

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Telzir 50 mg/ml perorální suspenze

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Pomocné látky:

Methylparaben (E218) 1,5 mg/ml

Propylparaben (E216) 0,2 mg/ml

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální suspenze

Suspenze je bílá nebo téměř bílá.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

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

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

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

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

### 4.2 Dávkování a způsob podání

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

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

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

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

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

Suspenze přípravku Telzir se podává perorálně.

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

Telzir je rovněž dostupný jako 700mg potahované tablety.

### Dospělí

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

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

### Pediatrická populace (ve věku od 6 let a starší)

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

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

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

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

### Děti mladší než 6 let

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

### Doporučené dávkování přípravku Telzir s ritonavirem

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

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

#### Senioři (starší než 65 roků)

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

#### Porucha funkce ledvin

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

#### Porucha funkce jater

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

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

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

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

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

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

### **4.3 Kontraindikace**

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Přestože se prokázalo, že efektivní virová suprese antiretrovirovou léčbou významně snižuje riziko sexuálního přenosu, nelze vyloučit reziduální riziko. Je nutno dodržet opatření k zabránění přenosu v souladu s národními doporučeními.

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

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

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

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

#### Onemocnění jater

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

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

Pacienti s preexistující poruchou funkce jater, včetně chronické aktivní hepatitidy, mají během kombinované antiretrovirové terapie zvýšenou frekvenci jaterních funkčních abnormalit a mají být

pravidelně kontrolování podle standardních postupů. Vyskytnou-li se u těchto pacientů známky zhoršování jaterního onemocnění, musí se zvážit přerušeni nebo zastavení terapie.

### Léčiva – interakce

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Exantém/kožní reakce

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

#### Pacienti s hemofilií

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

#### Tělesná hmotnost a metabolické parametry

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

#### Syndrom imunitní reaktivace

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

#### Osteonekróza

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

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

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

Kromě toho jak amprenavir, aktivní metabolit fosamprenaviru, tak ritonavir jsou primárně metabolizovány v játrech prostřednictvím CYP3A4, tudíž jakákoli léčiva, která buď sdílejí tuto metabolickou cestu, nebo modifikují aktivitu CYP3A4, mohou modifikovat farmakokinetiku

amprenaviru a ritonaviru. A obdobně podání fosamprenaviru s ritonavirem může modifikovat farmakokinetiku jiných léčivých látek, které sdílejí tuto metabolickou cestu.

Interaktivní studie byly provedeny pouze u dospělých pacientů.

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

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





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

<p><b>Maravirok</b></p> <p>300 mg dvakrát denně</p>	<p>Maravirok AUC<sub>12</sub> ↑ 2,49  Maravirok C<sub>max</sub> ↑ 1,52  Maravirok C<sub>12</sub> ↑ 4,74</p> <p>Amprenavir: AUC<sub>12</sub> ↓ 0,65  Amprenavir C<sub>max</sub> ↓ 0,66  Amprenavir C<sub>12</sub> ↓ 0,64</p> <p>Ritonavir AUC<sub>12</sub> ↓ 0,66  Ritonavir C<sub>max</sub> ↓ 0,61  Ritonavir C<sub>12</sub> ↔ 0,86</p>	<p>Souběžné podávání se nedoporučuje. Pozorované významné snížení C<sub>min</sub> amprenaviru může u pacientů vést k virologickému selhání.</p>
<p><i>Léčiva proti viru hepatitidy C</i></p>		
<p><b>Simeprevir</b> <b>Daklatasvir</b></p>	<p>Nebylo studováno. Výsledky ze studií s jinými inhibitory proteázy HIV a simeprevirem nebo daklatasvirem naznačují, že současné podávání s fosamprenavirem/ritonavirem pravděpodobně vede ke zvýšení expozic simepreviru nebo daklatasviru v plazmě kvůli inhibici enzymu CYP3A4.</p>	<p>Nedoporučuje se.</p>
<p><b>Paritaprevir (kombinovaný s ritonavirem a ombitasvirem a podávaný současně s dasabuvirem)</b></p>	<p>Nebylo studováno. Výsledky ze studií s jinými inhibitory proteázy HIV a paritaprevirem/ritonavirem/ombitasvirem +/- dasabuvirem naznačují, že současné podávání fosamprenaviru/ritonaviru s paritaprevirem/ritonavirem/ombitasvirem +/- dasabuvirem pravděpodobně vede ke zvýšení expozic paritapreviru v plazmě kvůli inhibici enzymu CYP3A4 a vyšší dávce ritonaviru.</p>	<p>Kontraindikováno (viz bod 4.3).</p>
<p><b>ANTIARYTMIKA</b></p>		

