

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Telzir[®], 700 mg, film tablete

INN: fosamprenavir

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta leka sadrži 700 mg fosamprenavira, u obliku fosamprenavir-kalcijuma (što odgovara dozi od približno 600 mg amprenavira).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Film tablete ružičaste boje, oblika kapsule, bikonveksne, sa oznakom GXLL7 sa jedne strane tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Primena leka Telzir u kombinaciji sa niskom dozom ritonavira indikovana je u terapiji infekcije virusom humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1) odraslih osoba, adolescenata i dece uzrasta 6 godina i starije, u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekovima.

Primena leka Telzir u kombinaciji sa niskom dozom ritonavira se nije pokazala efektivnom, kao kombinovana terapija lopinavirom/ritonavikom u terapiji odraslih osoba koje su umereno lečene antiretrovirusnim lekovima. Nisu sprovedena komparativna klinička ispitivanja kod dece ili adolescenata.

Nije dovoljno ispitana primena leka Telzir u kombinaciji sa niskom dozom ritonavira kod prethodno intenzivno lečenih pacijenata.

Kod pacijenata kod kojih je primenjen inhibitor proteaze (PI), terapijski izbor leka bi trebalo da bude zasnovan na individualnoj analizi virusne rezistencije i podacima o ranijem lečenju (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Lek Telzir se mora primenjivati samo sa niskom dozom ritonavira, kao farmakokinetičkim pojačivačem amprenavira i u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekovima. Stoga se mora proučiti *Sažetak karakteristika leka* ritonavir pre započinjanja terapije lekom Telzir.

Terapiju treba da započne lekar koji ima iskustva u lečenju HIV infekcije.

Fosamprenavir je prolek amprenavira i ne sme se istovremeno primenjivati sa drugim lekovima koji sadrže amprenavir.

Neophodno je naglasiti svim pacijentima važnost potpunog pridržavanja preporučenog režima doziranja leka Telzir.

Savetuje se oprez u slučaju prekoračenja preporučenih doza leka Telzir u kombinaciji sa ritonavirovom navedenih u nastavku (videti odeljak 4.4).

Lek Telzir, film tableta se primenjuje oralnim putem.

Lek Telzir, film tableta se može primenjivati uz obrok ili nezavisno od njega.

Lek Telzir takođe postoji i kao oralna suspenzija za primenu kod pacijenata koji ne mogu progutati tablete i za decu čija je telesna masa manja od 39 kg (videti *Sažetak karakteristika leka Telzir*, oralna suspenzija).

Lek Telzir u obliku oralne suspenzije nije registrovan u Republici Srbiji.

Odrasle osobe

Preporučena doza je 700 mg fosamprenavira dva puta dnevno sa 100 mg ritonavira dva puta dnevno.

Pedijatrijski pacijenti uzrasta 6 godina i stariji

Kod dece telesne mase najmanje 39 kg, koja su u mogućnosti da progutaju tablete, može se primenjivati doza leka Telzir koja se primenjuje kod odraslih osoba, 700 mg dva puta dnevno sa ritonavirovom u dozi od 100 mg dva puta dnevno.

Kod dece telesne mase manje od 39 kg, preporučuje se primena leka Telzir, suspenzija za oralnu primenu, u cilju što ispravnijeg doziranja kod dece na osnovu telesne mase.

Deca mlađa od 6. godine života:

Ne preporučuje se primena leka Telzir sa ritonavirovom kod dece mlađe od 6. godine života, usled nedovoljno podataka o farmakokinetici, bezbednosti i antivirusnom odgovoru (videti odeljak 5.2).

Starije osobe (starije od 65. godine života)

U ovoj populaciji nije ispitivana farmakokinetika fosamprenavira (videti odeljak 5.2). Stoga, nije moguće dati preporuke o doziranju u navedenoj populaciji pacijenata.

Oštećenje funkcije bubrega

Smatra se da kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Preporučena doza leka kod odraslih osoba sa blagim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor: 5-6) iznosi 700 mg fosamprenavira dva puta dnevno sa 100 mg ritonavira **jednom** dnevno.

Preporučena doza leka kod odraslih osoba sa umerenim oštećenjem jetre (*Child-Pugh* skor: 7-9) iznosi 450 mg fosamprenavira dva puta dnevno sa 100 mg ritonavira **jednom** dnevno. Ova prilagođena doza nije procenjivana u kliničkom ispitivanju nego je dobijena ekstrapolacijom (videti odeljak 5.2). S obzirom na to da primenom tableta nije moguće postići navedenu dozu fosamprenavira, pacijente bi trebalo lečiti oralnom suspenzijom fosamprenavira.

Kod odraslih osoba sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor: 10-15) fosamprenavir bi trebalo primenjivati uz oprez i u smanjenoj dozi od 300 mg fosamprenavira dva puta dnevno sa 100 mg ritonavira **jednom** dnevno. S obzirom na to da primenom tableta nije moguće postići navedenu dozu fosamprenavira, pacijente bi trebalo lečiti oralnom suspenzijom fosamprenavira.

Čak i uz navedena prilagođavanja doze kod odraslih sa oštećenjem funkcije jetre mogu se javiti više ili niže koncentracije amprenavira i/ili ritonavira u plazmi od očekivanih u poređenju sa pacijentima sa normalnom

funkcijom jetre, usled izrazite varijabilnosti među pacijentima (videti odeljak 5.2), pa je stoga opravdano pažljivo praćenje bezbednosti pacijenta i virusološkog odgovora.

Nije moguće dati preporuke o doziranju kod dece i adolescenata sa oštećenjem funkcije jetre, s obzirom na to da nisu sprovedena klinička ispitivanja u navedenim starosnim grupama.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na fosamprenavir, amprenavir ili ritonavir ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Lek Telzir se ne sme primenjivati istovremeno sa lekovima koji imaju malu terapijsku širinu, koji predstavljaju supstrate citohroma P450 3A4 (CYP3A4), npr. sa alfuzosinom, amjodaronom, astemizolom, bepridilom, cisapridom, dihidroergotaminom, ergotaminom, pimoziidom, kvetiapiinom, kinidinom, terfenadinom, oralnim midazolamom (za oprez kod parenteralno primenjenog midazolama, videti odeljak 4.5), oralnim triazolamom, sildenafilom koji se primenjuje u terapiji plućne arterijske hipertenzije (za primenu sildenafilu kod pacijenata sa erektilnom disfunkcijom, videti odeljke 4.4 i 4.5).

Istovremena primena sa paritaprevirom i fosamprenavirom/ritonaviirom je kontraindikovana usled očekivanog povećanja izloženosti paritapreviru i nedostatka kliničkih podataka koji procenjuju značaj navedenog povećanja (videti odeljak 4.5).

Kontraindikovana je istovremena primena leka Telzir sa simvastatinom ili lovastatinom zbog povišenih koncentracija lovastatina i simvastatina u plazmi, koje mogu povećati rizik od miopatije, uključujući rabdomiolizu (videti odeljak 4.5).

Kombinacija leka Telzir sa ritonaviirom ne sme biti istovremeno primenjena sa lekovima male terapijske širine, koji su visoko zavisni od metabolizma CYP2D6, npr. flekainid i propafenon (videti odeljak 4.5).

Kontraindikovana je primena kombinovane terapije rifampicina i leka Telzir istovremeno sa niskom dozom ritonavira (videti odeljak 4.5).

U toku primene leka Telzir ne smeju se primenjivati biljni preparati koji sadrže kantarion (*Hypericum perforatum*), zbog rizika od smanjenja koncentracija amprenavira u plazmi i smanjenja kliničkog dejstva amprenavira (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Iako je dokazano da efektivna virusna supresija antiretrovirusnom terapijom značajno smanjuje rizik od transmisije oboljenja seksualnim kontaktom, ne može se isključiti rezidualni rizik. Potrebno je preduzeti mere opreza u cilju prevencije transmisije oboljenja u skladu sa nacionalnim smernicama.

Potrebno je obavestiti pacijente da se terapijom lekom Telzir, ili bilo kojom savremenom antiretrovirusnom terapijom, ne leči HIV infekcija i da je i nadalje moguć razvoj oportunističkih infekcija i drugih komplikacija HIV infekcije.

Fosamprenavir sadrži sulfonamidski ostatak. Mogućnost unakrsne osetljivosti između lekova iz grupe sulfonamida i fosamprenavira nije poznata. U pivotalnim kliničkim ispitivanjima leka Telzir kod pacijenata koji su uzimali fosamprenavir sa ritonaviirom, nije bilo dokaza o povećanom riziku od osipa kod pacijenata sa istorijom alergije na sulfonamide u poređenju sa onima koji nemaju alergiju na sulfonamide. Lek Telzir se još treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa poznatom alergijom na sulfonamide.

Nije klinički ispitivana istovremena primena leka Telzir u dozi od 700 mg dva puta dnevno sa ritonaviirom u dozama višim od 100 mg dva puta dnevno. Primena viših doza ritonavira može izmeniti bezbednosti profil navedene terapijske kombinacije, pa se stoga ne preporučuje njena primena.

Oboljenje jetre

Lek Telzir sa ritonavirom treba primenjivati uz oprez i u smanjenim dozama kod odraslih osoba sa blagim, umerenim ili teškim oštećenjem jetre (videti odeljak 4.2).

Pacijenti sa hroničnim hepatitisom B ili C, lečeni kombinovanom antiretrovirusnom terapijom, izloženi su povišenom riziku od nastanka teških i potencijalno fatalnih hepatičnih neželjenih reakcija. U slučaju istovremene primene antivirusne terapije hepatitisa B ili C, pogledati odgovarajući *Sažetak karakteristika leka* navedenih lekova.

Kod pacijenata sa prethodno postojećom disfunkcijom jetre, uključujući hronični aktivni hepatitis, poremećaji funkcije jetre se javljaju sa većom učestalošću u toku primene kombinovane antiretrovirusne terapije, pa je njihovo stanje potrebno pratiti u skladu sa standardnom praksom. Ukoliko postoje dokazi o pogoršanju oboljenja jetre kod navedenih pacijenata, potrebno je razmotriti prekid ili ukidanje terapije.

Lekovi – interakcije

Ne preporučuje se istovremena primena leka Telzir sa halofantrinom ili lidokainom (sistemi) (videti odeljak 4.5).

Inhibitori PDE5 koji se primenjuju u terapiji erektilne disfunkcije: Ne preporučuje se istovremena primena leka Telzir sa inhibitorima PDE5 (npr. sildenafil, tadalafil i vardenafil) (videti odeljak 4.5). Očekuje se da će istovremena primena leka Telzir i niske doze ritonavira sa navedenim lekovima dovesti do značajnog povećanja njihovih koncentracija i može imati za posledicu pojavu neželjenih događaja povezanih sa primenom inhibitora PDE5, kao što su hipotenzija, vizuelne promene i priapizam (videti odeljak 4.5). Potrebno je imati u vidu da je kontraindikovana istovremena primena leka Telzir i niske doze ritonavira sa sildenafilom, koji se primenjuje u terapiji plućne arterijske hipertenzije (videti odeljak 4.3).

