pacjentów w wieku od lat 6 do 11 (z których większość leczona była kombinacją fosamprenawir z rytonawirem w dawce 18/3 mg/kg m.c. dwa razy na dobę, lub według schematu przyjmowania tabletek zalecanego dla dorosłych), oraz 29 pacjentów w wieku od 12 do 18 lat (z których większość była leczona w schemacie dawkowania przeznaczonym dla dorosłych). Ogólnie, 27 (50%) z nich to pacjenci typu PI-naïve, z których 9 to pacjenci typu ART-naïve, a 27 (50%) to pacjenci typu PI-experienced. Wcześniejsza ekspozycja na NRTI była rozległa, o medianie czasu trwania 421 i 389 tygodni, odpowiednio dla pacjentów typu PI-naïve i PI-experienced. Mediana czasu trwania wcześniejszej ekspozycji na PI wynosiła 239 tygodnie. Ogólnie pacjenci z medianą 4,6 HIV-1 RNA log10 kopii/ml (z których 33% miało wyjściowo >100,000 kopii/ml) i z medianą odsetka komórek CD4+ na poziomie 18% (z których 37% miało wyjściowo <15% CD4+).

W trakcie 24 tygodni terapii, 70% (19/27) pacjentów PI-naïve i 56% (15/27) pacjentów PI-experienced osiągnęło i utrzymało poziomy HIV 1 RNA w osoczu <400 kopii/ml (ITT(E), TLOVR). W populacji ITT(E) w tygodniu 24. mediana odsetka komórek CD4+ wzrosła o 8% u pacjentów PI-naïve i o 4% u pacjentów PI-experienced.

Te dane były z kolei wzmocnione przez wspierające badanie APV2003; jakkolwiek stosowano schematy dawkowania różne od używanych w badaniu APV29005.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym, fosamprenawir jest szybko i prawie całkowicie hydrolizowany do amprenawiru i nieorganicznego fosforanu przed osiągnięciem krążenia ogólnego. Przemiana fosamprenawiru do amprenawiru odbywa się głównie w nabłonku przewodu pokarmowego.

Właściwości farmakokinetyczne amprenawiru po podaniu jednoczesnym preparatu Telzir z rytonawirem zostały ocenione u pacjentów zdrowych i u zakażonych HIV; nie stwierdzono istotnych różnic między obu grupami.

Obie postaci preparatu Telzir - tabletki i zawiesina, podawane na czczo, zapewniają równoważne wartości osoczowe AUC_{0-∞} amprenawiru, natomiast Telzir w postaci zawiesiny zapewnia o 14% wyższe C_{max} w porównaniu do postaci w tabletkach. Jednakże biorównoważność nie mogła być wykazana dla zawiesiny doustnej podawanej z posiłkiem. Dlatego u dorosłych pacjentów Telzir w postaci zawiesiny doustnej należy przyjmować "na pusty żołądek" i **bez posiłku** (patrz punkt 4.2).

Wchłanianie

Po podaniu pojedynczej dawki fosamprenawiru, maksymalne stężenie amprenawiru w osoczu występuje około 2 godziny po podaniu. Wartość AUC fosamprenawiru wynosi zwykle mniej niż 1%

wartości obserwowanej po podaniu amprenawiru. Bezwzględna biodostępność fosamprenawiru nie została u ludzi określona.

Po doustnym podaniu wielokrotnych równoważnych dawek fosamprenawiru i amprenawiru, obserwowano podobne wartości AUC; jednakże dla fosamprenawiru wartości C_{max} były około 30% niższe, a wartości C_{min} były około 28% wyższe.

Jednoczesne stosowanie rytonawiru z fosamprenawirem zwiększa AUC amprenawiru około dwukrotnie i $C_{\tau,ss}$ w osoczu około 4- do 6-krotnie w porównaniu do podawania samego fosamprenawiru.

Po doustnym podaniu wielokrotnych dawek fosamprenawiru 700 mg z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę, amprenawir był szybko wchłaniany ze średnią geometryczną (95% CI) stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym (C_{max}) wynoszącego 6,08 (5,38 - 6,86) $\mu\text{g/ml}$, występującą około 1,5 (0,75-5,0) godziny po podaniu (t_{max}). Stężenie minimalne amprenawiru w stanie stacjonarnym (C_{min}) wynosiło około 2,12 (1,77-2,54) $\mu\text{g/ml}$, a $AUC_{0-\tau}$ wynosiło 39,6 (34,5-45,3) $\text{h}\cdot\mu\text{g/ml}$.

Podawanie fosamprenawiru w postaci zawiesiny doustnej z posiłkiem wysokotłuszczowym (967 kcal, 67 gramów tłuszczu, 33 gramy białka, 58 gramów węglowodanów) zmniejszyło wartość $AUC(0-\infty)$ amprenawiru w osoczu o 28% a C_{max} o 46% oraz opóźniło T_{max} o 0,72 h. W przypadku pacjentów dorosłych, fosamprenawir w postaci zawiesiny doustnej powinien być zażywany **bez** posiłku i na "pusty żołądek". W przypadku dzieci i młodzieży fosamprenawir w postaci zawiesiny doustnej powinien być zażywany **z posiłkiem**. Zalecenia dotyczące dawkowania dla tej populacji uwzględniają zaobserwowany wpływ posiłku (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne podawanie amprenawiru z sokiem grejpfrutowym nie wiązało się z istotnymi klinicznie zmianami parametrów farmakokinetyki amprenawiru w osoczu.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji amprenawiru po podaniu preparatu Telzir wynosi około 430 l (6 l/kg w przeliczeniu na 70 kg masy ciała) co sugeruje, że duży udział w objętości dystrybucji ma swobodne przenikanie amprenawiru do tkanek otaczających układ krwionośny. Te wartości zmniejszają się o około 40% podczas podawania preparatu Telzir razem z rytonawirem, głównie z powodu wzrostu biodostępności amprenawiru.

W badaniach *in vitro* wiązanie amprenawiru z białkami wynosi w przybliżeniu 90%. Jest on związany z kwaśną glikoproteiną α -1 (AAG) i albuminą, ale ma większe powinowactwo do AAG. Stężenie AAG ulega obniżeniu podczas leczenia przeciwtretowirusowego. Te zmiany powodują obniżenie stężenia całkowitego substancji czynnych w osoczu, jednakże zawartość niezwiązanego amprenawiru, który jest cząstką aktywną, wydaje się nie zmieniać.

Przenikanie amprenawiru do płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) u ludzi jest nieznaczne. Amprenawir wydaje się przenikać do nasienia. Rzeczywiste stężenie w nasieniu jest niższe, niż stężenie amprenawiru w osoczu.

Metabolizm

Fosamprenawir po podaniu doustnym jest szybko i prawie całkowicie hydrolizowany do amprenawiru i nieorganicznych fosforanów, po wchłonięciu przez nabłonek przewodu pokarmowego. Amprenawir jest głównie metabolizowany w wątrobie i mniej niż w 1% wydalany w postaci niezmienionej z moczem. Główna droga metabolizmu odbywa się z udziałem enzymu cytochromu P4503A4. Metabolizm amprenawiru jest hamowany przez rytonawir poprzez hamowanie CYP3A4, w wyniku czego następuje zwiększenie stężenia amprenawiru w osoczu. Dodatkowo amprenawir jest także inhibitorem enzymu CYP 3A4, chociaż w mniejszym stopniu, niż rytonawir. Dlatego też leki, które są induktorami, inhibitorami i substratami CYP3A4 należy stosować z dużą ostrożnością podczas jednoczesnego podawania z preparatem Telzir i rytonawirem (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Wydalenie

Po podaniu preparatu Telzir okres półtrwania amprenawiru wynosi 7,7 godziny. Podczas jednoczesnego podawania preparatu Telzir z rytonawirem okres półtrwania amprenawiru wzrasta do 15-23 godzin. Główna droga eliminacji amprenawiru prowadzi przez metabolizm wątrobowy i mniej niż 1% jest wydalany w postaci nie zmienionej z moczem i amprenawiru nie wykrywa się w kale. Po podaniu doustnym amprenawiru metabolity pochodzące z około 14% dawki wykrywa się w moczu i około 75% w kale.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci

W badaniu klinicznym oceniającym właściwości farmakokinetyczne fosamprenawiru u pacjentów pediatrycznych, osiem osób w wieku od 12 do 18 lat otrzymywało standardową dla dorosłych dawkę fosamprenawiru w postaci tabletek, wynoszącą 700 mg dwa razy na dobę (z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę). W porównaniu do historycznej populacji dorosłych otrzymujących dwa razy na dobę dawki 700 mg fosamprenawiru i 100 mg rytonawiru, u pacjentów w wieku od 12 do 18 lat zaobserwowano o 20 % niższe poziomy APV AUC(0-24), o 23 % niższe C_{max} , i o 20 % niższe wartości C_{min} w osoczu. U dzieci w wieku od 6 do 11 lat (n=9) dwa razy na dobę dawki 18 mg /kg m.c. fosamprenawiru i 3 mg/kg m.c. rytonawiru zaobserwowano o 26 % wyższą wartość AUC(0-24) i podobne wartości C_{max} i C_{min} do historycznej populacji dorosłych otrzymujących dwa razy na dobę dawki 700 mg fosamprenawiru i 100 mg rytonawiru

APV20002 to 48-tygodniowe, otwarte badanie Fazy II, poddające ocenie właściwości farmakokinetyczne, bezpieczeństwo, tolerancję i aktywność przeciwwirusową fosamprenawiru z rytonawirem lub bez rytonawiru u pacjentów pediatrycznych w wieku od 4 tygodni do < 2 lat. W porównaniu do historycznej populacji dorosłych otrzymujących dwa razy na dobę dawki 700 mg fosamprenawiru i 100 mg rytonawiru, w podgrupie pięciu pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do <24 miesięcy otrzymujących dwa razy na dobę dawki 45 mg /kg m.c. fosamprenawiru i 7 mg/kg m.c. rytonawiru wykazano, że pomimo ok. 5-krotnego zwiększenia dawek fosamprenawiru i rytonawiru w mg/kg m.c., wartość AUC(0- τ) amprenawiru w osoczu była o ok. 48 % mniejsza, C_{max} o 26 % mniejsze, a wartość C_t o 29 % mniejsza u tych pacjentów pediatrycznych. Niemożliwe jest podanie zaleceń dotyczących dawkowania u bardzo małych dzieci (poniżej 2 lat) i nie zaleca się podawania produktu Telzir z rytonawirem w tej populacji pacjentów (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Właściwości farmakokinetyczne fosamprenawiru w skojarzeniu z rytonawirem nie były badane u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Zaburzenie czynności nerek

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek nie zostali poddani specjalistycznym badaniom. Mniej niż 1% dawki terapeutycznej amprenawiru jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Klirens nerkowy rytonawiru jest również nieznaczący, dlatego też wpływ zaburzenia czynności nerek na wydalenie amprenawiru i rytonawiru powinien być minimalny.

Zaburzenie czynności wątroby

Fosamprenawir u ludzi jest przekształcany do amprenawiru. Główna droga eliminacji amprenawiru i rytonawiru odbywa się z udziałem metabolizmu wątrobowego.

Farmakokinetyka amprenawiru w osoczu była oceniana w 14-dniowym badaniu powtarzanych dawek u dorosłych zakażonych HIV-1 z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, otrzymujących fosamprenawir z rytonawirem w porównaniu do odpowiadających im

pacjentów z prawidłową czynnością wątroby.

U pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (punktacja Child-Pugh: 5-6) dawkowanie fosamprenawiru 700 mg dwa razy na dobę wraz ze zmniejszoną częstością podawania rytonawiru do 100 mg raz na dobę zapewniało nieco większe $C_{\max}$ amprenawiru w osoczu (17%), nieco większe AUC(0-12) amprenawiru w osoczu (22%), podobne wartości C_{12} całkowitego amprenawiru w osoczu i o około 117% większe wartości C_{12} niezwiązanego amprenawiru w osoczu w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby, otrzymujących dwa razy na dobę dawki 700 mg fosamprenawiru i 100 mg rytonawiru.

U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (punktacja Child-Pugh: 7-9), zmniejszona dawka fosamprenawiru do 450 mg dwa razy na dobę wraz ze zmniejszoną częstością podawania rytonawiru do 100 mg raz na dobę powodowały uzyskanie podobnych $C_{\max}$ i AUC(0-12) amprenawiru w osoczu, ale o około 35% mniejsze wartości całkowitego C_{12} amprenawiru w osoczu i o około 88% większe wartości C_{12} niezwiązanego amprenawiru w osoczu w porównaniu z wartościami uzyskanymi u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, otrzymujących dwa razy na dobę typowe dawki 700 mg fosamprenawiru i 100 mg rytonawiru.

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (punktacja Child-Pugh: 10-13) zmniejszona dawka fosamprenawiru 300 mg dwa razy na dobę wraz ze zmniejszoną częstością podawania rytonawiru 100 mg jeden raz na dobę powodowało mniejsze o 19% $C_{\max}$ amprenawiru w osoczu, o 23% mniejsze AUC (0-12) i o 38% mniejsze wartości C_{12} , ale podobne wartości C_{12} niezwiązanego amprenawiru w osoczu w porównaniu z wartościami uzyskanymi u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, otrzymujących dwa razy na dobę typowe dawki 700 mg fosamprenawiru i 100 mg rytonawiru. Pomimo zmniejszenia częstości dawkowania rytonawiru pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby mieli o 64% większe $C_{\max}$ rytonawiru, o 40% większe AUC(0-24) rytonawiru i o 38% większe C_{12} rytonawiru niż uzyskane u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby otrzymujących dwa razy na dobę typowe dawki 700 mg fosamprenawiru i 100 mg rytonawiru.

Fosamprenawir z rytonawirem był w zasadzie dobrze tolerowany przez pacjentów z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, a te sposoby leczenia miały podobny profil działań niepożądanych i wyników laboratoryjnych do wcześniej uzyskanych w badaniach pacjentów zakażonych HIV-1 z prawidłową czynnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność była podobna jak amprenawiru i występowała, gdy osoczowy poziom narażenia na amprenawir był niższy niż występujący u ludzi po zastosowaniu fosamprenawiru w skojarzeniu z rytonawirem w zalecanych dawkach.

W badaniach toksyczności u dorosłych szczurów i psów, którym podawano wielokrotne dawki fosamprenawiru, występowały zaburzenia żołądkowo-jelitowe (ślinotok, wymioty, luźne i płynne stolce) i zmiany wątrobowe (przyrost masy wątroby, wzrost aktywności enzymów wątrobowych w surowicy i mikroskopowe zmiany, w tym martwica hepatocytów).

W badaniach toksycznego wpływu fosamprenawiru na rozrodczość, przeprowadzonych u szczurów, nie obserwowano wpływu na płodność samców, natomiast u samic obserwowano zmniejszenie masy macicy ciężarnej, liczby ciałek żółtych jajnika i liczby miejsc implantacji w macicy. U ciężarnych samic szczurów i królików nie obserwowano istotnego wpływu na rozwój zarodków i płodów. Jednakże liczba poronień była zwiększona. U królików poziom ekspozycji ogólnoustrojowej po podaniu wysokich dawek przekraczał tylko 0,3 razy ekspozycję występującą po maksymalnych dawkach stosowanych u ludzi, dlatego też wpływ toksyczny fosamprenawiru na rozwój nie został w pełni określony. U szczurów narażonych na działanie fosamprenawiru w okresie przed- i pourodzeniowym potomstwo wykazywało upośledzenie rozwoju fizycznego i czynnościowego i mniejszy wzrost. Przeżywalność potomstwa była mniejsza. Ponadto zmniejszoną liczbę miejsc implantacji na litr i wydłużenie okresu ciąży obserwowano u potomstwa rozmnażającego

się po osiągnięciu dojrzałości.