<b>Amiodaron Bepridil Chinidin Flekainid Propafenon</b>	Amiodaron: očekávané ↑ Bepridil: očekávané ↑ Chinidin: očekávané ↑  (inhibice CYP3A4 fosamprenavir/ritonavirem)  Flekainid: očekávané ↑ Propafenon: očekávané ↑  (inhibice CYP2D6 ritonavirem)	Kontraindikováno (viz bod 4.3). Možnost závažné a/nebo život ohrožující reakce, jako jsou srdeční arytmie.
<b>DERIVÁTY ERGOTAMINU</b>		
<b>Dihydroergotamin Ergotamin Ergometrin Methylergometrin</b>	Dihydroergotamin: očekávané ↑ Ergotamin: očekávané ↑ Ergometrin: očekávané ↑ Methylergometrin: očekávané ↑  (inhibice CYP3A4 fosamprenavirem/ritonavi- rem)	Kontraindikováno (viz bod 4.3). Možnost závažné a/nebo život ohrožující reakce - toxicity ergotaminu, projevující se periferním vasospasmem a ischemií končetin a jiných tkání.
<b>LÉČIVA UPRAVUJÍCÍ MOTILITU GASTROINTESTINÁLNÍHO TRAKTU</b>		
<b>Cisaprid</b>	Cisaprid: očekávané ↑  (inhibice CYP3A4 fosamprenavirem/ritonavi- rem)	Kontraindikováno (viz bod 4.3). Možnost závažné a/nebo život ohrožující reakce, jako jsou srdeční arytmie.
<b>ANTIISTAMINIKA (ANTAGONISTÉ HISTAMINOVÝCH H<sub>1</sub> RECEPTORŮ)</b>		
<b>Astemizol Terfenadin</b>	Astemizol: očekávané ↑ Terfenadin: očekávané ↑  (inhibice CYP3A4 fosamprenavirem/ritonavi- rem)	Kontraindikováno (viz bod 4.3). Možnost závažné a/nebo život ohrožující reakce, jako jsou srdeční arytmie.
<b>NEUROLEPTIKA</b>		
<b>Pimozid</b>	Pimozid: očekávané ↑  (inhibice CYP3A4 fosamprenavirem/ritonavi- rem)	Kontraindikováno (viz bod 4.3). Možnost závažné a/nebo život ohrožující reakce, jako jsou srdeční arytmie.
<b>ANTIPSYCHOTIKA</b>		

<b>Kvetiapin</b>	Očekává se, že koncentrace kvetiapinu se zvýší vzhledem k inhibici CYP3A přípravkem Telzir.	Současné podávání přípravku Telzir a kvetiapinu je kontraindikováno, protože může zvyšovat toxicitu spojenou s kvetiapinem. Zvýšená koncentrace kvetiapinu v plazmě může vést ke komatu.
<b>Lurasidon</b>  Nejsou studie interakcí s FPV/RTV	Lurasidon: očekávané ↑ (inhibice CYP3A4)	Současné podávání fosamprenaviru/ritonaviru s lurasidonem je kontraindikováno vzhledem k potenciálním závažným a/nebo život ohrožujícím reakcím spojeným s lurasidonem (viz bod 4.3).
<b>INFEKCE</b>		
<i>Antibakteriální léčivé přípravky:</i>		
<b>Klarithromycin</b>  Studie provedena s amprenavirem.  Studie lékové interakce FPV/RTV nebyly provedeny.	Klarithromycin: očekávané střední ↑ (inhibice CYP3A4)	Užívat s opatrností.
<b>Erythromycin</b>  Studie lékových interakcí nebyly provedeny.	Erythromycin: očekávané ↑ (inhibice CYP3A4 fosamprenavirem/ritonavirem)	Užívat s opatrností.
<i>Antimykobakteriální léčiva:</i>		
<b>Rifabutin</b> 150 mg každý druhý den	Rifabutin: $C_{max} \downarrow 14 \% ^*$ Rifabutin: $AUC(0-8) \leftrightarrow ^*$  25-O-desacetylriřabutinu: $C_{max} \uparrow 6krát^*$ 25-O-desacetylriřabutinu: $AUC(0-48) \uparrow 11krát^*$ *ve srovnání s 300 mg rifabutinu jednou denně  Expozice amprenaviru se nemění ve srovnání s dřívějšími údaji.  (smířšená indukce/inhibice CYP3A4)	Zvýřšení 25-O-desacetylriřabutinu (aktivní metabolit) může potenciálně vést ke zvýřšení výřkytu nežádoucích účinků rifabutinu, zvlářtě uveitidy.  Doporučuje se snížit standardní dávku rifabutinu o 75 % (t.j. na 150 mg každý druhý den). Může být nutné i další snížení dávky (viz bod 4.4).