Preporučuje se smanjenje doze rifabutina za najmanje 75% prilikom primene uz lek Telzir i ritonavir. Može biti neophodno dalje smanjenje doze leka (videti odeljak 4.5).

S obzirom na to da se tokom istovremene primene fosamprenavira, ritonavira i oralnih kontraceptiva može javiti povišeni rizik od povećanja vrednosti hepatičnih transaminaza i izmene nivoa hormona, preporučuje se primena alternativnih nehormonskih metoda kontracepcije kod žena u reproduktivnom periodu (videti odeljak 4.5).

Nema dostupnih podataka o istovremenoj primeni fosamprenavira i ritonavira sa estrogenima i/ili progestagenima, prilikom njihove primene kao hormonske supstitucione terapije. Nije utvrđena efikasnost i bezbednost primene navedenih terapija sa fosamprenavirom i ritonavirom.

Antikonvulzive (karbamazepin, fenobarbital) bi trebalo primenjivati uz oprez. Lek Telzir može biti manje efikasan usled sniženih koncentracija amprenavira u plazmi kod pacijenata koji navedene lekove primenjuju istovremeno (videti odeljak 4.5).

Preporučuje se praćenje terapijske koncentracije imunosupresiva (ciklosporin, takrolimus, rapamicin) prilikom istovremene primene sa lekom Telzir (videti odeljak 4.5).

Preporučuje se praćenje terapijske koncentracije tricikličnih antidepresiva (npr. desipramin i nortriptilin) prilikom istovremene primene sa lekom Telzir (videti odeljak 4.5).

Prilikom istovremene primene varfarina ili drugih oralnih antikoagulanasa sa lekom Telzir, preporučuje se intenzivno praćenje INR (internacionalnog normalizovanog odnosa) (videti odeljak 4.5).

Ne preporučuje se istovremena primena leka Telzir sa ritonavirom i flutikazonom ili drugim glukokortikoidima koji se metabolišu putem CYP3A4, izuzev ukoliko potencijalna korist primene terapije ne prevazilazi rizik od sistemskih dejstava kortikosteroida, uključujući *Cushing*-ov sindrom i adrenalnu supresiju (videti odeljak 4.5).

Antivirusni lekovi sa direktnim dejstvom na hepatitis C virus (HCV): Kada se antivirusni lekovi sa direktnim dejstvom na hepatitis C virus, koji se metabolišu putem CYP3A4 ili induktori/inhibitori CYP3A4, primene istovremeno sa fosamprenavirom/ritonavirom, očekuju se izmenjene vrednosti koncentracija navedenih lekova u plazmi, usled inhibicije ili indukcije enzimske aktivnosti CYP3A4 (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Osip/kožne reakcije

Većina pacijenata sa blagim ili umerenim osipom može da nastavi sa primenom leka Telzir. Primena odgovarajućih antihistaminika (npr. cetirizin dihidrohlorid) može smanjiti pruritus i ubrzati povlačenje osipa. Teške i po život opasne reakcije kože, uključujući *Stevens-Johnson*-ov sindrom, prijavljene su kod manje od 1% pacijenata uključenih u klinički razvojni program. Primenu leka Telzir je potrebno trajno ukinuti u slučaju teškog osipa ili u slučaju osipa umerenog intenziteta sa sistemskim ili mukoznim simptomima (videti odeljak 4.8).

Pacijenti sa hemofilijom

Kod pacijenata sa hemofilijom tipa A i B lečenih inhibitorima proteaze (PI) bilo je izveštaja o pojačanom krvarenju, uključujući pojavu spontanijih hematoma na koži i hemartroza. Kod pojedinih pacijenata je bila neophodna primena faktora VIII. Terapija inhibitorima proteaze je nastavljena kod više od polovine prijavljenih slučajeva ili je ponovo uvedena, ukoliko je terapija bila prekinuta. Ukazano je na uzročni odnos, iako mehanizam dejstva nije objašnjen.

Stoga je potrebno informisati pacijente sa hemofilijom o mogućnosti pojačanog krvarenja.

Telesna masa i metabolički parametri

Tokom antiretrovirusne terapije može doći do povećanja telesne mase, kao i do povećanja nivoa lipida i glukoze u krvi. Navedene promene delom mogu biti povezane sa kontrolom bolesti i stilom života. U određenim slučajevima se može dokazati uticaj primene leka na nivo lipida. Međutim, ne postoje dokazi za uticaj primene leka na porast telesne mase. Praćenje nivoa lipida i glukoze u krvi treba sprovoditi u skladu sa zvaničnim smernicama za terapiju HIV infekcije. Poremećaje metabolizma lipida bi trebalo lečiti u skladu sa kliničkim zahtevima.

Sindrom imunske reaktivacije

Kod pacijenata inficiranih HIV-om sa teškom imunodeficijencijom u trenutku uvođenja kombinovane antiretrovirusne terapije (KART) može se javiti inflamatorna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene i izazvati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Takve reakcije su primećene obično u toku prvih nekoliko nedelja ili meseci od započinjanja primene KART. Relevantni primeri su citomegalovirusni retinitis, generalizovane i/ili fokalne mikobakterijske infekcije i *Pneumocystis carinii* pneumonija. Sve simptome inflamacije je potrebno proceniti i po potrebi primeniti terapiju. Takođe je prijavljena pojava autoimunskih poremećaja (kao što je Gravesova bolest) u okviru imunske reaktivacije; međutim prijavljeno vreme do pojave oboljenja je još varijabilnije i mogu se javiti mnogo meseci nakon započinjanja terapije.

Osteonekroza

Iako se smatra da je multifaktorijalne etiologije (uključujući primenu kortikosteroida, konzumiranje alkohola, tešku imunosupresiju, povišeni indeks telesne mase), slučajevi osteonekroze su prijavljeni posebno kod pacijenata sa uznapredovalim HIV-oboljenjem i/ili dugotrajnom izloženošću KART. Potrebno je posavetovati pacijente da potraže savet ukoliko osećaju bolove i probadanje u zglobovima, ukočenost zglobova ili otežanu pokretljivost.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Prilikom istovremene primene fosamprenavira sa ritonaviro, profil metaboličke interakcije ritonavira može biti predominantan, jer je ritonavir jači inhibitor CYP3A4. Stoga je pre započinjanja primene terapije lekom Telzir sa ritonaviro potrebno proučiti kompletne informacije o propisivanju ritonavira. Ritonavir takođe inhibira CYP2D6, ali u manjoj meri nego CYP3A4. Ritonavir indukuje CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 i glukuronozil transferazu.

Dodatno, amprenavir, aktivni metabolit fosamprenavira, i ritonavir primarno se metabolišu pomoću CYP3A4 u jetri. Stoga, svi lekovi kojima je zajednički navedeni metaboličkim put ili koji modifikuju aktivnost CYP3A4, mogu modifikovati farmakokinetiku amprenavira i ritonavira. Primena fosamprenavira sa ritonaviro na sličan način može modifikovati farmakokinetiku drugih aktivnih supstanci kojima je zajednički navedeni metabolički put.

Klinička ispitivanja interakcija sprovedena su samo kod odraslih osoba.

Izuzev ukoliko suprotno nije navedeno, ispitivanja opisana u nastavku su sprovedena primenom preporučenih doza fosamprenavira/ritonavira (tj. 700/100 mg dva puta dnevno) i interakcija je procenjena u uslovima stanja ravnoteže, gde su lekovi primenjeni tokom perioda od 10 do 21 dana.

Lekovi prema terapijskoj grupi	Interakcije Promena geometrijske srednje vrednosti (%) (Mogući mehanizam)	Preporuke u vezi sa istovremenom primenom
ANTIRETROVIRUSNI LEKOVI		
<i>Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze</i>		
Efavirenz 600 mg jednom dnevno	Nije uočena interakcija od kliničkog značaja.	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Nevirapin 200 mg dva puta dnevno	Nije uočena interakcija od kliničkog značaja.	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Etravirin (Ispitivanje sprovedeno na 8 pacijenata)	Amprenavir PIK ↑ 69% Amprenavir C _{min} ↑ 77% Amprenavir C _{max} ↑ 62% Etravirin PIK ↔ ^a Etravirin C _{min} ↔ ^a Etravirin C _{max} ↔ ^a ^a Poređenje na osnovu prethodne kontrole.	Može biti potrebno smanjenje doze leka Telzir (primenom oralne suspenzije).
<i>Nukleozidni / Nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze:</i>		
Abakavir Lamivudin Zidovudin Sprovedeno ispitivanje amprenavira. Nisu sprovedena ispitivanja interakcija FPV/RTV.	Ne očekuje se interakcija od kliničkog značaja.	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Didanozin, tablete za žvakanje	Ne očekuje se interakcija od	Nije neophodno odvajanje ili

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija.	kliničkog značaja.	prilagođavanje doze (videti odeljak Antacidi).
Didanozin, gastrozistentne kapsule Nisu sprovedena ispitivanja interakcija	Ne očekuje se interakcija od kliničkog značaja.	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Tenofovir 300 mg jednom dnevno	Nije uočena interakcija od kliničkog značaja.	Nije potrebno prilagođavanje doze.
<i>Inhibitori proteaze:</i> U skladu sa preporukama trenutno važećih terapijskih vodiča, ne preporučuje se dvojna terapija inhibitorima proteaze.		
Lopinavir / ritonavir 400 mg/100 mg dva puta dnevno Lopinavir / ritonavir 533 mg/133 mg dva puta dnevno (lek Telzir 1400 mg dva puta dnevno)	Lopinavir: Cmax ↑ 30% Lopinavir: PIK ↑ 37% Lopinavir: Cmin ↑ 52% Amprenavir: Cmax ↓ 58% Amprenavir: PIK ↓ 63% Amprenavir: Cmin ↓ 65% Lopinavir: Cmax ↔ * Lopinavir: PIK ↔ * Lopinavir: Cmin ↔ * * u poređenju sa kombinacijom lopinavir/ritonavir, 400 mg/100 mg, dva puta dnevno Amprenavir: Cmax ↓ 13%* Amprenavir: PIK ↓ 26%* Amprenavir: Cmin ↓ 42%* * u poređenju sa kombinacijom fosamprenavir/ritonavir, 700 mg/100 mg, dva puta dnevno (mešovita CYP3A4 indukcija/inhibicija, Pgp indukcija)	Ne preporučuje se istovremena primena.
Indinavir Sakvinavir Nelfinavir Nisu sprovedena ispitivanja interakcija.		Nije moguće dati preporuke o doziranju.
Atazanavir 300 mg jednom dnevno	Atazanavir: Cmax ↓ 24%* Atazanavir: PIK ↓ 22%* Atazanavir: Cmin ↔ * * u poređenju sa kombinacijom atazanavir/ritonavir, 300 mg/100 mg, jednom dnevno Amprenavir: Cmax ↔ Amprenavir: PIK ↔ Amprenavir: Cmin ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze.