Fosamprenawir nie wykazywał wpływu mutagennego ani genotoksycznego w testach standardowych badań *in vivo* i *in vitro*. W długoterminowych badaniach kancerogenności z użyciem fosamprenawiru u myszy i szczurów obserwowano zwiększenie występowania gruczolaków i raków wywodzących się z komórek wątrobowych u myszy, narażonych w stopniu odpowiadającym od 0,1 do 0,3 wartości narażenia występującego u ludzi otrzymujących 700 mg fosamprenawiru i 100 mg rytonawiru 2 razy na dobę, oraz wzrost gruczolaków wątroby i gruczolaków z pęcherzykowych komórek tarczycy u szczurów, narażonych w stopniu odpowiadającym od 0,3 do 0,6 wartości narażenia występującego u ludzi otrzymujących 700 mg fosamprenawiru i 100 mg rytonawiru 2 razy na dobę. Znaczenie dla ludzi obserwacji dotyczących komórek wątrobowych u gryzoni jest niejednoznaczne; jednakże nie ma dowodów z badań klinicznych oraz z zastosowania w leczeniu, świadczących o znaczeniu klinicznym tych obserwacji. Badania powtarzanych dawek fosamprenawiru u szczurów wywołały skutki zgodne z indukcją enzymów wątrobowych, co sprzyja powstawaniu nowotworów tarczycy u szczurów. Potencjał wywoływania guzów tarczycy jest uważany za specyficzny dla gatunku. Kliniczne znaczenie tych obserwacji jest nieznane. Wyłącznie u szczurów nasilenie hiperplazji komórek śródmiąższowych wystąpiło u samców, narażonych w stopniu odpowiadającym połowie wartości narażenia występującego u ludzi i zwiększenie gruczolakoraków endometrium w macicy samic, narażonych w stopniu odpowiadającym 1,1 wartości występującej u ludzi. Częstość występowania zmian w endometrium była nieznacznie większa niż u osobników kontrolnych, ale mieściła się w przedziale wartości początkowych dla samic szczurów. Znaczenie dla ludzi występowania tych gruczolakoraków endometrium nie jest jednoznaczne. Jednakże nie ma dowodów, zarówno z badań klinicznych, jak i z obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu, świadczących o znaczeniu klinicznym tych wyników.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hypromeloza
Sukraloza
Glikol propylenowy
Metylu parahydroksybenzoesan
Propylu parahydroksybenzoesan
Polisorbat 80
Dwuwodny chlorek wapnia
Sztuczny aromat winogronowej gumy do żucia
Naturalny aromat miętowy
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z powodu braku badań zgodności, produkt leczniczy nie może być mieszany z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

2 lata.
Wyrzucić 28 dni po pierwszym otwarciu.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczonym przed dziećmi, zawierająca 225 mililitrów zawiesiny doustnej. Do opakowania jest dołączona polipropylenowa strzykawka dozująca o pojemności 10 ml do podania doustnego i plastikowy łącznik.

6.6 Specjalne ostrzeżenia dotyczące usuwania pozostałości leku

Jakakolwiek pozostałość niezużytego preparatu powinna być zniszczona zgodnie z lokalnymi zasadami postępowania w takich przypadkach.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford TW8 9GS
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/282/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia: 12 lipca 2004

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Tabletki powlekane:

Glaxo Wellcome Operations, Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, Wielka Brytania

Zawiesina doustna:

Glaxo Wellcome GmbH & Co. KG, Industriestrasse 32-36, D-23843 Bad Oldesloe, Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta produktu leczniczego musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii.

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA W ODNIESIENIU DO BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO UŻYWANIA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Nie dotyczy.

INNE WARUNKI

System nadzoru bezpieczeństwa farmakoterapii

Przed wprowadzeniem produktu do obrotu i w czasie gdy produkt będzie w obrocie, podmiot odpowiedzialny musi zapewnić gotowość i działanie systemu monitorowania bezpieczeństwa, opisanego w wersji 7.2, przedstawionej w Module 1.8.1 wniosku o dopuszczenie do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i dodatkowych działań w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, zgodnie z Planem Monitorowania Bezpieczeństwa opisanym w wersji 6 Planu Zarządzania Ryzykiem, przedstawionej w Module 1.8.2. wniosku o dopuszczenie do obrotu, z uwzględnieniem wszystkich późniejszych zmian uzgodnionych z CHMP.

Zgodnie z wytycznymi CHMP dotyczącymi systemów zarządzania ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, zaktualizowany Plan Zarządzania Ryzykiem należy złożyć w tym samym czasie, co kolejny okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR).

Ponadto zaktualizowany Plan Zarządzania Ryzykiem należy złożyć

- W przypadku uzyskania nowych informacji, które mogą mieć wpływ na aktualny profil bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa terapii lub czynności związane z minimalizacją ryzyka
- W ciągu 60 dni od uzyskania ważnej informacji dotyczącej monitorowania bezpieczeństwa terapii lub minimalizacji ryzyka
- Na żądanie EMEA

Okresowe raporty o bezpieczeństwie

Podmiot odpowiedzialny będzie składał coroczne raporty PSUR do czasu otrzymania innych zaleceń CHMP.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE NA TABLETKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Telzir 700 mg tabletki powlekane
Fosamprenawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 700 mg fosamprenawiru w postaci fosamprenawiru wapniowego (co odpowiada około 600 mg amprenawiru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne

Należy przeczytać ulotkę przed rozpoczęciem przyjmowania leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford TW8 9GS
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

EU/1/04/282/001

13. NUMER SERII

Nr serii {numer}

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

telzir 700 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI NA TABLETKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Telzir 700 mg tabletki powlekane
Fosamprenawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 700 mg fosamprenawiru w postaci fosamprenawiru wapniowego (co odpowiada około 600 mg amprenawiru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne.

Należy przeczytać ulotkę przed rozpoczęciem przyjmowania leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford TW8 9GS
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/282/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Dotyczy tylko zewnętrznego pudełka tekturowego

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKSTUROWE NA ZAWIESINĘ DOUSTNĄ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Telzir 50 mg/ml zawiesina doustna
Fosamprenawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każdy ml zawiesiny doustnej zawiera 50 mg fosamprenawiru w postaci fosamprenawiru wapniowego (co odpowiada około 43 mg amprenawiru)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera również substancje konserwujące:
metylu parahydroksybenzoesan (E218) i propylu parahydroksybenzoesan (E216), więcej informacji,
patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Butelka zawierająca 225 ml zawiesiny doustnej.
Do opakowania jest dołączona polipropylenowa strzykawka dozująca o pojemności 10 ml do podania
doustnego i plastikowy łącznik.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne

Należy przeczytać ulotkę przed rozpoczęciem przyjmowania leku.

Wstrząsnąć butelką energicznie przed użyciem.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

Wyrzucić 28 dni po pierwszym otwarciu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford TW8 9GS
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/282/002

13. NUMER SERII

Nr serii {numer}

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

telzir 50 mg/ml

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI NA ZAWIESINĘ DOUSTNĄ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Telzir 50 mg/ml zawiesina doustna
Fosamprenawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każdy ml zawiesiny doustnej zawiera 50 mg fosamprenawiru w postaci fosamprenawiru wapniowego (co odpowiada około 43 mg amprenawiru)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera również substancje konserwujące:
metylu parahydroksybenzoesan (E218) i propylu parahydroksybenzoesan (E216), więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

225 ml zawiesiny doustnej
Do opakowania jest dołączona strzykawka dozująca o pojemności 10 ml i łącznik.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne

Należy przeczytać ulotkę przed rozpoczęciem przyjmowania leku.

Wstrząsnąć butelką energicznie przed użyciem.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności {MM/RRRR}

Wyrzucić 28 dni po pierwszym otwarciu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford TW8 9GS
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/282/002

13. NUMER SERII

Nr serii {numer}

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Dotyczy tylko zewnętrznego pudełka tekturowego

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Telzir 700 mg tabletki powlekane Fosamprenawir

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- **Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.**

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Telzir i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Telzir
3. Jak stosować Telzir
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Telzir
6. Inne informacje

1. CO TO JEST TELZIR I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Telzir jest stosowany do leczenia zakażenia HIV (wirusem upośledzenia odporności).

Telzir należy do grupy leków znanych jako leki przeciwretrowirusowe. Jest przyjmowany z małą dawką innego leku, rytonawiru, który zwiększa jego stężenie we krwi. Telzir należy do grupy leków przeciwretrowirusowych, zwanych *inhibitorami proteazy*. Proteaza jest enzymem wytwarzanym przez HIV, umożliwiającym wirusowi namnażanie się w białych krwinkach (*komórki CD4*) we krwi. Poprzez hamowanie działania proteazy, Telzir zatrzymuje proces namnażania wirusa i zakażania następnych komórek CD4.

Telzir z małą dawką rytonawiru oraz w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi („leczenie skojarzone”) jest stosowany do leczenia dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat, zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności HIV.

Wirus HIV może stać się oporny na leki przeciw-HIV. Aby tego uniknąć i zatrzymać postęp procesu chorobowego, bardzo ważne jest, aby przyjmować wszystkie leki dokładnie tak, jak zostały przepisane.

Stosowanie leku Telzir nie zmniejsza ryzyka przeniesienia wirusa HIV. Zakażenie HIV może być przenoszone przez kontakty seksualne z osobami zakażonymi lub przez zakażoną krew (np. poprzez używanie wspólnych igieł).