<p><b>Rifampicin</b> 600 mg jednou denně</p> <p>(amprenavir bez ritonaviru)</p> <p>Studie lékových interakcí s fosamprenvirem/ritonavirem nebyly provedeny.</p>	<p>Amprenavir: AUC ↓ 82 %</p> <p>Očekávané významné ↓ APV.</p> <p>(inhibice CYP3A4 rifampicinem)</p>	<p>Kontraindikováno (viz bod 4.3).</p> <p>Snížení AUC amprenaviru může vést k virologickému selhání a vývoji rezistence. Během pokusů o překonání snížené expozice zvýšením dávky jiných inhibitorů proteázy s ritonavirem byl pozorován zvýšený výskyt jaterních nežádoucích účinků.</p>
<p><i>Antimykotika:</i></p>		
<p><b>Ketokonazol</b> 200 mg jednou denně po dobu čtyř dnů</p> <p><b>Itrakonazol</b></p> <p>Studie lékových interakcí nebyly provedeny.</p>	<p>Ketokonazol: C<sub>max</sub> ↑ 25 % Ketokonazol: AUC ↑ 2,69krát</p> <p>Amprenavir: C<sub>max</sub> ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C<sub>min</sub> ↔</p> <p>Itrakonazol: očekávané ↑</p> <p>(inhibice CYP3A4 fosamprenvirem/ritonavirem)</p>	<p>Vysoké dávky (&gt; 200 mg/den) ketokonazolu nebo itraconazolu se nedoporučují.</p>
<p><b>ANTACIDA, ANTAGONISTÉ HISTAMINOVÝCH H<sub>2</sub> RECEPTORŮ A INHIBITORY PROTONOVÉ PUMPY</b></p>		
<p><b>Jednorázová dávka 30 ml suspenze antacida (ekvivalent 3,6 gramů hydroxidu hlinitého a 1,8 gramů hydroxidu hořečnatého)</b></p> <p>(Telzir 1400 mg v jednotlivé dávce)</p> <p><b>Ranitidin</b> 300 mg v jednotlivé dávce</p> <p>(Telzir 1400 mg v jednotlivé dávce)</p> <p><b>Esomeprazol</b> 20 mg jednou denně</p>	<p>Amprenavir: C<sub>max</sub> ↓ 35 % Amprenavir: AUC ↓ 18 % Amprenavir: C<sub>min</sub> (C<sub>12h</sub>) ↔</p> <p>Amprenavir: C<sub>max</sub> ↓ 51 % Amprenavir: AUC ↓ 30 % Amprenavir: C<sub>min</sub> (C<sub>12h</sub>) ↔</p> <p>Amprenavir: C<sub>max</sub> ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C<sub>min</sub> (C<sub>12h</sub>) ↔</p> <p>(zvýšení pH prostředí žaludku)</p>	<p>Dávku není zapotřebí upravovat při podávání s antacidy, inhibitory protonové pumpy, nebo antagonisty histaminových H<sub>2</sub> receptorů.</p>

<b>ANTI-KONVULZIVA</b>		
<p><b>Fenytoin</b> 300 mg jednou denně</p>	<p>Fenytoin: <math>C_{max}</math> ↓ 20 % Fenytoin: AUC ↓ 22 % Fenytoin: <math>C_{min}</math> ↓ 29 %</p> <p>(středně silná indukce CYP3A4 fosamprenavirem/ritonavirem)</p> <p>Amprenavir: <math>C_{max}</math> ↔ Amprenavir: AUC ↑ 20 % Amprenavir: <math>C_{min}</math> ↑ 19 %</p>	<p>Doporučuje se, aby plazmatické koncentrace fenytoinu byly monitorovány a dávka fenytoinu byla náležitě zvýšena.</p>
<p><b>Fenobarbital</b> <b>Karbamazepin</b></p> <p>Studie lékových interakcí nebyly provedeny.</p>	<p>Amprenavir: očekávané ↓</p> <p>(středně silná indukce CYP3A4)</p>	<p>Užívat s opatrností (viz bod 4.4).</p>
<p><b>Lidokain</b> (systémově podávaný)</p> <p>Studie lékových interakcí nebyly provedeny.</p>	<p>Lidokain: očekávané ↑</p> <p>(inhibice CYP3A4 fosamprenavirem/ritonavirem)</p>	<p>Souběžné použití se nedoporučuje. Může být příčinou závažných nežádoucích účinků (viz bod 4.4).</p>
<p><b>Halofantrin</b></p> <p>Studie lékových interakcí nebyly provedeny.</p>	<p>Halofantrin: očekávané ↑</p> <p>(inhibice CYP3A4 fosamprenavirem/ritonavirem)</p>	<p>Souběžné použití se nedoporučuje. Může být příčinou závažných nežádoucích účinků (viz bod 4.4).</p>
<b>INHIBITORY PDE5</b>		