<i>Inhibitori integraze</i>		
Raltegravir 400 mg dva puta dnevno	<u>Stanje gladi</u> Amprenavir: C _{max} ↓ 14% (-36%; +15%) PIK ↓ 16% (-36%; +8%) C _{min} ↓ 19% (-42%; +13%) Raltegravir: C _{max} ↓ 51% (-75%; -3%) PIK ↓ 55% (-76%; -16%) C _{min} ↓ 36% (-57%; -3%) <u>Stanje sitosti</u> Amprenavir: C _{max} ↓ 25% (-41%; -4%) PIK ↓ 25% (-42%; -3%) C _{min} ↓ 33% (-50%; -10%) Raltegravir: C _{max} ↓ 56% (-70%; -34%) PIK ↓ 54% (-66%; -37%) C _{min} ↓ 54% (-74%; -18%)	Ne preporučuje se istovremena primena. Značajna smanjenja izloženosti i C _{min} , uočena i kod amprenavira i kod raltegravira (posebno u stanju sitosti), mogu imati za posledicu virusološki neuspeh terapije kod pacijenata.
Dolutegravir 50 mg jednom dnevno	<u>Dolutegravir:</u> C _{max} ↓ 24% AUC ↓ 35% C _T ↓ 49% Amprenavir: C _{max} ↔ Amprenavir: PIK ↔ Amprenavir: C _{min} ↔	Na osnovu kliničkih podataka o povezanosti izloženost - odgovor, ne preporučuje se prilagođavanje doze fosamprenavira ili dolutegravira. Preporučuje se pažljivo praćenje i primena navedene kombinacije uz oprez kod pacijenata koji su rezistentni na inhibitore integraze.
<i>Antagonisti CCR5 receptora</i>		
Maravirok 300 mg dva puta dnevno	Maravirok PIK ₁₂ ↑ 2,49 Maravirok C _{max} ↑ 1,52 Maravirok C ₁₂ ↑ 4,74 Amprenavir PIK ₁₂ ↓ 0,65 Amprenavir C _{max} ↓ 0,66 Amprenavir C ₁₂ ↓ 0,64 Ritonavir PIK ₁₂ ↓ 0,66 Ritonavir C _{max} ↓ 0,61 Ritonavir C ₁₂ ↔ 0,86	Ne preporučuje se istovremena primena. Značajna smanjenja C _{min} amprenavira kod pacijenata mogu imati za posledicu virusološki neuspeh.
<i>Lekovi protiv virusa hepatitisa C</i>		
Telaprevir (PK podaci na osnovu informacija o propisivanju telaprevira)	Amprenavir ↓ PIK 0,53 (0,49-0,58) C _{max} 0,65 (0,59-0,70) C _{min} 0,44 (0,40-0,50) Telaprevir ↓ PIK 0,68 (0,63-0,72)	Ne preporučuje se.

	Cmax 0,67 (0,63-0,71) Cmin 0,70 (0,64-0,77)	
	Mehanizam nije poznat	
Boceprevir	Nije ispitana. Rezultati ispitivanja ostalih inhibitora HIV proteaze i boceprevira ukazuju da istovremena primena fosamprenavira/ritonavira sa boceprevirom verovatno dovodi do subterapijskih nivoa fosamprenavira i boceprevira.	Ne preporučuje se.
Simeprevir Daklatasvir	Nije ispitana. Rezultati ispitivanja ostalih inhibitora HIV proteaze i simeprevira ili daklatasvira ukazuju da istovremena primena sa fosamprenavirom/ritonavirom verovatno dovodi do povećane izloženosti simepreviru ili daklatasviru u plazmi, usled inhibicije enzima CYP3A4.	Ne preporučuje se.
Paritaprevir (istovremena primena sa ritonavirom i ombitasvirom i istovremena primena sa dasabuvirom)	Nije ispitana. Rezultati ispitivanja ostalih inhibitora HIV proteaze i paritaprevira/ritonavira/ombitasvira +/- dasabuvira ukazuju da istovremena primena fosamprenavira/ritonavira sa paritaprevirom/ritonavirom/ombitasvirom +/- dasabuvirom verovatno dovodi do povećane izloženosti paritapreviru u plazmi, usled inhibicije enzima CYP3A4 i povećane doze ritonavira.	Kontraindikovano (videti odeljak 4.3).

ANTIARITMICI		
Amjodaron Bepridil Kinidin Flekainid Propafenon	Amjodaron: ↑ očekivano Bepridil: ↑ očekivano Kinidin: ↑ očekivano (CYP3A4 inhibicija FPV/RTV) Flekainid: ↑ očekivano Propafenon: ↑ očekivano (CYP2D6 inhibicija RTV)	Kontraindikovano (videti odeljak 4.3). Mogućnost javljanja ozbiljnih i/ili po život opasnih reakcija kao što su srčane aritmije.
ERGOT DERIVATI		
Dihidroergotamin Ergotamin Ergonovin Metilergonovin	Dihidroergotamin: ↑ očekivano Ergonovin: ↑ očekivano Ergotamin: ↑ očekivano Metilergonovin: ↑ očekivano (CYP3A4 inhibicija FPV/RTV)	Kontraindikovano (videti odeljak 4.3). Mogućnost javljanja ozbiljnih i/ili po život opasnih reakcija kao što je akutna ergot toksičnost, koja se karakteriše perifernim vazospazmom i ishemijom

		ekstremiteta i drugih tkiva.
LEKOVI KOJI UTIČU NA GASTROINTESTINALNI MOTILITET		
Cisaprid	Cisaprid: ↑ očekivano (CYP3A4 inhibicija FPV/RTV)	Kontraindikovano (videti odeljak 4.3). Mogućnost javljanja ozbiljnih i/ili po život opasnih reakcija kao što su srčane aritmije.
ANTIISTAMINICI (ANTAGONISTI HISTAMINSKIH H1 RECEPTORA)		
Astemizol Terfenadin	Astemizol: ↑ očekivano Terfenadin: ↑ očekivano (CYP3A4 inhibicija FPV/RTV)	Kontraindikovano (videti odeljak 4.3). Mogućnost javljanja ozbiljnih i/ili po život opasnih reakcija kao što su srčane aritmije.
NEUROLEPTICI		
Pimozid	Pimozid: ↑ očekivano (CYP3A4 inhibicija FPV/RTV)	Kontraindikovano (videti odeljak 4.3). Mogućnost javljanja ozbiljnih i/ili po život opasnih reakcija kao što su srčane aritmije.
ANTIPSIHOTICI		
Kvetiapin	Očekuje se povećanje koncentracija kvetiapina usled CYP3A4 inhibicije lekom Telzir.	Kontraindikovana je istovremena primena leka Telzir i kvetiapina, jer može povećati toksičnost udruženu sa primenom kvetiapina. Povišene koncentracije kvetiapina u plazmi mogu dovesti do kome.
INFEKCIJA		
<i>Antibakterijski lekovi:</i>		
Klaritromicin Sprovedeno ispitivanje amprenavira. Nisu sprovedena ispitivanja interakcija FPV/RTV.	Klaritromicin: umereno ↑ očekivano (CYP3A4 inhibicija)	Primenjivati uz oprez.
Eritromicin Nisu sprovedena ispitivanja interakcije leka.	Eritromicin: ↑ očekivano (CYP3A4 inhibicija FPV/RTV)	Primenjivati uz oprez.
<i>Antimikobakterijski lekovi:</i>		
Rifabutin 150 mg svakog drugog dana	Rifabutin: Cmax ↓ 14%* Rifabutin: PIK (0-48) ↔* 25-O-desacetilrifabutin: Cmax ↑ 6-ostruko* 25-O-desacetilrifabutin: PIK (0-48) ↑ 11-ostruko* * u poređenju sa rifabutinom, 300 mg jednom dnevno Izloženost amprenaviru ostaje nepromenjena, u poređenju sa	Povišenje nivoa 25-O-desacetilrifabutina (aktivnog metabolita) potencijalno može dovesti do povećanja učestalosti neželjenih dejstava udruženih sa primenom rifabutina, prvenstveno uvećisa. Preporučuje se smanjenje standardne doze rifabutina od 75% (tj. doze od 150 mg svakog drugog dana). Može biti neophodno

	anamnestičkim podacima. (mešana CYP3A4 indukcija/inhibicija)	dodatno smanjenje doze (videti odeljak 4.4).
Rifampicin 600 mg jednom dnevno (Amprenavir bez ritonavira) Nisu sprovedena ispitivanja interakcija FPV/RTV.	Amprenavir: PIK ↓ 82% Očekuje se značajno ↓ APV (CYP3A4 indukcija rifampicinom)	Kontraindikovano (videti odeljak 4.3). Smanjenje PIK-a amprenavira može imati za posledicu virusološki neuspeh terapije i razvoj rezistencije. Tokom pokušaja prevazilaženja smanjene izloženosti povećanjem doze drugih inhibitora proteaze sa ritonavinom, uočena je pojava visoke učestalosti hepatičnih reakcija.
<i>Antimikotici:</i>		
Ketokonazol 200 mg jednom dnevno tokom četiri dana Itrakonazol Nisu sprovedena ispitivanja interakcija leka.	Ketokonazol: Cmax ↑ 25% Ketokonazol: PIK ↑ 2,69-ostruko Amprenavir: Cmax ↔ Amprenavir: PIK ↔ Amprenavir: Cmin ↔ Itrakonazol: ↑ očekivano (CYP3A4 inhibicija FPV/RTV)	Ne preporučuje se primena visokih doza (>200 mg/dnevno) ketokonazola ili itrakonazola.
ANTACIDI, ANTAGONISTI HISTAMINSKIH H2 RECEPTORA I INHIBITORI PROTONSKE PUMPE		
Pojedinačna doza od 30 mL suspenzije antacida (ekvivalentna dozi od 3,6 grama aluminijum-hidroksida i 1,8 grama magnezijum-hidroksida) (lek Telzir 1400 mg, pojedinačna doza) Ranitidin 300 mg pojedinačna doza (lek Telzir 1400 mg, pojedinačna doza) Esomeprazol 20 mg jednom dnevno	Amprenavir: Cmax ↓ 35% Amprenavir: PIK ↓ 18% Amprenavir: Cmin (C ₁₂) ↔ Amprenavir: Cmax ↓ 51% Amprenavir: PIK ↓ 30% Amprenavir: Cmin (C ₁₂) ↔ Amprenavir: Cmax ↔ Amprenavir: PIK ↔ Amprenavir: Cmin (C ₁₂) ↔ (povećanje pH vrednosti u želucu)	Nije neophodno prilagođavanje doze prilikom istovremene primene sa antacidima, inhibitorima protonske pumpe ili antagonistima histaminskih H ₂ receptora.