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU TELZIR

Telzir stosuje się w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru i innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Dlatego jest ważne, aby uważnie zapoznać się z treścią ulotek dołączonych do opakowań tych leków. W przypadku dalszych pytań dotyczących rytonawiru lub innych przepisanych leków, należy skonsultować się z lekarzem prowadzącym lub z farmaceutą.

Kiedy nie przyjmować leku Telzir

- **W przypadku uczulenia (nadwrażliwości)** na fosamprenawir, amprenawir lub na jakiegokolwiek inny składnik leku Telzir (wymieniony w punkcie 6) lub na rytonawir.

- **Jednocześnie z poniższymi lekami:**

- astemizol lub terfenadyna (powszechnie stosowane w leczeniu objawów **alergii** - leki te mogą być dostępne bez recepty)
- pimozyd (stosowany w leczeniu **schizofrenii**)
- cyzapryd (stosowany w leczeniu **niestrawności**)
- pochodne ergotaminy (stosowana w leczeniu **bólów głowy**)
- ryfampicyna (stosowana w leczeniu **gruźlicy**)
- amiodaron, chinidyna, flekainid i propafenon (**leki nasercowe**)
- beprydyl (stosowany w leczeniu **nadciśnienia**)
- podawany doustnie midazolam lub triazolam (stosowane w **stanach lękowych**)
- preparatów zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*).

→ **Jeśli powyższe okoliczności dotyczą pacjenta, należy poinformować o tym lekarza prowadzącego.**

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Telzir

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Telzir należy poinformować lekarza prowadzącego:

- **jeśli pacjent jest uczulony na leki zawierające sulfonamidy.** Może wówczas wystąpić nadwrażliwość na Telzir;
- **jeśli pacjent ma chorobę wątroby.** Lekarz może zalecić zmniejszenie dawek leku Telzir z rytonawirem, w zależności od stopnia uszkodzenia wątroby. Podczas przyjmowania leku Telzir lekarz będzie kontrolował stan pacjenta. Jeżeli choroba wątroby nasili się, lekarz może zdecydować o czasowym lub stałym zaprzestaniu przyjmowania leku Telzir. U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, otrzymujących leczenie skojarzone, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich zaburzeń czynności wątroby;
- **jeśli pacjent choruje na hemofilię.** Zwiększone krwawienia mogą wystąpić u pacjentów przyjmujących inhibitory proteazy (takie jak Telzir). Nie jest znana przyczyna takiego działania. Może być potrzebne dodatkowe zastosowanie czynnika VIII w celu utrzymania krwawień pod kontrolą;
- **jeśli pacjent choruje na cukrzycę.** U niektórych pacjentów przyjmujących leki przeciwretrowirusowe, w tym inhibitory proteazy, odnotowano zwiększenie stężenia cukru we krwi i nasilenie lub wystąpienie cukrzycy;
- **jeśli pacjent przyjmuje jakiegokolwiek inne leki.** Patrz poniżej punkt „Stosowanie leku Telzir z innymi lekami”.

→ **Jeśli powyższe okoliczności dotyczą pacjenta, należy poinformować o tym lekarza prowadzącego.** Lekarz może w trakcie leczenia zalecić wykonanie dodatkowych badań kontrolnych, w tym badania krwi.

Lekarz prowadzący będzie sprawdzał stężenie glukozy we krwi pacjenta przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie stosowania leku Telzir.

Obserwacja ważnych objawów

U niektórych pacjentów przyjmujących leki stosowane w zakażeniu HIV mogą wystąpić inne objawy, które mogą być poważne. Należą do nich:

- dawne zakażenia, które mogą się gwałtownie rozwinąć
- zmiany w sylwetce
- choroby kości.

Pacjent powinien zapoznać się z informacjami o ważnych oznakach i objawach, na które powinien zwrócić uwagę podczas stosowania leku Telzir.

Należy przeczytać informację zawartą w punkcie 4 tej ulotki, w części zatytułowanej ‘Inne możliwe objawy spowodowane skojarzonym leczeniem przeciw HIV’. W przypadku pytań dotyczących tych informacji lub konieczności uzyskania porady:

→ **należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym.**

U pacjenta może wystąpić wysypka skórna. Jednakże stosowanie leku Telzir można kontynuować.

Wysypkę można leczyć lekami przeciwhistaminowymi. Rzadko wysypka może być ciężka i zagrażająca życiu (*zespół Stevensa-Johnsona*). Jeśli taka wystąpi, należy natychmiast zaprzestać stosowania leku Telzir i nigdy więcej nie przyjmować tego leku.

Ochrona innych ludzi. Stosowanie leku Telzir nie zapobiega przeniesieniu wirusa HIV na inne osoby podczas kontaktów seksualnych lub przez zakażoną krew. Aby uchronić inne osoby przed zakażeniem HIV:

- **należy używać prezerwatyw** podczas seksu oralnego i penetracji;
- **nie należy ryzykować przeniesienia zakażenia przez krew** – np. nie używać wspólnych igieł.

Stosowanie leku Telzir z innymi lekami

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wszystkich przyjmowanych obecnie lub ostatnio lekach, w tym lekach pochodzenia roślinnego, a także innych lekach dostępnych bez recepty. Lekarz zdecyduje czy leki te mogą być przyjmowane podczas stosowania leku Telzir z rytonawirem. Jest to **bardzo ważne**, ponieważ lek Telzir lub rytonawir mogą nasilać lub osłabiać działanie innych leków. W niektórych przypadkach może to prowadzić do poważnych problemów zdrowotnych.

Są leki, których nie wolno przyjmować z lekiem Telzir. Należy sprawdzić listę leków znajdującą się na początku punktu 2 tej ulotki w części zatytułowanej 'Kiedy nie przyjmować leku Telzir'.

Stosowanie poniższych leków nie jest zalecane podczas stosowania leku Telzir z rytonawirem:

- dawki **ketokonazolu** i **itakonazolu** większe niż 200 mg na dobę (stosowane w leczeniu **zakażeń grzybiczych**)
- dawki ryfabutyiny większe niż 150 mg co drugi dzień (**antybiotyk**)
- lidokaina podawana we wstrzykiwaniach (**lek znieczulający**)
- halofantryna (stosowana w leczeniu **malarii**)
- syldenafil i wardenafil (stosowane w **zaburzeniach erekcji**)
- lowastatyna, symwastatyna i dawki atorwastatyny większe niż 20 mg na dobę (leki zmniejszające stężenie **cholesterolu**)
- propionian flutykazonu i podobne leki stosowane w leczeniu **astmy**, chyba że ich stosowanie jest niezbędne. W takim przypadku konieczna jest ścisła kontrola.
- lopinawir z rytonawirem w połączeniu (stosowane w leczeniu **zakażeń HIV**)

Pacjent będzie uważnie kontrolowany, jeśli podczas stosowania leku Telzir z rytonawirem będzie przyjmował następujące leki:

- dawki atorwastatyny mniejsze niż 20 mg na dobę (lek zmniejszający stężenie **cholesterolu**)
- karbamazepina, fenobarbital (stosowane w leczeniu **padaczki**)
- cyklosporyna, rapamycyna, takrolimus (stosowane w celu osłabienia **układu odpornościowego**)
- dezypramina, nortryptylina, paroksetyna i podobne leki (stosowane w leczeniu **depresji**)
- warfaryna i inne leki **hamujące krzepnięcie krwi**
- midazolam we wstrzykiwaniach (stosowany w **stanach lękowych**).

Zmiana dawki leku Telzir może być konieczna jeśli pacjent przyjmuje

- etrawirynę (stosowaną w leczeniu zakażeń HIV)

Antykoncepcja hormonalna

Stosowanie leku Telzir z rytonawirem razem z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi może być szkodliwe dla wątroby oraz może osłabiać działanie antykoncepcyjne tych środków.

→ **Należy stosować alternatywne, niehormonalne metody antykoncepcji, takie jak prezerwatywy.**

Nie są dostępne dane dotyczące stosowania leku Telzir z rytonawirem w skojarzeniu z innymi terapiami hormonalnymi, takimi jak hormonalna terapia zastępcza (HTZ).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę:

→ **powinna poradzić się lekarza prowadzącego** na temat ryzyka i korzyści stosowania leku Telzir.

Kobietom zakażonym HIV nie wolno karmić dzieci piersią, ponieważ może dojść do przeniesienia zakażenia HIV na dziecko przez mleko matki. Jeśli pacjentka karmi piersią lub myśli o karmieniu piersią:

→ **powinna poradzić się lekarza.**

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Telzir może powodować zawroty głowy i inne mniej niepokojące działania niepożądane.