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

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



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

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

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

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

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

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

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

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

##### Kojení

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

Doporučuje se, aby ženy infikované HIV své děti vůbec nekojily, aby se zabránilo přenosu HIV.

## Fertilita

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

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

### **4.8 Nežádoucí účinky**

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

## Souhrn bezpečnostního profilu

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

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

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

## Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

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

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

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

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

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

### **Popis vybraných nežádoucích účinků**

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Děti/další skupiny pacientů**

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

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

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

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

### **Hlášení podezření na nežádoucí účinky**

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

## **4.9 Předávkování**

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

#### **Mechanismus účinku**

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

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

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

### Antivirové působení *in vitro*

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

### Rezistence

#### *In vivo*

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

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

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

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

b) Pacienti již léčení PI

#### Amprenavir

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

#### Fosamprenavir

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

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

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

### **Antivirová aktivita podle genotypové/fenotypové rezistence**

#### Testování genotypových rezistencí

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

#### Testování pomocí fenotypové rezistence

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

#### Klinické zkušenosti

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

#### Dospělí pacienti doposud neléčení antiretrovirotiky

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

#### Dospělí pacienti již léčení antiretrovirotiky

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

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

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

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

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

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

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

Vysvětlivky k tabulce 3:

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

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

FPV/RTV: Kombinace léčiv fosamprenavir a ritonavir

LPV/RTV: Kombinace léčiv lopinavir a ritonavir

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

	Týden 48 AAUCMB		
	(n)		
Skóre senzitivity genotypu ku optimalizovanému pozadí	Všichni pacienti	Vnímavost k léčbě kombinací FPV/RTV, < 4 mutace od skóre	Rezistence k léčbě kombinací FPV/RTV, ≥ 4 mutací od skóre
0	-1,42 (8)	-1,83 (4)	-1,01 (4)
1	-1,30 (35)	-1,42 (29)	-0,69 (6)
≥ 2	-1,68 (62)	-1,76 (56)	-0,89 (6)
Všichni pacienti	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)

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

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

#### Děti od šesti let a dospívající

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

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

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

	Pacienti ve věku 6 až 11 N = 30	Pacienti ve věku 12 až 18 N = 40
<b>Výchozí charakteristiky</b>		

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

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

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

### Absorpce

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

Po opakovaném perorálním podávání ekvivalentních dávek fosamprenaviru a amprenaviru byly pozorovány srovnatelné hodnoty AUC amprenaviru, avšak po podání fosamprenaviru byly přibližně o 30 % nižší hodnoty C<sub>max</sub> a přibližně o 28 % vyšší hodnoty C<sub>min</sub>.

Současné podávání ritonaviru s fosamprenavirem zvyšuje plazmatickou hodnotu AUC amprenaviru přibližně dvakrát a plazmatickou koncentraci C<sub>t,ss</sub> 4x až 6x, v porovnání s hodnotami získanými při podávání fosamprenaviru samotného.

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

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

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

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

### Distribuce

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

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

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

### Biotransformace

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

### Eliminace

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

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

### Zvláštní skupiny pacientů

#### Dětská populace

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

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

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

### Senioři

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

### Porucha funkce ledvin

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

### Porucha funkce jater

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

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

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

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

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

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

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

### Těhotenství

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

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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

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

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

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

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



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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

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

### **6.2 Inkompatibility**

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

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.  
Zlikvidujte 28 dnů po prvním otevření.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Chraňte před mrazem.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

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

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/04/282/002

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 12. července 2004

Datum posledního prodloužení registrace: 15. května 2009

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

01/2021

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