ANTIKONVULZIVI		
Fenitoin 300 mg jednom dnevno	Fenitoin: C _{max} ↓ 20% Fenitoin: PIK ↓ 22% Fenitoin: C _{min} ↓ 29% (Umerena CYP 3A4 indukcija FPV/RTV) Amprenavir: C _{max} ↔ Amprenavir: PIK ↑ 20% Amprenavir: C _{min} ↑ 19%	Preporučuje se praćenje koncentracija fenitoina u plazmi i odgovarajuće povećanje doze fenitoina.
Fenobarbital Karbamazepin Nisu sprovedena ispitivanja interakcija leka.	Amprenavir: ↓ očekivano (Umerena CYP 3A4 indukcija)	Primenjivati uz oprez (videti odeljak 4.4)
Lidokain (sistemskim putem) Nisu sprovedena ispitivanja interakcija leka.	Lidokain: ↑ očekivano (CYP 3A4 inhibicija FPV/RTV)	Ne preporučuje se istovremena primena. Može uzrokovati nastanak ozbiljnih neželjenih reakcija (videti odeljak 4.4).
Halofantrin Nisu sprovedena ispitivanja interakcija leka.	Halofantrin: ↑ očekivano (CYP 3A4 inhibicija FPV/RTV)	Ne preporučuje se istovremena primena. Može uzrokovati nastanak ozbiljnih neželjenih reakcija (videti odeljak 4.4).
PDE5 INHIBITORI		
Sildenafil Vardenafil Tadalafil Nisu sprovedena ispitivanja interakcija leka.	PDE5 inhibitori: ↑ očekivano (CYP 3A4 inhibicija FPV/RTV)	Ne preporučuje se istovremena primena. Za posledicu može imati povećanje učestalosti neželjenih reakcija udruženih sa primenom PDE5 inhibitora, uključujući hipotenziju, vizuelne promene i priapizam (videti informacije unutar SmPC-a inhibitora PDE5). Potrebno je upozoriti pacijente o mogućnosti pojave navedenih neželjenih dejstava prilikom primene inhibitora PDE6 sa lekom Telzir/ritonavinom (videti Odeljak 4.4). Potrebno je imati u vidu da je kontraindikovana istovremena primena leka Telzir i niske doze ritonavira sa sildenafilom, koji se primenjuje u terapiji plućne arterijske hipertenzije (videti odeljak 4.3).
INHALACIONI/NAZALNI STEROIDI		
Flutikazon propionat 50 mikrograma intranazalno 4 puta dnevno tokom 7 dana (Ritonavir, 100 mg kapsule dva puta dnevno tokom 7 dana)	Flutikazon propionat: ↑ Nivoi unutrašnjeg kortizola: ↓ 86% Nisu poznata dejstva visoke	Ne preporučuje se istovremena primena, osim ukoliko potencijalna korist od primene terapije ne prevazilazi rizik nastanka sistemskih dejstava kortikosteroida (videti odeljak

	sistemske izloženosti flutikazonu na nivoe ritonavira u plazmi. Prilikom primene flutikazon propionata inhalacionim putem može se očekivati pojava izrazitijih dejstava. (CYP 3A4 inhibicija FPV/RTV)	4.4). Potrebno je razmotriti mogućnost smanjenja doze glukokortikoida uz pažljivo praćenje pojave lokalnih i sistemskih dejstava ili prelazak na primenu glukokortikoida koji nije supstrat za CYP3A4 (npr. beklometazon). U slučaju povlačenja glukokortikoida, može biti potrebno progresivno smanjenje doze tokom dužeg vremenskog perioda (videti odeljak 4.4).
ANTAGONISTI ALFA 1-ADRENORECEPTORA		
Alfuzosin	Moguće je povišenje koncentracija alfuzosina, koje za posledicu može imati pojavu hipotenzije. Mehanizam interakcije je CYP3A4 inhibicija fosamprenavirom/ritonavirom.	Kontraindikovana je istovremena primena leka Telzir/ritonavira sa alfuzosinom (videti odeljak 4.3).
BILJNI PREPARATI		
Kantarion (<i>Hypericum perforatum</i>)	Amprenavir ↓ očekivano (CYP 3A4 indukcija kantarionom)	Primena biljnih preparata koji sadrže kantarion ne sme biti kombinovana sa primenom leka Telzir (videti odeljak 4.3). Ukoliko pacijent već upotrebljava kantarion, potrebno je proveriti nivo amprenavira, ritonavira i HIV RNK i prekinuti sa primenom kantariona. Moguće je povećanje nivoa amprenavira i ritonavira prilikom prekida primene kantariona. Indukcioni efekat može perzistirati tokom najmanje 2 nedelje nakon prekida primene terapije kantarionom.
INHIBITORI HMG-COA REDUKTAZE		
Lovastatin Simvastatin Nisu sprovedena ispitivanja interakcija leka.	Lovastatin: ↑ očekivano Simvastatin: ↑ očekivano (CYP 3A4 inhibicija FPV/RTV)	Kontraindikovana je istovremena primena (videti odeljak 4.3). Povećanje koncentracija inhibitora HMG-CoA reduktaze može prouzrokovati miopatiju, uključujući rhabdomiolizu. Preporučuje se primena pravastatina ili fluvastatina, jer njihov metabolizam ne zavisi od CYP3A4 i ne očekuju se interakcije sa inhibitorima proteaze (videti odeljak 4.4).
Atorvastatin	Atorvastatin: Cmax ↑ 184%	Potrebno je primeniti doze

10 mg jednom dnevno tokom 4 dana	Atorvastatin: PIK ↑ 153% Atorvastatin: C_{min} ↑ 73% Amrenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: PIK ↔ Amprenavir: C_{min} ↔ (CYP 3A4 inhibicija FPV/RTV)	atorvastatina ne veće od 20 mg/dnevno, uz pažljivo praćenje toksičnosti atorvastatina.
IMUNOSUPRESIVI		
Ciklosporin Rapamicin Takrolimus Nisu sprovedena ispitivanja interakcija leka.	Ciklosporin: ↑ očekivano Rapamicin: ↑ očekivano Takrolimus: ↑ očekivano (CYP 3A4 inhibicija FPV/RTV)	Preporučuje se često praćenje terapijske koncentracije imunosupresiva, dok se koncentracije imunosupresiva ne stabilizuju (videti odeljak 4.4).
BENZODIAZEPINI		
Midazolam Nisu sprovedena ispitivanja interakcija leka.	Midazolam: ↑ očekivano (3- 4-ostruko pri parenteralnoj primeni midazolama) Na osnovu podataka pri primeni drugih inhibitora proteaze, očekuje se značajno povećanje koncentracija midazolama u plazmi prilikom oralne primene midazolama. (CYP 3A4 inhibicija FPV/RTV)	Lek Telzir/ritonavir ne bi trebalo istovremeno primeniti sa oralno primenjenim midazolamom (videti odeljak 4.3), dok se savetuje oprez prilikom istovremene primene leka Telzir/ritonavira i parenteralno primenjenog midazolama. Ukoliko se lek Telzir/ritonavir primenjuje istovremeno sa parenteralno primenjenim midazolamom, terapiju je potrebno primeniti na odeljenju intenzivne nege (OIN) ili u odgovarajućim uslovima u kojima je obezbeđeno pažljivo praćenje kliničkog stanja pacijenta i odgovarajuća medicinska nega u slučaju respiratorne depresije i/ili prolongirane sedacije. Potrebno je razmotriti mogućnost prilagođavanja doze midazolama, posebno ukoliko se primenjuje više od jedne doze midazolama.
TRICIKLIČNI ANTIDEPRESIVI		
Dezipramin Nortriptilin Nisu sprovedena ispitivanja interakcija leka.	Triciklični antidepresivi: ↑ očekivano (CYP2D6 blaga inhibicija RTV)	Preporučuje se pažljiv nadzor terapijskih i neželjenih reakcija tricikličnih antidepresiva (videti odeljak 4.4).
OPIOIDI		
Metadon ≤ 200 mg jednom dnevno	(R-) metadon: C_{max} ↓ 21% (R-) metadon: PIK ↓ 18% (CYP indukcija FPV/RTV)	Ne očekuje se klinički značajno sniženje (R-) metadona (aktivnog enantiomera). U cilju predostrožnosti, potrebno je pratiti stanje pacijenata radi otkrivanja

		sindroma obustave.
ORALNI ANTIKOAGULANSI		
Varfarin Ostali oralni antikoagulansi Nisu sprovedena ispitivanja interakcija leka.	Moguće ↓ ili ↑ antitrombotičnog dejstva. (CYP2C9 indukcija i/ili inhibicija RTV)	Preporučuje se češće praćenje internacionalnog normalizovanog odnosa (videti odeljak 4.4).
ORALNI KONTRACEPTIVI		
Etinilestradiol 0,035 mg/noretisteron 0,5 mg jednom dnevno	Etinilestradiol: Cmax ↓ 28% Etinilestradiol: PIK ↓ 37% Noretisteron: Cmax ↓ 38% Noretisteron: PIK ↓ 34% Noretisteron: Cmin ↓ 26 (CYP3A4 indukcija FPV/RTV) Amrenavir: Cmax ↔* Amrenavir: PIK ↔* Amrenavir: Cmin ↔* * u poređenju sa prethodnim podacima Ritonavir: Cmax ↑ 63%* Ritonavir: PIK ↑ 45%* * u poređenju sa prethodnim podacima Kod pojedinih ispitanika javila su se klinički značajna povećanja vrednosti hepatičnih transaminaza.	Kod žena u reproduktivnom periodu preporučuje se primena alternativnih nehormonskih metoda kontracepcije (videti odeljak 4.4).
SELEKTIVNI INHIBITORI PREUZIMANJA SEROTONINA (SSRI)		
Paroksetin 20 mg jednom dnevno	Paroksetin: Cmax ↓ 51% Paroksetin: PIK ↓ 55% Amprenavir: Cmax ↔* Amprenavir: PIK ↔* Amprenavir: Cmin ↔* * u poređenju sa prethodnim podacima Mehanizam nije poznat.	Preporučuje se prilagođavanje doze paroksetina na osnovu kliničke procene antidepresivnog odgovora. Potrebno je pratiti antidepresivni odgovor kod pacijenata kojima se primenjuju stalne doze paroksetina i započne primena leka Telzir i ritonavira.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema kliničkog iskustva u primeni fosamprenavira kod žena u drugom stanju. U okviru studija na životinjama uočena je izvesna razvojna toksičnost (videti odeljak 5.3) pri sistemske izloženosti plazme (PIK) amprenaviru, koja je manja od terapijske izloženosti pacijenata lečenih lekom Telzir. S obzirom na

malu izloženost u studijama reproduktivne toksičnosti, nije u potpunosti utvrđena potencijalna razvojna toksičnost leka Telzir.

Lek Telzir je potrebno primenjivati tokom trudnoće samo ukoliko potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

U mleku pacova je pronađen materijal koji se dovodi u vezu sa amprenavirom, ali nije poznato da li se amprenavir izlučuje u humano mleko. Mladunci pacova koji su pre i nakon rođenja bili izloženi amprenaviru i fosamprenaviru pokazali su razvojnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Preporučuje se da žene inficirane HIV-om ni pod kojim uslovima ne doje, kako bi se izbeglo prenošenje HIV-a.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena klinička ispitivanja dejstva leka Telzir u kombinaciji sa ritonavirom na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Potrebno je imati na umu profil neželjenih reakcija na lek Telzir prilikom procene sposobnosti upravljanja vozilima i rukovanja mašinama (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Profil neželjenih reakcija je bio sličan u svim respektivnim kliničkim ispitivanjima na odraslim osobama: ispitivanju na pacijentima kojima prethodno nije primenjena antiretrovirusna terapija (*eng. ART-naïve patients*) (APV30002, ESS100732), pacijentima kojima je prethodno primenjen inhibitor proteaze (doziranje dva puta dnevno, APV30003). Navedeno je zasnovano na bezbednosnim podacima dobijenim od ukupno 864 pacijenata izloženih fosamprenaviru/ritonaviru u okviru navedena tri klinička ispitivanja.