→ **Nie należy prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn** jeżeli pacjent nie czuje się dobrze.

Stały kontakt z lekarzem prowadzącym

Telzir pomaga utrzymać pod kontrolą stan pacjenta, ale nie powoduje wyleczenia z zakażenia HIV.

Należy przyjmować go codziennie, aby zatrzymać postęp choroby. Mogą pojawić się inne zakażenia i choroby związane z zakażeniem HIV.

→ **Należy pozostawać w stałym kontakcie z lekarzem prowadzącym i nie przerywać stosowania leku Telzir** bez porozumienia z lekarzem.

3. JAK STOSOWAĆ TELZIR

Telzir należy zawsze przyjmować ściśle według zaleceń lekarza. Bardzo ważne jest, aby przyjmować **pełną**, zaleconą przez lekarza, dawkę dobową leku Telzir i rytonawiru. **Nie należy zwiększać** zalecanej dawki.

W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub z farmaceutą.

Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą lub innym napojem. Telzir w postaci tabletek może być przyjmowany w trakcie posiłków lub niezależnie od nich.

Lek Telzir jest także dostępny w postaci płynnej (zawiesiny doustnej) dla osób, które nie mogą połykać tabletek. Należy przeczytać ulotkę leku Telzir w postaci zawiesiny doustnej, w celu uzyskania informacji, czy może być ona przyjmowana w trakcie posiłków, czy niezależnie od nich.

Jakie dawki należy stosować

Dorośli

Zaleca się stosowanie **jednej tabletki 700 mg leku Telzir dwa razy na dobę** razem ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę.

Dzieci w wieku od 6 lat o masie ciała co najmniej 39 kg

Dzieci mogą przyjmować tabletki dla dorosłych **Telzir, w dawce 700 mg dwa razy na dobę** razem ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę, jeśli są w stanie połykać tabletki w całości.

Dzieci w wieku od 6 lat o masie ciała mniejszej niż 39 kg

Należy podawać lek Telzir w postaci zawiesiny doustnej.

Dorośli z chorobą wątroby

U pacjentów z lekką postacią choroby wątroby stosuje się **jedną tabletkę leku Telzir (700 mg) dwa razy na dobę** z rytonawirem 100 mg **tylko raz na dobę**. U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby wątroby dawkę leku Telzir należy zmniejszyć. Po dostosowaniu dawki nie można używać leku Telzir w postaci tabletek. Konieczne jest zastosowanie leku Telzir w postaci zawiesiny doustnej.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Telzir

W przypadku zastosowania większej dawki leku Telzir, niż została przepisana:

→ **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w celu uzyskania porady.**

Pominięcie dawki leku Telzir

W przypadku pominięcia dawki leku Telzir, należy przyjąć ją jak najszybciej, a następnie kontynuować przyjmowanie leku według zaleceń lekarza. **Nie należy przyjmować podwojonej dawki leku w celu zrównoważenia dawki pominiętej.**

Przerwanie stosowania leku Telzir

Należy przyjmować lek Telzir tak długo, jak zalecił lekarz. Nie przerywać stosowania leku Telzir bez zalecenia lekarza.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Telzir może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. W trakcie leczenia zakażenia HIV nie zawsze jest możliwe stwierdzenie, czy niektóre z występujących działań niepożądanych zostały wywołane przez Telzir, czy przez inne leki przyjmowane w tym samym czasie, czy też przez samą chorobę spowodowaną zakażeniem HIV. Z tego powodu bardzo ważne jest, aby **poinformować lekarza prowadzącego o wszelkich zmianach w stanie zdrowia.**

Bardzo częste objawy niepożądane

Mogą wystąpić **u więcej niż 1 na 10 pacjentów:**

- biegunka
- zwiększenie stężenia cholesterolu (rodzaj tłuszczu we krwi). Lekarz prowadzący będzie sprawdzał stężenie tłuszczów we krwi pacjenta przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie stosowania leku Telzir.

Częste objawy niepożądane

Mogą wystąpić **u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów:**

- zwiększenie stężenia trójglicerydów (rodzaj tłuszczu we krwi). Lekarz prowadzący będzie sprawdzał stężenie tłuszczów we krwi pacjenta przed zastosowaniem i w trakcie stosowania leku Telzir
- nudności lub wymioty, bóle brzucha, luźne stolce
- wysypka skórna (czerwona, wypukła lub swędząca) – jeśli wysypka jest ciężka koniecznym może okazać się zaprzestanie stosowania leku
- ból głowy, zawroty głowy
- uczucie zmęczenia
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych zwanych *aminotransferazami*, zwiększenie aktywności enzymu trzustkowego zwanego *lipazą*
- mrowienie i drętwienie wokół ust i w jamie ustnej.

Niezbyt częste objawy niepożądane

Mogą wystąpić **u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów:**

- obrzęk twarzy, warg i języka (*obrzęk naczynioruchowy*).

Rzadkie objawy niepożądane

Mogą wystąpić **u nie więcej niż 1 na 1000 pacjentów:**

- ciężkie lub zagrażające życiu reakcje skórne (*zespół Stevensa-Johnsona*).

Mogą wystąpić zaburzenia mięśni

Notowano bóle mięśni, przeczulicę lub osłabienie, szczególnie podczas leczenia przeciwtretowirusowego, w tym stosowania inhibitorów proteazy i analogów nukleozydów. Rzadko choroby mięśni były poważne (rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych). Jeśli wystąpią zaburzenia mięśni:

→ **należy powiadomić o tym lekarza prowadzącego.**

U pacjentów z hemofilią mogą nasilić się krwawienia

U pacjentów z hemofilią typu A i B notowano zwiększone krwawienia podczas przyjmowania

inhibitorów proteazy. Jeśli wystąpi taki objaw:

→ **należy natychmiast powiadomić o tym lekarza prowadzącego.**

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych

→ **Należy powiadomić lekarza prowadzącego lub farmaceutę, jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych** lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce.

Inne możliwe objawy spowodowane skojarzonym leczeniem przeciw HIV

Dawne zakażenia mogą się gwałtownie rozwinąć

Pacjenci w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS) mają osłabiony system odpornościowy i częściej u nich dochodzi do wystąpienia poważnych zakażeń (zakażenie oportunistyczne).

U pacjentów tych, wkrótce po rozpoczęciu leczenia przeciw-HIV, mogą rozwinąć się wcześniejsze, utajone zakażenia, powodując pojawienie się objawów zapalenia. Pojawienie się tych objawów wynika prawdopodobnie z wzmocnienia układu immunologicznego, co umożliwia zwalczanie tych zakażeń przez organizm.

W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia lub oznak zapalenia podczas przyjmowania leku Telzir:

→ **należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym. Nie należy przyjmować innych leków stosowanych w zakażeniach bez zalecenia lekarza prowadzącego.**

Mogą wystąpić zmiany w sylwetce

Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe może spowodować zmiany w sylwetce z powodu zmian w rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej:

- **utrata tkanki tłuszczowej** nóg, rąk i twarzy
- **zwiększenie masy tkanki tłuszczowej** na brzuchu, piersiach i w narządach wewnętrznych
- **nagromadzenie tkanki tłuszczowej na karku** (tak zwany bawoli kark).

Przyczyny i długotrwały wpływ tych zaburzeń na zdrowie nie są dotychczas znane. Jeśli wystąpią takie zaburzenia:

→ **należy powiadomić lekarza prowadzącego.**

Mogą wystąpić schorzenia kości

U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu może rozwinąć się zaburzenie kości zwane martwicą kości. Następuje wówczas obumarcie części tkanki kostnej spowodowane ograniczeniem dopływu krwi do kości.

Prawdopodobieństwo wystąpienia tych schorzeń jest większe u pacjentów, którzy:

- przez dłuższy czas stosują skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe,
- dodatkowo stosują leki przeciwzapalne zwane kortykosteroidami,
- piją alkohol,
- mają bardzo słaby układ odpornościowy,
- mają nadwagę.

Objawy, na które należy zwrócić uwagę obejmują:

- **sztywność stawów**
- **ból** (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach)
- **trudności w poruszaniu się.**

Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów:

→ **należy powiadomić lekarza prowadzącego.**

Inne objawy mogące pojawić się w wynikach badań

Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe może również powodować:

- **zwiększenie stężenia kwasu mlekowego** we krwi
- **zwiększenie stężenia cukru lub tłuszczów** we krwi
- **oporność na insulinę** (jeśli pacjent choruje na cukrzycę może być konieczna zmiana dawki insuliny, aby utrzymać właściwy poziom cukru we krwi).

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK TELZIR

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować po terminie ważności podanym na butelce i opakowaniu.

Telzir nie wymaga zachowania szczególnych środków ostrożności podczas przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Telzir

- **Substancją czynną leku jest fosamprenawir.** Każda tabletką zawiera 700 mg fosamprenawiru w postaci fosamprenawiru wapniowego (co odpowiada około 600 mg amprenawiru).
- Inne składniki tabletki to celuloza mikrokrystaliczna, kroscarmeloza sodowa, powidon K30, magnezu stearynian, krzemionka koloidalna bezwodna, hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), triacetyna, żelaza tlenek czerwony (E172).

Jak wygląda lek Telzir i co zawiera opakowanie

Telzir jest dostępny w plastikowych butelkach zawierających 60 tabletek powlekanych. Tabletki są w kształcie kapsułek, różowe, dwuwypukłe, z oznakowaniem 'GXLL7' na jednej stronie.

Telzir jest dostępny również w postaci zawiesiny doustnej do leczenia pacjentów, którzy nie mogą połykać tabletek.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Wytwórca:

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Wielka Brytania

Podmiot odpowiedzialny:

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford TW8 9GS
Wielka Brytania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare sprl/bvba
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 25 11

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare sprl/bvba
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 25 11

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

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

Italia

ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 9212611

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Telzir 50 mg/ml zawiesina doustna

Fosamprenawir

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- **Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.**

Spis treści ulotki:

7. Co to jest Telzir i w jakim celu się go stosuje
8. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Telzir
9. Jak stosować Telzir
10. Możliwe działania niepożądane
11. Jak przechowywać lek Telzir
12. Inne informacje

1. CO TO JEST TELZIR I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Telzir jest stosowany do leczenia zakażenia HIV (wirusem upośledzenia odporności).

Telzir należy do grupy leków znanych jako leki przeciwretrowirusowe. Jest przyjmowany z małą dawką innego leku, rytonawiru, który zwiększa jego stężenie we krwi. Telzir należy do grupy leków przeciwretrowirusowych zwanych *inhibitorami proteazy*. Proteaza jest enzymem wytwarzanym przez HIV umożliwiającym wirusowi na namnażanie się w białych krwinkach (*komórki CD4*) we krwi. Poprzez hamowanie działania proteazy, Telzir zatrzymuje proces namnażania wirusa i zakażenia następnych komórek CD4.

Telzir z małą dawką rytonawiru oraz w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi („leczenie skojarzone”) jest stosowany do leczenia dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat, zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności HIV.

Wirus HIV może stać się oporny na leki przeciw-HIV. Aby tego uniknąć i zatrzymać postęp procesu chorobowego, bardzo ważne jest, aby przyjmować wszystkie leki dokładnie tak, jak zostały przepisane.

Stosowanie leku Telzir nie zmniejsza ryzyka przeniesienia wirusa HIV. Zakażenie HIV może być przenoszone przez kontakty seksualne z osobami zakażonymi lub przez zakażoną krew (np. poprzez używanie wspólnych igieł).

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU TELZIR

Telzir stosuje się w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru i innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Dlatego jest ważne, aby uważnie zapoznać się z treścią ulotek dołączonych do opakowań tych leków. W przypadku dalszych pytań dotyczących rytonawiru lub innych, przepisanych leków, należy skonsultować się z lekarzem prowadzącym lub z farmaceutą.

Kiedy nie przyjmować leku Telzir

- **W przypadku uczulenia** (*nadwrażliwości*) na fosamprenawir, amprenawir lub na jakiegokolwiek inny składnik leku Telzir (wymieniony w punkcie 6), lub na rytonawir.
 - **Jednocześnie z poniższymi lekami:**
 - astemizol lub terfenadyna (powszechnie stosowane w leczeniu objawów **alergii** - leki te mogą być dostępne bez recepty)
 - pimozyd (stosowany w leczeniu **schizofrenii**)
 - cyzapryd (stosowany w leczeniu **niestrawności**)
 - pochodne ergotaminy (stosowana w leczeniu **bólów głowy**)
 - ryfampicyna (stosowana w leczeniu **gruźlicy**)
 - amiodaron, chinidyna, flekainid i propafenon (**leki nasercowe**)
 - beprydyl (stosowany w leczeniu **nadciśnienia**)
 - podawany doustnie midazolam lub triazolam (stosowane w **stanach lękowych**)
 - preparatów zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*).
- **Jeśli powyższe okoliczności dotyczą pacjenta, należy poinformować lekarza prowadzącego.**

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Telzir

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Telzir należy poinformować lekarza prowadzącego:

- **jeśli pacjent jest uczulony na leki zawierające sulfonamidy.** Może wówczas wystąpić nadwrażliwość na Telzir.
 - **jeśli pacjent ma chorobę wątroby.** Lekarz może zalecić zmniejszenie dawek leku Telzir z rytonawirem w zależności od stopnia uszkodzenia wątroby. Podczas przyjmowania leku Telzir lekarz będzie kontrolował stan pacjenta. Jeżeli choroba wątroby nasili się, lekarz może zdecydować o czasowym lub stałym zaprzestaniu przyjmowania leku Telzir. U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, otrzymujących leczenie skojarzone istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich zaburzeń czynności wątroby.
 - **jeśli pacjent choruje na hemofilię.** Zwiększone krwawienia mogą wystąpić u pacjentów przyjmujących inhibitory proteazy (takimi jak Telzir). Nie jest znana przyczyna takiego działania. Może być potrzebne dodatkowe zastosowanie czynnika VIII w celu utrzymania krwawień pod kontrolą.
 - **jeśli pacjent choruje na cukrzycę.** U niektórych pacjentów przyjmujących leki przeciwwirusowe w tym inhibitory proteazy odnotowano zwiększenie stężenia cukru we krwi i nasilenie lub wystąpienie cukrzycy.
 - **jeśli pacjent przyjmuje jakiegokolwiek inne leki.** Patrz poniżej punkt „Stosowanie leku Telzir z innymi lekami”.
- **Jeśli powyższe okoliczności dotyczą pacjenta, należy poinformować o tym lekarza prowadzącego.** Lekarz może w trakcie leczenia zalecić wykonanie dodatkowych badań kontrolnych, w tym badania krwi.

Lekarz prowadzący będzie sprawdzał stężenie glukozy we krwi pacjenta przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie stosowania leku Telzir.

Obserwacja ważnych objawów.

U niektórych pacjentów przyjmujących leki stosowane w zakażeniu HIV mogą wystąpić inne objawy, które mogą być poważne.

Należą do nich:

- dawne zakażenia, które mogą się gwałtownie rozwinąć
- zmiany w sylwetce
- choroby kości.

Pacjent powinien zapoznać się z informacjami o ważnych oznakach i objawach, na które powinien zwrócić uwagę podczas stosowania leku Telzir.

Należy przeczytać informację zawartą w **punkcie 4 tej ulotki, w części zatytułowanej ‘Inne możliwe objawy spowodowane skojarzonym leczeniem przeciw HIV’**. W przypadku pytań dotyczących tych informacji lub konieczności uzyskania porady:

→ **należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym.**

U pacjenta może wystąpić wysypka skórna.

Jednakże stosowanie leku Telzir można kontynuować. Wysypkę można leczyć lekami przeciwhistaminowymi. Rzadko wysypka może być ciężka i zagrażająca życiu (*zespół Stevensa-Johnsona*). Jeśli taka wystąpi, należy natychmiast zaprzestać stosowania leku Telzir i nigdy więcej nie przyjmować tego leku.

Ochrona innych ludzi.

Stosowanie leku Telzir nie zapobiega przeniesieniu wirusa HIV na inne osoby podczas kontaktów seksualnych lub przez zakażoną krew. Aby uchronić inne osoby przed zakażeniem HIV:

- **należy używać prezerwatyw** podczas seksu oralnego i penetracji;
- **nie należy ryzykować przeniesienia zakażenia przez krew** – np. nie używać wspólnych igieł.

Stosowanie leku Telzir z innymi lekami

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wszystkich przyjmowanych obecnie lub ostatnio lekach, w tym lekach pochodzenia roślinnego, a także innych lekach dostępnych bez recepty. Lekarz zdecyduje czy leki te mogą być przyjmowane podczas stosowania leku Telzir z rytonawirem. Jest to **bardzo ważne**, ponieważ lek Telzir lub rytonawir mogą nasilać lub osłabiać działanie innych leków. W niektórych przypadkach może to prowadzić do poważnych problemów zdrowotnych.