Najčešće (>5% lečenih odraslih ispitanika) prijavljene neželjene reakcije kombinovane terapije fosamprenavirom/ritonavirirom bile su gastrointestinalne reakcije (mučnina, dijareja, abdominalni bol i povraćanje) i glavobolja. Većina neželjenih reakcija udruženih sa primenom kombinovanih terapija fosamprenavirom/ritonavirirom bile su blage do umerene, ranog nastanka i retko ograničene primenom terapije. Takođe je prijavljena pojava ozbiljnijih neželjenih reakcija, kao što su ozbiljni kožni osipi i povišena vrednosti hepatičnih transaminaza (videti odeljak Opis odabranih neželjenih reakcija).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije su navedene prema klasi sistema organa MedDRA i apsolutnoj učestalosti. Neželjene reakcije su prema učestalosti definisane kao: veoma česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) ili veoma retke ($< 1/10000$) ili nepoznate učestalosti.

Kategorije učestalosti za reakcije navedene u nastavku zasnovane su na kliničkim ispitivanjima i postmarketinškim podacima.

Većina navedenih neželjenih reakcija u nastavku je prijavljena u okviru tri velika klinička ispitivanja na odraslim osobama, pri čemu su neželjene reakcije prema intezitetu bile barem umerene (2. stepena ili više) i koje su se javila kod najmanje 1% pacijenata, a za koja su istraživači potvrdili da se mogu pripisati lekovima korišćenim u kliničkim ispitivanjima.

Sistem	Neželjena reakcija	Učestalost
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	glavobolja, vrtoglavica, oralna parestezija	česta
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	dijareja gubitak stolice, mučnina, povraćanje, abdominalni bol	veoma česta česta
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	<i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom angioedem osip (videti u daljem tekstu „osip/reakcije kože”)	retka povremena česta
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	iscrpljenost	česta
<i>Ispitivanja</i>	povišenje vrednosti holesterola u krvi povišenje vrednosti triglicerida u krvi povišenje vrednosti alanin aminotransferaze povišenje vrednosti aspartat aminotransferaze povišenje vrednosti lipaze	veoma česta česta česta česta česta

Opis odabranih neželjenih dejstava

Osip/reakcije kože: u toku terapije se mogu javiti eritematozne ili makulopapularne kutane erupcije, sa pruritustom ili bez njega. Osip će se obično spontano povući bez prekida primene terapije fosamprenavirom sa ritonavirom.

Retki su teški ili po život opasni slučajevi osipa, uključujući i *Stevens-Johnson*-ov sindrom. Potrebno je definitivno prekinuti terapiju fosamprenavirom sa ritonavirom u slučaju ozbiljnog osipa ili u slučaju osipa blagog ili umerenog intenziteta koji se dovodi u vezu sa sistemskim ili mukoznim znacima (videti odeljak 4.4).

Poremećaji kliničkih hemijskih analiza: abnormalnosti kliničkih hemijskih analiza (3. ili 4. stepen) koja je potencijalno povezana sa primenom terapije fosamprenavirom sa ritonavirom i prijavljena kod $\geq 1\%$ odraslih pacijenata, obuhvatala je: povećanje ALT (*često*), AST (*često*), lipaze u serumu (*često*) i triglicerida (*često*).

Metabolički parametri: tokom antiretrovirusne terapije može doći do povećanja telesne mase, kao i do povećanja koncentracije lipida i glukoze u krvi (videti odeljak 4.4).

Rabdomioliza: prilikom primene inhibitora proteaze, više specifično sa primenom nukleozidnih analoga, prijavljeni su povećanje CPK, mialgija, miozitis i retko rabdomioliza.

Sindrom imunske reaktivacije: kod pacijenata inficiranih HIV-om sa teškom imunodeficijencijom u vreme započinjanja primene kombinovane antiretrovirusne terapije (KART) može doći do pojave inflamatorne reakcije na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Takođe je prijavljena pojava autoimunskih poremećaja (kao što je Gravesova bolest) u okviru imunske reaktivacije; međutim prijavljeno vreme do pojave oboljenja je još varijabilnije i navedeni događaji se mogu javiti mnogo meseci nakon započinjanja terapije (videti odeljak 4.4).

Osteonekroza: prijavljivani su slučajevi osteonekroze, naročito kod pacijenata sa generalno prepoznatim faktorima rizika, uznapredovalim HIV oboljenjem ili dugoročnom izloženošću KART. Učestalost osteonekroze nije poznata (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska/ostala populacija

Deca i adolescenti: Profil neželjenih reakcija kod dece i adolescenata je zasnovan na integrisanim bezbednosnim podacima dobijenim iz dva klinička ispitivanja (podaci nakon 24 nedelje kliničkog ispitivanja APV29005 i podaci nakon 168 nedelja kliničkog ispitivanja APV20003 [finalni podaci]), u okviru kojih je kod 158 pacijenata inficiranih HIV-1 virusom, uzrasta od 2 do 18 godina, primenjen fosamprenavir sa ritonaviro, uz osnovnu terapiju nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze (videti odeljak 5.1 za informacije o režimima doziranja, u svakoj starosnoj grupi). 79% pacijenata je bilo izloženo duže od 48 nedelja.

Celokupni bezbednosni profil kod navedenih 158 dece i adolescenata je bio sličan uočenom bezbednosnom profilu u populaciji odraslih osoba. Povraćanje je bilo češće kod pedijatrijskih pacijenata. Neželjene reakcije povezane sa primenom leka su bile učestalije u ispitivanju APV20003 (57%), tokom kojeg su ispitanici primali fosamprenavir/ritonavir jednom dnevno, u poređenju sa ispitivanjem APV29005 (33%) tokom kojeg su ispitanici primali fosamprenavir/ritonavir dva puta dnevno.

Nisu identifikovani novi bezbedonosni rizici u analizama podataka nakon 48 nedelja iz kliničkih ispitivanja APV29005 ili APV20002, u kojima je 54 pacijenata uzrasta od 4 nedelje do < 2 godine primalo fosamprenavir/ritonavir dva puta dnevno uz osnovnu terapiju nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze, dok je njih 5 primilo samo jednokratnu dozu fosamprenavira sa ritonaviro, ili bez njega.

Pacijenti sa hemofilijom: kod pacijenata sa hemofilijom kojima su primenjeni antiretrovirusni inhibitori proteaze prijavljeno je povećano spontano krvarenje (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nije poznat antidot za lek Telzir. Nije poznato da li se amprenavir može ukloniti peritonealnom dijalizom ili hemodijalizom. U slučaju predoziranja, potrebno je pratiti stanje pacijenta u cilju otkrivanja znakova toksičnosti (videti odeljak 4.8) i prema potrebi primeniti standardne mere suportivnog lečenja.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antivirusni lekovi za sistemsku primenu, inhibitori proteaze

ATC šifra: J05AE07

Mehanizam dejstva

Antivirusno dejstvo u uslovima *in vitro*, uočeno pri primeni fosamprenavira je posledica prisustva amprenavira u tragovima. Amprenavir je kompetitivni inhibitor proteaze HIV-1. Amprenavir se vezuje za aktivno mesto HIV-1 proteaze i time sprečava obradu prekursora poliproteina gag i gag-pol virusa, što dovodi do formiranja nezrelih neinfektivnih virusnih čestica.

Primena fosamprenavira u dozi od 700 mg dva puta dnevno sa ritonavinom u dozi od 100 mg dva puta dnevno, dovodi do koncentracija amprenavira u plazmi (podaci iz kliničkog ispitivanja APV30003 kod pacijenata koji su prethodno lečeni antiretrovirusnim lekovima (*eng. ART-experienced patients*)) koje dovode do medijane odnosa prilagođenih proteinima C_{min}/IC_{50} i C_{min}/IC_{95} od 21,7 (u opsegu od 1,19 do 240) odnosno 3,21 (u opsegu od 0,26 do 30,0).

Antivirusna aktivnost *in vitro*

Procenjavana je *in vitro* antivirusna aktivnost amprenavira protiv HIV-1 IIIB na akutno i hronično inficiranim ćelijskim linijama limfoblasta (MT-4, CEM-CCRF, H9) i na limfocitima periferne krvi. Inhibitorna koncentracija amprenavira od 50% (IC_{50}) bila je u opsegu od 0,012 do 0,08 mikroM u akutno inficiranim ćelijama i 0,41 mikroM u hronično inficiranim ćelijama (1 mikroM = 0,50 mikrograma/mL). Nije definisan odnos između *in vitro* anti-HIV-1 aktivnosti amprenavira i inhibicije replikacije HIV-1 kod ljudi.

Rezistencija

In vivo

- a) pacijenti koji prethodno nisu bili lečeni antiretrovirusnom terapijom (ART) ili inhibitorima proteaze (PI)

Procenjena je primena različitih režima doziranja u okviru razvojnih programa primene amprenavira/ritonavira sa ili bez istovremene primene ritonavira. Analize uzoraka virusološkog neuspeha navedenih terapijskih režima su definisale četiri glavna puta rezistencije: V32I+I47V, I50V, I54L/M i I84V. Dodatno, uočene mutacije koje mogu doprineti nastanku rezistencije su bile: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L, Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V i I93L.

Prilikom primene trenutno odobrenih doza fosamprenavira/ritonavira odraslim pacijentima koji prethodno nisu lečeni ART lekovima, kao i kod drugih preporučenih PI terapijskih režima pojačanih ritonavinom, nisu bile često uočene opisane mutacije. Kod šesnaest od 434 pacijenata koji prethodno nisu bili lečeni ART, kojima je primenjen fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg dva puta dnevno u okviru ESS100732, došlo je do pojave virusološkog neuspeha do 48. nedelje terapije sa 14 genotipiziranih izolata. Tri od 14 izolata je imalo mutacije rezistencije na proteazu. Jedna mutacija rezistencije je uočena kod sva 3 izolata: K20K/R, I54I/L i I93I/L, istim redosledom.

Od 81 pedijatrijskog pacijenta lečenog fosamprenavirom/ritonavirom, koji ranije nije lečen PI, kod njih 15 je zabeležen, protokolom definisan, virusološki neuspeh tokom 48 nedelja u kliničkom ispitivanju APV29005 i do 108 nedelja u kliničkom ispitivanju APV20003. Značajne mutacije proteaze uzrokovane lečenjem ili mutacije povezane sa amprenavirom (APV) su primećene u virusu izolovanom kod 2 pacijenta. Obrasci rezistencije su bili slični onima primećenim kod odraslih osoba.

b) pacijenti prethodno lečeni inhibitorima proteaze (PI)

Amprenavir

U okviru kliničkog ispitivanja odraslih pacijenata prethodno lečenih PI, PRO30017 (amprenavir 600 mg / ritonavir 100 mg dva puta dnevno u podstudiji A i B sa 80 odnosno 37 pacijenata), kod pacijenata sa virološkim neuspehom javile su se sledeće mutacije: L10F/I/V, V11I, I13V, K20R, V32I, L33F, E34Q, M36I, M46I/L, I47V, G48V, I50V, I54L/M/T/V, Q58E, D60E, I62V, A71V, V77I, V82A/I, I84V, I85V, L90M i I93L/M.