Są leki, których nie wolno przyjmować z lekiem Telzir. Należy sprawdzić listę leków znajdującą się na początku punktu 2 tej ulotki w części zatytułowanej 'Kiedy nie przyjmować leku Telzir'.

Stosowanie poniższych leków nie jest zalecane podczas stosowania leku Telzir z rytonawirem:

- dawki **ketokonazolu** i **itakonazolu** większe niż 200 mg/dobę (stosowane w leczeniu **zakażeń grzybiczych**)
- dawki ryfabutyliny większe niż 150 mg co drugi dzień (**antybiotyk**)
- lidokaina podawana we wstrzykiwaniach (**lek znieczulający**)
- halofantryna (stosowana w leczeniu **malarii**)
- syldenafil i wardenafil (stosowane **w zaburzeniach erekcji**)
- lowastatyna, symwastatyna i dawki atorwastatyny większe niż 20 mg na dobę (leki zmniejszające stężenie **cholesterolu**)
- propionian flutykazonu i podobne leki stosowane w leczeniu **astmy**, chyba że ich stosowanie jest niezbędne. W takim przypadku konieczna jest ścisła kontrola.
- lopinawir z rytonawirem w połączeniu (stosowane w leczeniu **zakażeń HIV**)

Pacjent będzie uważnie kontrolowany, jeśli podczas stosowania leku Telzir z rytonawirem będzie przyjmował następujące leki:

- dawki atorwastatyny mniejsze niż 20 mg na dobę (lek zmniejszający stężenie **cholesterolu**)
- karbamazepina, fenobarbital (stosowane w leczeniu padaczki)
- cyklosporyna, rapamycyna, takrolimus (stosowane w celu osłabienia **układu odpornościowego**)
- dezypramina, nortryptylina, paroksetyna i podobne leki (stosowane w leczeniu **depresji**)
- warfaryna i inne leki **hamujące krzepnięcie krwi**
- midazolam we wstrzykiwaniach (stosowany w **stanach lękowych**).

Zmiana dawki leku Telzir może być konieczna jeśli pacjent przyjmuje

- etrawirynę (stosowaną w leczeniu zakażeń HIV)

Antykoncepcja hormonalna

Stosowanie leku Telzir z rytonawirem razem z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi może być szkodliwe dla wątroby oraz może osłabiać działanie antykoncepcyjne tych środków.

→ **Należy stosować alternatywne, niehormonalne, metody antykoncepcji, takie jak prezerwatywy.**

Nie są dostępne dane dotyczące stosowania leku Telzir z rytonawirem w skojarzeniu z innymi

terapiami hormonalnymi, takimi jak hormonalna terapia zastępcza (HTZ).

Stosowanie leku Telzir z jedzeniem i piciem

Dorośli powinni przyjmować zawiesinę doustną Telzir **bez** pokarmu i na pusty żołądek.

Dzieci i młodzież powinni przyjmować zawiesinę doustną Telzir **z** posiłkiem.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę,

→ **powinna poradzić się lekarza prowadzącego** na temat ryzyka i korzyści stosowania leku Telzir.

Kobietom zakażonym HIV nie wolno karmić dzieci piersią, ponieważ może dojść do przeniesienia zakażenia HIV na dziecko przez mleko matki. Jeśli pacjentka karmi piersią lub myśli o karmieniu piersią:

→ **powinna poradzić się lekarza.**

Ważne informacje o substancjach pomocniczych zawiesiny doustnej Telzir

Telzir zawiesina doustna zawiera **propylu parahydroksybenzoesan i metylu parahydroksybenzoesan**. Składniki te mogą powodować reakcje alergiczne (mogą być opóźnione).

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Telzir może powodować zawroty głowy i inne mniej niepokojące działania niepożądane.

→ **Nie należy prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn** jeżeli pacjent nie czuje się dobrze.

Stały kontakt z lekarzem prowadzącym

Telzir pomaga utrzymać pod kontrolą stan pacjenta, ale nie powoduje wyleczenia z zakażenia HIV.

Należy przyjmować go codziennie, aby zatrzymać postęp choroby. Mogą pojawić się inne zakażenia i choroby związane z zakażeniem HIV.

→ **Należy pozostawać w stałym kontakcie z lekarzem prowadzącym i nie przerywać stosowania leku Telzir** bez porozumienia z lekarzem.

3. JAK STOSOWAĆ TELZIR

Telzir należy zawsze przyjmować ściśle według zaleceń lekarza. Bardzo ważne jest, aby przyjmować **pełną**, zaleconą przez lekarza, dawkę dobową leku Telzir i rytonawiru. **Nie należy zwiększać** zalecanej dawki.

W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub z farmaceutą.

Wstrząsać butelką przez 20 sekund przed pierwszym użyciem. Wstrząsać butelką przez 5 sekund przed kolejnym użyciem.

Do opakowania dołączona jest strzykawka dozująca 10 ml umożliwiającą dokładne odmierzenie dawki.

Jakie dawki należy stosować

Dorośli

Dorośli powinni przyjmować zawiesinę doustną Telzir **bez pokarmu** i na pusty żołądek.

Zaleca się stosowanie **14 ml leku Telzir w postaci zawiesiny doustnej** (700 mg fosamprenawiru) **dwa razy na dobę** razem ze 100 mg rytonawiru (w postaci kapsułek lub roztworu doustnego) **dwa razy na dobę**.

Dzieci w wieku od 6 lat o masie ciała co najmniej 25 kg

Dzieciom należy podawać zawiesinę doustną Telzir **wraz z posiłkiem**.

Lekarz prowadzący ustali odpowiednią dawkę leku na podstawie masy ciała pacjenta.

Zalecana dawka leku **Telzir** w postaci zawiesiny doustnej to **0,36 ml/kg mc.** (18 mg/kg mc. fosamprenawiru) **dwa razy na dobę** z 3 mg/kg mc. rytonawiru w postaci roztworu doustnego dwa razy na dobę.

Niemożliwe jest podanie zaleceń dotyczących dawkowania dla dzieci o masie ciała mniejszej niż 25 kg.

Dzieciom można podawać kapsułki rytonawir dla dorosłych (100 mg dwa razy na dobę), jeśli ich masa ciała jest nie mniejsza niż 33 kg i są w stanie połknąć kapsułkę w całości.

Alternatywa dla podawania leku Telzir w postaci zawiesiny doustnej

Dzieciom można podawać tabletki dla dorosłych - jedną tabletkę **Telzir 700 mg dwa razy na dobę** (z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę), jeśli ich masa ciała jest nie mniejsza niż 39 kg i są w stanie połknąć tabletkę w całości.

Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Lek Telzir nie jest zalecany u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Dorośli z chorobą wątroby

U pacjentów z lekką postacią choroby wątroby stosuje się **14 ml zawiesiny doustnej Telzir (700 mg fosamprenawiru) dwa razy na dobę** z rytonawirem 100 mg **tylko raz na dobę**. U pacjentów z umiarkowaną postacią choroby wątroby zalecaną dawką leku Telzir jest **9 ml zawiesiny doustnej Telzir (450 mg fosamprenawiru) dwa razy na dobę** ze 100 mg rytonawiru mg **tylko raz na dobę**. U pacjentów z ciężką postacią choroby wątroby zalecaną dawką leku Telzir jest 6 ml zawiesiny doustnej Telzir (300 mg fosamprenawiru) dwa razy na dobę ze 100 mg rytonawiru mg **tylko raz na dobę**.

Należy postępować zgodnie z instrukcją

Leku Telzir nie wolno mieszać z innymi lekami ani w butelce, ani w strzykawce.

1. **Wstrząsnąć energicznie butelkę** przed użyciem.
2. **Odkręcić zakrętkę butelki** i odłożyć ją w bezpieczne miejsce.
3. **Wcisnąć plastikowy łącznik do szyjki butelki**, trzymając mocno butelkę.
4. **Włożyć końcówkę strzykawki do łącznika**.
5. **Odwrócić butelkę do góry dnem**.
6. **Wyciągnąć tłok strzykawki** aż do nabrania pierwszej porcji dawki leku.
7. **Odwrócić butelkę dnem do dołu** i wyciągnąć strzykawkę z łącznika.
8. **Włożyć końcówkę strzykawki do ust** pod policzek i podać dawkę leku, **powoli naciskając tłok strzykawki**, aby umożliwić przelknięcie leku. **Nie** naciskać zbyt mocno. Gwałtowne wlanie leku do gardła może spowodować zadławienie się.
9. **Powtórzyć czynności 4-8 w ten sam sposób aż do pobrania pełnej dawki leku**.
10. **Po użyciu strzykawki nie pozostawiać w butelce**, należy ją wypłukać dokładnie w czystej wodzie. Pozostawić ją do wyschnięcia przed ponownym użyciem.
11. **Zakręcić dokładnie butelkę zakrętką**.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Telzir

W przypadku zastosowania większej dawki leku Telzir, niż została przepisana:

→ **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w celu uzyskania porady.**

Pominięcie dawki leku Telzir

W przypadku pominięcia dawki leku Telzir, należy przyjąć ją jak najszybciej, a następnie kontynuować przyjmowanie leku według zaleceń lekarza. **Nie należy przyjmować podwojonej dawki leku w celu zrównoważenia dawki pominiętej.**

Przerwanie stosowania leku Telzir

Należy przyjmować lek Telzir tak długo jak zaleci lekarz. Nie przerywać stosowania leku Telzir bez zalecenia lekarza.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Telzir może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W trakcie leczenia zakażenia HIV nie zawsze jest możliwe stwierdzenie, czy niektóre z występujących działań niepożądanych zostały wywołane przez Telzir, czy przez inne leki przyjmowane w tym samym czasie, czy też przez samą chorobę spowodowaną zakażeniem HIV. Z tego powodu bardzo ważne jest, aby **poinformować lekarza prowadzącego o wszelkich zmianach w stanie zdrowia**.

Bardzo częste objawy niepożądane

Mogą wystąpić **u więcej niż 1 na 10 pacjentów**:

- biegunka
- zwiększenie stężenia cholesterolu (rodzaj tłuszczu we krwi). Lekarz prowadzący będzie sprawdzał stężenie tłuszczów we krwi pacjenta przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie stosowania leku Telzir.

Częste objawy niepożądane

Mogą wystąpić **u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów**:

- zwiększenie stężenia trójglicerydów (rodzaj tłuszczu we krwi). Lekarz prowadzący będzie sprawdzał stężenie tłuszczów we krwi pacjenta przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie stosowania leku Telzir
- nudności lub wymioty, bóle brzucha, luźne stolce
- wysypka skórna (*czerwona, wypukła lub swędząca*) – jeśli wysypka jest ciężka koniecznym może okazać się zaprzestanie stosowania leku
- ból głowy, zawroty głowy
- uczucie zmęczenia
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych zwanych *aminotransferazami*, zwiększenie aktywności enzymu trzustkowego zwanego *lipazą*
- mrowienie i drętwienie wokół ust i w jamie ustnej.

Niezbyt częste objawy niepożądane

Mogą wystąpić **u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów**:

- obrzęk twarzy, warg i języka (*obrzęk naczynioruchowy*).

Rzadkie objawy niepożądane

Mogą wystąpić **u nie więcej niż 1 na 1000 pacjentów**:

- ciężkie lub zagrażające życiu reakcje skórne (*Zespół Stevensa-Johnsona*).

Mogą wystąpić zaburzenia mięśni

Notowano bóle mięśni, przeczulicę lub osłabienie, szczególnie podczas leczenia przeciwtretowirusowego, w tym stosowania inhibitorów proteazy i analogów nukleozydów. Rzadko choroby mięśni były poważne (rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych).

Jeśli wystąpią zaburzenia mięśni:

→ **należy powiadomić o tym lekarza prowadzącego.**

U pacjentów z hemofilią mogą nasilić się krwawienia

U pacjentów z **hemofilią typu A i B** notowano zwiększone krwawienia podczas przyjmowania inhibitorów proteazy. Jeśli wystąpi taki objaw:

→ **należy natychmiast powiadomić o tym lekarza prowadzącego.**

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych

→ **Należy powiadomić lekarza prowadzącego lub farmaceutę, jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce.**

Inne możliwe objawy spowodowane skojarzonym leczeniem przeciw HIV

Dawne zakażenia mogą się gwałtownie rozwinąć

Pacjenci w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS) mają osłabiony system odpornościowy i częściej u nich dochodzi do wystąpienia poważnych zakażeń (zakażenie oportunistyczne).

U pacjentów tych, wkrótce po rozpoczęciu leczenia przeciw -HIV, mogą rozwinąć się wcześniejsze, utajone zakażenia, powodując pojawienie się objawów zapalenia. Pojawienie się tych objawów wynika prawdopodobnie z wzmocnienia układu immunologicznego, co umożliwia zwalczanie tych zakażeń przez organizm.

W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia lub oznak zapalenia podczas przyjmowania leku Telzir:

→ **należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym. Nie należy przyjmować innych leków stosowanych w zakażeniach bez zalecenia lekarza prowadzącego.**

Mogą wystąpić zmiany w sylwetce

Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe może spowodować zmiany w sylwetce z powodu zmian w rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej:

- **utrata tkanki tłuszczowej** nóg, rąk i twarzy
- **zwiększenie masy tkanki tłuszczowej** na brzuchu, piersiach i w narządach wewnętrznych
- **nagromadzenie tkanki tłuszczowej na karku** (tak zwany bawoli kark).

Przyczyny i długotrwały wpływ tych zaburzeń na zdrowie nie są dotychczas znane. Jeśli wystąpią takie zaburzenia:

→ **należy powiadomić lekarza prowadzącego**

Mogą wystąpić schorzenia kości

U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu może rozwinąć się zaburzenie kości zwane martwicą kości. Następuje wówczas obumarcie części tkanki kostnej spowodowane ograniczeniem dopływu krwi do kości.

Prawdopodobieństwo wystąpienia tych schorzeń jest większe u pacjentów, którzy:

- przez dłuższy czas stosują skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe,
- dodatkowo stosują leki przeciwzapalne zwane kortykosteroidami,
- piją alkohol,
- mają bardzo słaby układ odpornościowy,
- mają nadwagę

Objawy, na które należy zwrócić uwagę obejmują:

- **szttywność stawów**
- **ból** (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach)
- **trudności w poruszaniu się.**

Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów:

→ **należy powiadomić lekarza prowadzącego.**

Inne objawy mogące pojawić się w wynikach badań

Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe może również powodować:

- **zwiększenie stężenia kwasu mlekowego** we krwi
- **zwiększenie stężenia cukru lub tłuszczów** we krwi
- **oporność na insulinę** (jeśli pacjent choruje na cukrzycę może być konieczna zmiana dawki insuliny aby utrzymać właściwy poziom cukru we krwi).

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK TELZIR

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie zamrażać. Lek Telzir nie wymaga zachowania żadnych innych szczególnych środków ostrożności podczas przechowywania.

Nie stosować leku Telzir po terminie ważności podanym na butelce i opakowaniu.

Należy pozbyć się butelki z lekiem 28 dni po pierwszym otwarciu, ale nie należy wyrzucać jej do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Telzir

- **Substancją czynną leku jest fosamprenawir.** Każdy ml zawiesiny doustnej zawiera 50 mg fosamprenawiru w postaci fosamprenawiru wapniowego (co odpowiada około 43 mg amprenawiru)
- Inne składniki to: hypromeloza, sukraloza, polisorbat 80, wapnia chlorek dwuwodny, sztuczny aromat winogronowej gumy do żucia, naturalny aromat miętowy, woda oczyszczona, glikol propylenowy, metylu parahydroksybenzoesan (E218) i propylu parahydroksybenzoesan (E216).

Jak wygląda lek Telzir i co zawiera opakowanie

Telzir jest dostępny w plastikowych butelkach zawierających 225 ml zawiesiny doustnej.

Do opakowania jest dołączona strzykawka dozująca o pojemności 10 ml i łącznik. Zawiesina jest koloru białego lub prawie białego.

Telzir jest dostępny również w postaci tabletek powlekanych 700 mg.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Wytwórca

Glaxo Wellcome GmbH&Co. KG
Industriestrasse 32-36
D-23843 Bad Oldesloe
Niemcy

Podmiot odpowiedzialny

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford TW8 9GS
Wielka Brytania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare sprl/bvba
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 25 11

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare sprl/bvba
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 25 11

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

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

Italia

ViiV Healthcare S.r.l

Tel: + 39 (0)45 9212611

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd

Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Tel: + 371 67312687

lv-epasts@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB

Tel: + 370 5 264 90 00

info.lt@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy

Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB

Tel: + 46 (0)8 638 93 00

info.produkt@gsk.com

United Kingdom

ViiV Healthcare UK Ltd

Tel: + 44 (0)800 221441

customercontactuk@gsk.com

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>