Fosamprenavir

U okviru kliničkih ispitivanja kod odraslih pacijenata prethodno lečenih PI, APV30003 i njegovoj ekstenziji APV30005 (fosamprenavir 700 mg / ritonavir 100 mg dva puta dnevno: n=107), kod pacijenata kod kojih se javio virusološki neuspeh tokom 96 nedelja, javile su se sledeće mutacije: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V i L90M.

U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima APV20003 i APV29005, 77 pacijenata prethodno lečenih PI je lečeno terapijskim opcijama koje su bazirane na fosamprenaviru/ritonaviru i kod 43 pacijenta su zabeleženi, kliničkim ispitivanjem definisani kriterijumi za virusološki neuspeh tokom 48 nedelja u kliničkom ispitivanju APV29005 pa do 108 nedelja u kliničkom ispitivanju APV20003. Značajne mutacije proteaze uzrokovane lečenjem ili mutacije povezane sa amprenavirom primećene su u virusu izolovanom kod 1 pacijenta iz kliničkog ispitivanja APV29005 i 6 pacijenata iz kliničkog ispitivanja APV20003. Profili mutacije su bili slični onima opisanim kod odraslih pacijenata lečenih fosamprenavirom/ritonavirom, a koji su prethodno lečeni PI.

Antivirusna aktivnost na osnovu genotipske/fenotipske rezistencije

Ispitivanje genotipske rezistencije

Sistemi genotipske interpretacije se mogu koristiti za procenu aktivnosti amprenavira/ritonavira ili fosamprenavira/ritonavira kod pacijenata sa izolatima rezistentnim na PI. Savremenim (juli 2006.) ANRS AC-11 algoritmom za fosamprenavir/ritonavir rezistencija se definiše kao prisustvo mutacija V32I+I47A/V ili I50V, ili bar četiri sledeće mutacije: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V i L90M i povezan je sa povećanom fenotipskom rezistencijom na fosamprenavir sa ritonavirom, kao i sa smanjenom verovatnoćom virusološkog odgovora (rezistencija). Zaključci o značaju određenih mutacija ili modela mutacija podložni su izmenama usled novih podataka, pa se pri analiziranju rezultata ispitivanja rezistencije preporučuje konsultovanje trenutno važećih sistema interpretacije.

Ispitivanje fenotipske rezistencije

Klinički validirani sistemi fenotipske interpretacije mogu se koristiti zajedno sa genotipskim podacima za određivanje aktivnosti amprenavira/ritonavira ili fosamprenavira/ritonavira kod pacijenata sa izolatima rezistentnim na PI. Dijagnostičke kompanije koje testiraju rezistenciju razvile su kliničke fenotipske granične vrednosti za FPV/RTV koji se mogu koristiti za interpretaciju rezultata testa rezistencije.

Kliničko iskustvo

Kliničko iskustvo sa primenom fosamprenavira, pojačanim ritonavikom uglavnom se zasniva na dva otvorena klinička ispitivanja, jedno sprovedeno kod pacijenata koji prethodno nisu lečeni antiretrovirusnim lekovima (kliničko ispitivanje ESS100732), a jedno ispitivanje kod pacijenata koji su prethodno lečeni antiretrovirusnim lekovima (kliničko ispitivanje APV30003). U okviru oba navedena klinička ispitivanja poređena je primena fosamprenavira/ritonavira sa lopinavirom/ritonavikom.

Odrasli pacijenti koji prethodno nisu lečeni antiretrovirusnim lekovima

U okviru randomizovanog otvorenog kliničkog ispitivanja (ESS100732 - KLEAN) kod pacijenata koji prethodno nisu lečeni antiretrovirusnim lekovima, fosamprenavir (700 mg) primenjen istovremeno sa niskom dozom ritonavira (100 mg), dva puta dnevno, uključujući kombinovanu tabletu fiksne doze abakavira/lamivudina (600 mg/300 mg) jednom dnevno, pokazao je sličnu efikasnost u toku 48 nedelja kao terapija lopinavirom/ritonavikom (400 mg/100 mg) primenjen dva puta dnevno u kombinaciji sa abakavirom/lamivudinom (600 mg /300 mg jednom dnevno).

Pokazana je neinferiornost terapije fosamprenavirom primenjenog istovremeno sa ritonavikom u odnosu na terapiju lopinavirom/ritonavikom, na osnovu procenta pacijenata sa ostvarenom vrednošću HIV-1 RNK u plazmi <400 kopija/mL u toku 48 nedelja (primarni parametar efikasnosti). Procent pacijenata koji su dostigli <400 kopija/mL u okviru ispitivanja vremena do gubitka virusološkog odgovora (TLOVR, engl. *time to loss of virological response*) u ITT(E) populaciji iznosio je 73% (315/434) u grupi u kojoj je primenjen fosamprenavir sa ritonavikom u poređenju sa 71% (317/444) pacijenata kojima je primenjen lopinavir/ritonavir, sa 95% intervalom pouzdanosti razlike od [-4,84%; 7,05%].

Parametri efikasnosti u okviru podgrupa prikazani su u niže navedenoj tabeli.

Tabela 1. Rezultati efikasnosti u 48. nedelji u kliničkom ispitivanju ESS100732 (pacijenti koji prethodno nisu lečeni ART)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n=434)	LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n=444)
ITT-E populacija TLOVR analiza	Procenat sa HIV-1 RNK < 400 kopija/mL	
Svi pacijenti	72,5%	71,4%
Početna vrednost HIV-1 RNK < 100000 kopija/mL	69,5% (n=197)	69,4% (n=209)
Početna vrednost HIV-1 RNK ≥ 100 000 kopija/mL	75,1% (n=237)	73,2% (n=235)
	Procenat sa HIV-1 RNK < 50 kopija/mL	
Svi pacijenti	66%	65%
Početna vrednost HIV-1 RNK < 100000 kopija/mL	67% (n=197)	64% (n=209)
Početna vrednost HIV-1 RNK ≥ 100000 kopija/mL	65% (n=237)	66% (n=235)
	Medijana promena u odnosu na početan broj CD4 ćelija (ćelija/mikrolitru)	
ITT-E posmatrane analize	176 (n=323)	191 (n=336)

Po završetku perioda od 48 nedelja primene terapije, pacijenti iz mesta ispitivanja lokalizovanih u Evropi i Kanadi su bili u mogućnosti da budu uključeni u produžetak ispitivanja do 144. nedelje, održavajući terapijski režim u skladu sa inicijalnom randomizacijom. Samo 22% originalne populacije uključene u KLEAN kliničko ispitivanje bilo je uključeno u produžetak ispitivanja.

Parametri efikasnosti terapije prikazani su u niže navedenoj tabeli.

Tabela 2. Rezultati efikasnosti u 96. i 144. nedelji u okviru ESS100732 kliničkog ispitivanja (pacijenti koji prethodno nisu lečeni ART)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n=105)	LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n=91)
ITT (Ext) populacija TLOVR analiza	Procenat sa HIV-1 RNK < 400 kopija/mL	
96. nedelja	93%	87%
144. nedelja	83%	70%
	Procenat sa HIV-1 RNK < 50 kopija/mL	
96. nedelja	85%	75%
144. nedelja	73%	60%
ITT (Ext) posmatrane analize	Medijana promena u odnosu na početan broj CD4 ćelija (ćelija/mikrolitru)	
96. nedelja	292 (n=100)	286 (n=84)
144. nedelja	300 (n=87)	335 (n=66)

Odrasli pacijenti prethodno lečeni antiretrovirusnim lekovima

U okviru randomizovanog otvorenog kliničkog ispitivanja (APV30003) kod pacijenata prethodno lečenih inhibitorom proteaze sa virusološkim neuspehom ($\leq$ dva PI), kombinacija fosamprenavira sa ritonavinom (700/100 mg dva puta dnevno ili 1400/200 mg jednom dnevno) nije pokazana neinferiornost u odnosu na terapiju lopinavirom/ritonavinom, u pogledu virusne supresije merene *prosečnom površinom ispod krive minus početna vrednost* (PPIKMP) za vrednost HIV-1 RNK u plazmi u toku 48 nedelja (primarni parametar efikasnosti). Rezultati su bili u korist terapijske grupe koja je primala lopinavir/ritonavir, kako je navedeno u daljem tekstu.

Prethodno primenjen terapijski režim inhibitorom proteaze bio je neuspešan kod svih pacijenata navedenog kliničkog ispitivanja (definisan kao HIV-1 RNK u plazmi koja nikada nije bila ispod 1000 kopija/mL nakon najmanje 12 uzastopnih nedelja terapije ili kao inicijalna supresija HIV-1 RNK koja se naknadno vratila na vrednost od $\geq$ 1000 kopija/mL). Međutim, samo 65% pacijenata je pri uključivanju u ispitivanje bilo na terapijskom režimu zasnovanom na PI.

Uključena populacija se uglavnom sastojala od pacijenata koji su umereno lečeni antiretrovirusnim lekovima. Medijana trajanja prethodne izloženosti NRTI iznosila je 257 nedelja kod pacijenata kojima je primenjen fosamprenavir sa ritonavinom dva puta dnevno (79% je imalo $\geq$ 3 prethodna NRTI) i 210 nedelja kod pacijenata kojima je primenjen lopinavir/ritonavir (64% je imalo $\geq$ 3 prethodna NRTI). Medijana trajanja prethodne izloženosti inhibitorima proteaze iznosila je 149 nedelja kod pacijenata kojima je primenjen fosamprenavir sa ritonavinom dva puta dnevno (49% primilo je $\geq$ 2 prethodna PI) i 130 nedelja kod pacijenata kojima je primenjen lopinavir/ritonavir (40% primilo je $\geq$ 2 prethodna PI).

Srednja vrednost PPIKMP ($\log_{10}$ c/mL) u ITT (E) populacije (posmatrane analize) u 48. nedelji (primarni parametar efikasnosti) i ostali parametri efikasnosti u okviru podgrupa, navedeni su u tabelama niže:

Tabela 3. Efikasnost u 48. nedelji u kliničkom ispitivanju APV30003 ITT (E) populaciji (pacijenti koji su prethodno lečeni ART)

	FPV/RTV BID (N=107)	LTV/RTV BID (N=103)
PPIKMP posmatrane analize	Srednja vrednost (n)	Srednja vrednost (n)
Svi pacijenti	-1,53 (105)	-1,76 (103)
1000 – 10000 kopija/mL	-1,53 (41)	-1,43 (43)
>10000 – 100000 kopija/mL	-1,59 (45)	-1,81 (46)
>100000 kopija/mL	-1,38 (19)	-2,61 (14)
FPV/RTV BID vs LTV/RTV BID	PPIKMP Srednja vrednost razlike (97,5%)	

Svi pacijenti	0,244 (-0,047; 0,536)	
1000 – 10000 kopija/mL	-0,104 (-0,550; 0,342)	
>10000 – 100000 kopija/mL	0,216 (-0,213; 0,664)	
>100000 kopija/mL	1,232 (0,512; 1,952)	
PPIKMP posmatrane analize	Srednja vrednost (n)	Srednja vrednost (n)
Svi pacijenti	-1,53 (105)	-1,76 (103)
Broj 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 do OBT ¹ 0	-1,42 (8)	-1,91 (4)
1	-1,30 (35)	-1,59 (23)
≥ 2	-1,68 (62)	-1,80 (76)
Svi pacijenti, RD=F analiza ²	n (%)	n (%)
Pacijenti (%) sa <50 kopija/mL HIV-1 RNK u plazmi	49 (46%)	52 (50%)
Pacijenti (%) sa <400 kopija/mL HIV-1 RNK u plazmi	62 (58%)	63 (61%)
Pacijenti sa promenom HIV-1 RNK u plazmi sa >1 log ₁₀ u odnosu na početne vrednosti	62 (58%)	71 (69%)
Promena broja CD4 ćelija (ćelija/mikrolitru) u odnosu na početne vrednosti	Medijana (n)	Medijana (n)
Svi pacijenti	81 (79)	91 (85)

¹GSS do OBT: Genotypic Sensitivity Score (GSS) do optimizovane osnovne terapije (Optimised Background, OBT) je dobijen primenom vodiča ANRS 2007.

²RD=F preokret ili prekid jednak neuspehu analize je ekvivalentan TLOVR. FRV/RTV BID – fosamprenavir sa ritonavrirom dva puta dnevno, LPV/RTV BID – Lopinavir/ritonavir dva puta dnevno

Tabela 4. PPIKMP u 48. nedelji prema rezultatu genotipske osetljivosti na OBT i početnoj rezistenciji na FRV/RTV

Rezultat genotipske osetljivosti (Genotypic Sensitivity Score) u OBT	PPIKMP u 48. nedelji (n)		
	Svi ispitanici	Osetljivi na FPV/RTV < 4 mutacije prema skor	Rezistentni na FPV/RTV ≥ 4 mutacije prema skor
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)
Svi pacijenti	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)

Kako je pokazano u gore navedenoj tabeli, samo kod 16 pacijenata je na početku izolovan virus rezistentan na FPV/RTV, prema ANRS skor. Potrebno je da podaci dobijeni od navedeno malog broja ispitanika, kasnije ispitivanog u GSS podgrupama, budu interpretirani uz oprez.

Nema dovoljno podataka za preporuke o primeni fosamprenavira sa ritonavrirom kod prethodno intenzivno lečenih pacijenata.

Adolescenti i deca starija od šest godina

Primena tableta i oralne suspenzije fosamprenavira sa ritonaviro, u kombinaciji sa NRTI, procenjena je kod dece i adolescenata koji su prethodno bili lečeni i onih koji nisu bili lečeni inhibitorima proteaze. Zaključak o koristi primene terapije u navedenoj starosnoj grupi je uglavnom izveden na osnovu kliničkog ispitivanja APV29005, otvorenog kliničkog ispitivanja u trajanju od 48 nedelja, za procenu farmakokinetičkog profila, bezbednosti i antivirusne aktivnosti fosamprenavira sa ritonaviro, primenjenih dva puta dnevno pacijentima, koji su bili prethodno lečeni i onih koji nisu bili prethodno lečeni inhibitorima proteaze, uzrasta od 2 do 18 godina. U daljem tekstu su navedeni rezultati terapije, primenjene tokom perioda od 48 nedelja.

Trideset pacijenata uključeno je u APV29005 kliničko ispitivanje, uzrasta od 6 do 11 godina (od kojih je većina lečena fosamprenavirom/ritonaviro u dozi od 18/3 mg/kg dva puta dnevno ili tablete u doznom režimu za odrasle), a 40 pacijenata uzrasta od 12 do 18 godina (od kojih je većina lečena tabletama u doznom režimu za odrasle).

Tabela 5. Početne karakteristike i rezultati efikasnosti u 48. nedelji u kliničkom ispitivanju APV29005ITT (E)

Populacija

	Pacijenti uzrasta od 6 do 11 godina N=30	Pacijenti uzrasta od 12 do 18 godina N=40
Početne karakteristike		
ART/PI status, n (%)		
Pacijenti koji prethodno nisu lečeni ART	2 (7)	14 (35)
Pacijenti prethodno lečeni ART, a kod kojih nisu prethodno primenjeni PI	8 (27)	12 (30)
Pacijenti prethodno lečeni PI	20 (67)	14 (35)
Medijana trajanja izloženosti prethodno primenjenoj ART, nedelje		
NRTI	386	409
PI	253	209
Medijana HIV-1 RNK log ₁₀ kopija/mL u plazmi	4,6 (n=29)	4,7
>100000 kopija/mL, n (%)	9 (31)	13 (33)
Medijana broja CD4+ ćelija/mikrolitru	470	250
Broj CD4+ ćelija < 350 ćelija/mikrolitru, n (%)	10 (33)	27 (68)
Rezultati efikasnosti		
Pacijenti sa HIV-1 RNK < 400 kopija/mL u plazmi, Snapshot analiza	16 (53%)	25 (63%)
Medijana promene CD4+ ćelija (broj ćelija/mikrolitru), u odnosu na početne vrednosti, posmatrana analiza	210 (n=21)	140 (n=35)

Navedeni podaci su dalje potkrepljeni pomoćnim kliničkim ispitivanjem APV20003, međutim, primenjen je drugačiji dozni režim nego u kliničkom ispitivanju APV29005.

5.2. Farmakokinetički podaci

Fosamprenavir se nakon oralne primene brzo i gotovo potpuno hidrolizuje u amprenavir i neorganski fosfat, pre nego što stigne do sistemske cirkulacije. Smatra se da se konverzija fosamprenavira u amprenavir primarno odvija u epitelu creva.

Farmakokinetičke osobine amprenavira nakon istovremene primene sa lekom Telzir u kombinaciji sa ritonaviro su procenjene kod zdravih odraslih ispitanika i pacijenata inficiranih virusom HIV i između navedene dve grupe ispitanika nije uočena značajna razlika.

Formulacije leka Telzir, tableta i oralna suspenzija, primenjene pre jela, dale su ekvivalentne vrednosti PIK_{∞} amprenavira u plazmi, a formulacija oralne suspenzije leka Telzir je dala 14% veću C_{max} amprenavira u plazmi u poređenju sa formulacijom tableta za oralnu primenu.

Resorpcija

Maksimalna koncentracija amprenavira u plazmi se uočava približno oko 2 sata nakon primene jedne doze fosamprenavira. Vrednosti PIK fosamprenavira su, generalno, manje od 1% od vrednosti uočenih kod amprenavira. Kod ljudi nije utvrđena apsolutna bioraspoloživost fosamprenavira.

Nakon oralne primene višestrukih doza fosamprenavira i amprenavira u ekvivalentnoj dozi, uočene su slične vrednosti PIK amprenavira, međutim, vrednosti C_{max} su bile približno 30% niže, a vrednosti C_{min} približno 28% više kod fosamprenavira.

Istovremena primena ritonavira sa fosamprenavirom povećava PIK amprenavira u plazmi za oko 2 puta i C_{tss} u plazmi za 4 do 6 puta, u poređenju sa vrednostima dobijenim prilikom primene fosamprenavira kao monoterapije.

Nakon oralne primene višestrukih doza fosamprenavira od 700 mg sa ritonavirom od 100 mg dva puta dnevno, amprenavir se brzo resorbuje sa geometrijskom srednjom vrednošću (95%CI) maksimalne koncentracije amprenavira u plazmi u stanju ravnoteže (C_{max}) od 6,08 (5,38-6,86) mikrograma/mL, koja se javlja oko 1,5 (0,75-5,0) sati nakon doziranja (t_{max}). Srednja vrednost koncentracije amprenavira u stanju ravnoteže u plazmi (C_{min}) iznosila je 2,12 (1,77-2,54) mikrograma/mL, a PIK_{0-tau} je iznosila 39,6 (34,5-45,3) h·mikrograma/mL.

Primena fosamprenavira u obliku tableta u stanju sitosti (standardizovan obrok bogat mastima: 967 kcal, 67 grama masti, 33 grama proteina, 58 grama ugljenih hidrata) nije izmenila farmakokinetiku amprenavira u plazmi (C_{max} , t_{max} ili $PIK_{0-\infty}$) u poređenju sa primenom ovog oblika u stanju pre jela. Tablete leka Telzir se mogu primenjivati bez obzira na unos hrane.

Istovremena primena amprenavira sa sokom od grejpfruta nije bila povezana sa klinički značajnim izmenama farmakokinetike amprenavira u plazmi.

Distribucija

Volumen distribucije amprenavira nakon primene leka Telzir iznosi približno 430 L (6 L/kg pod pretpostavkom da telesna masa iznosi 70 kg), što ukazuje na izrazit obim distribucije, sa slobodnim prelaskom amprenavira u tkiva izvan sistemske cirkulacije. Navedena vrednost se smanjuje za približno 40% prilikom primene leka Telzir istovremeno sa ritonavirom, najverovatnije usled povećanja bioraspoloživosti amprenavira.

Vezivanje amprenavira za proteine u *in vitro* kliničkim ispitivanjima iznosi približno 90%. On se vezuje za alfa-1 kiseli glikoprotein (AAG) i albumin, ali ima veći afinitet prema AAG. Pokazalo se da se koncentracije AAG smanjuju u toku primene antiretrovirusne terapije. Navedenom promenom će se smanjiti ukupna koncentracija aktivne supstance u plazmi, ali će količina nevezanog amprenavira, koji predstavlja aktivnu frakciju, verovatno biti nepromenjena.

Prelazak amprenavira u cerebrospinalnu tečnost kod ljudi je zanemarljiv. Izgleda da amprenavir prelazi u spermu, iako su koncentracije u spermi manje od koncentracija u plazmi.

Biotransformacija

Fosamprenavir se brzo i gotovo potpuno hidrolizuje u amprenavir i neorganski fosfat jer se nakon oralne primene resorbuje preko epitela creva. Amprenavir se primarno metaboliše u jetri, a manje od 1% se izlučuje urinom u neizmenjenom obliku. Primarni metabolički put je preko enzima citohroma P450 3A4. Metabolizam amprenavira se inhibira od strane ritonavira, inhibicijom CYP3A4, što dovodi do povećanih

koncentracija amprenavira u plazmi. Amprenavir je, dodatno, inhibitor enzima CYP3A4, iako u manjoj meri nego ritonavir. Zato se uz oprez moraju koristiti lekovi koji predstavljaju induktore, inhibitore ili supstrate CYP3A4 prilikom istovremene primene sa lekom Telzir sa ritonavikom (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Eliminacija

Poluvreme eliminacije amprenavira nakon primene leka Telzir iznosi 7,7 časova. Kada se lek Telzir primenjuje istovremeno sa ritonavikom, poluvreme eliminacije amprenavira se povećava na 15-23 sati. Primarni put eliminacije amprenavira je preko hepatičnog metabolizma, manje od 1% se izlučuje urinom u neizmenjenom obliku, a u fecesu se ne može detektovati prisustvo amprenavira. Metaboliti čine približno 14% primenjene doze amprenavira u urinu, a približno 75% u fecesu.

Posebne populacije

Pedijatrijski pacijenti

U kliničkom ispitivanju farmakokinetike fosamprenavira kod pedijatrijskih pacijenata, kod osam ispitanika uzrasta od 12 do 18 godina primenjena je standardna doza tablete fosamprenavira za odrasle osobe od 700 mg dva puta dnevno (sa ritonavikom u dozi od 100 mg dva puta dnevno). Pacijenti uzrasta od 12 do 18 godina, u poređenju sa populacijom odraslih osoba kojoj je prethodno primenjena terapija fosamprenavirom/ritonavikom u dozi od 700 mg/100 mg dva puta dnevno, imali su 20% niže vrednosti PIK APV (0-24), 23% niže vrednosti C_{max} i 20% niže vrednosti C_{min} . Deca uzrasta od 6 do 11 godina (n=9) kojima je primenjen fosamprenavir/ritonavir 18/3 mg/kg dva puta dnevno imala su 26% veće vrednosti PIK (0-24) i slične vrednosti C_{max} i C_{min} u poređenju sa populacijom odraslih osoba kojoj je prethodno primenjena terapija fosamprenavirom/ritonavikom u dozi od 700 mg/100 mg, dva puta dnevno.

APV20002 predstavlja 48-nedeljno otvoreno kliničko ispitivanje faze II namenjeno proceni farmakokinetike, bezbednosti, podnošljivosti i antivirusne aktivnosti fosamprenavira sa ritonavikom ili bez njega kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 4. nedelje do < 2 godine. U poređenju sa populacijom odraslih osoba kojoj je prethodno primenjen fosamprenavir sa ritonavikom u dozi od 700 mg/100 mg dva puta dnevno, podgrupa od pet pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 6 do < 24 meseca, u kojoj je primenjen fosamprenavir / ritonavir u dozi od 45/7 mg/kg dva puta dnevno, pokazala je da je, uprkos približnom petostrukom povećanju doza fosamprenavira i ritonavira u mg/kg, PIK(0- τ) amprenavira bila približno 48% niža, C_{max} 26% niža, a C_t 29% niža kod pedijatrijskih pacijenata. Kod veoma male dece (deca uzrasta < 2 godine) se ne mogu dati preporuke o doziranju, a za navedenu populaciju pacijenata se ne preporučuje primena leka Telzir sa ritonavikom (videti odeljak 4.2).

Starije osobe

Farmakokinetika fosamprenavira u kombinaciji sa ritonavikom nije ispitivana kod pacijenata starijih od 65. godine života.

Oštećenje funkcije bubrega

Pacijenti sa oštećenjem bubrega nisu bili posebno ispitivani. Manje od 1% terapijske doze amprenavira se izlučuje urinom u neizmenjenom obliku. Renalni klirens ritonavira je zanemarljiv, pa bi uticaj oštećenja funkcije bubrega na eliminaciju amprenavira i ritonavira trebalo da bude minimalan.

Oštećenje funkcije jetre

Fosamprenavir se kod čoveka pretvara u amprenavir. Glavni put eliminacije amprenavira i ritonavira je preko hepatičnog metabolizma.

Farmakokinetika amprenavira u plazmi je procenjena u okviru 14-dnevnog ispitivanja primene ponovljene doze leka kod odraslih pacijenata inficiranih HIV-1, i sa blagim, umerenim ili teškim oštećenjem funkcije

jetre kojima je primenjen fosamprenavir sa ritonaviro u poređenju sa odgovarajućom kontrolnom grupom pacijenata sa normalnom funkcijom jetre.

Dozni režim fosamprenavira od 700 mg dva puta dnevno sa smanjenom učestalošću doziranja ritonavira od 100 mg jednom dnevno, kod pacijenata sa blagim oštećenjem jetre (*Child-Pugh* skor 5-6) doveo je do blagog povećanja C_{max} (17%) amprenavira u plazmi, blagog povećanja PIK (0-12) (22%) amprenavira u plazmi, sličnih vrednosti C12 ukupnog amprenavira u plazmi i približno 117% viših vrednosti C12 nevezanog amprenavira u plazmi, u poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom jetre, kojima je primenjen standardni režim doziranja fosamprenavira/ritonavira u dozi od 700 mg/100 mg dva puta dnevno.

Predviđa se da će smanjena doza fosamprenavira od 450 mg dva puta dnevno sa smanjenom učestalošću doziranja ritonavira od 100 mg jednom dnevno kod pacijenata sa umerenim oštećenjem jetre (*Child-Pugh* skor 7-9) dovesti do sličnih vrednosti C_{max} i PIK (0-12) amprenavira u plazmi, i do približno 35% nižih vrednosti C12 ukupnog amprenavira i oko 88% viših vrednosti C12 nevezanog amprenavira u plazmi od onih koji se postižu kod pacijenata sa normalnom funkcijom jetre, kojima je primenjen standardni režim doziranja fosamprenavira sa ritonaviro u dozi od 700 mg/100 mg dva puta dnevno. Očekivane izloženosti su zasnovane na ekstrapolaciji podataka dobijenih nakon primene fosamprenavira u dozi od 300 mg dva puta dnevno sa ritonaviro u dozi od 100 mg jednom dnevno kod ispitanika sa umerenim oštećenjem jetre.

Smanjena doza fosamprenavira od 300 mg dva puta dnevno sa smanjenom učestalošću doziranja ritonavira od 100 mg jednom dnevno kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre (*Child-Pugh* skor 10-13) će dovesti do smanjenja vrednosti C_{max} amprenavira u plazmi od 19%, 23% smanjenja vrednosti PIK (0-12) i 38% smanjenja vrednosti C12, u odnosu na pacijente sa normalnom funkcijom jetre, kojima je primenjen standardni režim doziranja fosamprenavira sa ritonaviro u dozi od 700 mg/100 mg dva puta dnevno, ali će takođe dovesti do sličnih vrednosti C12 nevezanog amprenavira u plazmi.

Uprkos smanjenju učestalosti doziranja ritonavira, pacijenti sa teškim oštećenjem jetre su imali 64% više vrednosti C_{max} ritonavira, 40% više vrednosti PIK (0-24) ritonavira i 38% više vrednosti C12 ritonavira, u odnosu na vrednosti kod pacijenata sa normalnom funkcijom jetre, kojima je primenjen standardni režim doziranja fosamprenavira sa ritonaviro u dozi od 700 mg/100 mg dva puta dnevno.

Podnošljivost fosamprenavira sa ritonaviro kod pacijenata sa blagim, umerenim ili teškim oštećenjem jetre je generalno bila dobra i navedeni terapijski režimi su imali slične bezbednosne i kliničke laboratorijske profile, kao i kod HIV-1 inficiranih pacijenata sa neoštećenom funkcijom jetre, uključenim u prethodna klinička ispitivanja.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Toksičnost je bila slična toksičnosti amprenavira i javljala se pri nivou izloženosti amprenaviru u plazmi, koji je bio ispod nivoa izloženosti kod ljudi nakon primene terapije fosamprenavirom u kombinaciji sa ritonaviro u preporučenoj dozi.

U studijama toksičnosti ponovljene doze kod odraslih pacova i pasa, primena fosamprenavira je izazvala gastrointestinalne poremećaje (salivacija, povraćanje i meka do tečna stolica) i promene na jetri (povećana težina jetre, povećana aktivnost enzima jetre u serumu i mikroskopske promene, uključujući hepatocitnu nekrozu). Toksičnost se nije pogoršavala kada su mlade životinje tretirane kao odrasle životinje, ali navedeni podaci su ukazivali na brži odgovor na primenu doze.

U studijama reproduktivne toksičnosti fosamprenavira kod pacova, nije bilo uticaja na fertilitet mužjaka, ali je kod ženki smanjena masa gravidne materice, broj žutih tela jajnika i mesta implantacije u materici. Kod gravidnih ženki pacova i kunića nije bilo većih uticaja na embrio-fetalni razvoj. Međutim, povećao se broj pobačaja. Sistemska izloženost visokoj dozi kod kunića je bilo samo 0,3 puta veće od izloženosti kod ljudi, pri maksimalnoj kliničkoj dozi, pa razvojna toksičnost fosamprenavira nije u potpunosti utvrđena. Kod mladunaca pacova koji su bili izloženi fosamprenaviru pre i posle rođenja došlo je do poremećaja u fizičkom i funkcionalnom razvoju kao i smanjenju rasta. Smanjeno je preživljavanje mladunaca. Dodatno, kod mladunaca nakon parenja po dostizanju zrelosti, uočen je smanjen broj mesta implantacije po leglu i produženje gestacije.

Fosamprenavir nije bio mutagen ili genotoksičan u standardnom setu *in vitro* i *in vivo* testova. U studijama dugoročne karcinogenosti sa fosamprenavirom kod miševa i pacova bilo je povećanja učestalosti hepatocelularnih adenoma i hepatocelularnih karcinoma kod miševa pri izloženosti koja je 0,1 do 0,3 puta veća nego kod ljudi kojima se primenjuje 700 mg fosamprenavira sa 100 mg ritonavira dva puta dnevno, i povećanja učestalosti hepatocelularnih adenoma i adenoma tiroidnih folikularnih ćelija kod pacova pri izloženosti koja je 0,3 do 0,6 puta veća nego kod ljudi kojima se primenjuje 700 mg fosamprenavira sa 100 mg ritonavira dva puta dnevno. Relevantnost hepatocelularnih nalaza kod glodara za ljude je neizvesna, međutim, nema dokaza, na osnovu kliničkih ispitivanja ili nakon stavljanja leka u promet, koji bi navodili na zaključak da su navedeni nalazi od kliničkog značaja. Ispitivanja primene ponovljene doze fosamprenavira kod pacova, dovela su do efekta koji odgovara indukciji hepatičnih enzima, i predstavlja predispoziciju za nastanak neoplazmi tiroidee kod pacova. Smatra se da je tiroidni tumorogeni potencijal specifičan za vrstu. Nije poznat klinički značaj navedenih nalaza. Samo kod pacova se javilo povećanje učestalosti hiperplazije intersticijalnih ćelija kod mužjaka pri izloženosti 0,5 puta većoj nego kod ljudi, i povećanja učestalosti adenokarcinoma endometrijske materice kod ženki pri izloženosti 1,1 puta većoj nego kod ljudi. Učestalost nalaza na endometriju je bila blago povećana u toku kontrole, ali u okviru početnog opsega za ženke pacova. Relevantnost adenokarcinoma endometrijske materice kod ljudi je sporna, međutim, nema dokaza na osnovu kliničkih ispitivanja ili primene leka, da su navedeni nalazi od kliničkog značaja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Silicijum-dioksid, koloidni
Celuloza, mikrokristalna
Kroskarmeloza-natrijum
Povidon K30
Magnezijum-stearat

Oмотаč tablete:

Opdary Pink 03K14881, *sastav*: triacetin, gvožđe(III)-oksid, crveni; hipromeloza; titan-dioksid (E171)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje gotovog leka je boca od polietilena visoke gustine sa sigurnosnim zatvaračem od polipropilena.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna boca sa 60 film tableta i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO GLAXOSMITHKLINE EXPORT LIMITED, BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)
Omladinskih brigada 88, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole: 647/2006/12

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-02787-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 17.05.2006.

Datum poslednje obnove dozvole: 15.03.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2017.