

Telzir 700 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden filmtabletta 700 mg fozamprenavirt tartalmaz fozamprenavir-kalcium formájában (kb. 600 mg amprenavirnak felel meg).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Rózsaszínű, filmbevonatú, kapszula alakú, mindkét oldalon domború tabletták, egyik oldalon GXLL7 jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Telzir kis adagú ritonavirrel kombinálva 1-es emberi immunhiány vírussal (HIV-1) fertőzött felnőttek, serdülők és 6 éves vagy idősebb gyermekek kezelésére javallott, más antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban.

Korábban mérsékelt antiretrovirális kezelésben részesült felnőtteknél a Telzir kis dózisú ritonavirrel kombinációban nem bizonyult olyan hatásosnak, mint a lopinavir/ritonavir. Gyermekeknél és serdülőknél nem végeztek összehasonlító vizsgálatokat.

Előzőleg intenzív kezelésben részesült betegeken a Telzir és a kis dózisú ritonavir kombinációját még nem vizsgálták kellő részletességgel.

Proteázgátlókkal (PI) már kezelt betegek esetében a Telzir kezelés választásakor az egyéni vírusreplikáció vizsgálat eredményét és a beteg előzetes kezelését kell figyelembe venni (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

| |
|---|
| A Telzir csak kis dózisú ritonavirrel kombinálva adható, amely fokozza az amprenavir farmakokinetikáját, továbbá kombinációban más antiretrovirális gyógyszerekkel. Ezért a Telzir-kezelés megkezdése előtt a ritonavir alkalmazási előírásában foglaltakat is figyelembe kell venni. |
|---|

A terápiát a HIV-fertőzés kezelésében tapasztalattal rendelkező orvosnak kell elrendelnie.

A fozamprenavir az amprenavir pro-drug-ja, és nem adható egyidejűleg más, amprenavirt tartalmazó gyógyszerekkel.

A betegek figyelmét fel kell hívni a teljes előírt adagolás betartásának a fontosságára.

Óvatosság szükséges, amennyiben túllépik a ritonavirrel adott Telzir alábbiakban részletezett ajánlott adagjait (lásd 4.4 pont).

A Telzir tablettát szájon át alkalmazandó.
A Telzir tablettát táplálékkal vagy anélkül egyaránt bevehető.

A Telzir belsőleges szuszpenzió formában is forgalomban van, a tablettát lenyelni képtelen betegek, valamint a 39 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek részére (lásd a Telzir belsőleges szuszpenzió alkalmazási előírását).

Felnőttek

Az ajánlott adag 700 mg fozamprenavir naponta kétszer, 100 mg ritonavirrel naponta kétszer.

Pediátriai betegek 6 éves kortól

A Telzir tablettát a felnőtteknek előírt adagolásban (700 mg naponta kétszer, 100 mg ritonavirrel naponta kétszer) kaphatják gyermekek is, ha testtömegük legalább 39 kg, és le tudják nyelni a tablettát.

A 39 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek számára a testtömeg alapján számított pontos adagolás érdekében a Telzir belsőleges szuszpenzió ajánlott (lásd a Telzir belsőleges szuszpenzió alkalmazási előírását).

Gyermekek 6 éves kor alatt

A Telzir adása ritonavirrel nem javasolt 6 év alatti gyermekek számára a farmakokinetikára, a biztonságosságra és az antivirális válaszra vonatkozó adatok elégtelensége miatt (lásd 5.2 pont).

Időskorúak (65 éves kor felett)

A fozamprenavir farmakokinetikáját ebben a betegcsoportban nem vizsgálták (lásd 5.2 pont). Ezért ebben a betegcsoportban dózisajánlás nem adható.

Vesekárosodás

Nem tűnik szükségesnek az adag módosítása vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban (Child-Pugh pontszám: 5-6) szenvedő felnőttek részére az ajánlott adag 700 mg fozamprenavir naponta kétszer, 100 mg ritonavirrel naponta **egyszer**.

Közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh pontszám: 7-9) szenvedő felnőttek részére az ajánlott adag 450 mg fozamprenavir naponta kétszer, 100 mg ritonavirrel naponta **egyszer**. Ezt a csökkentett dózist nem tanulmányozták klinikai vizsgálatokban, extrapolációból származik (lásd 5.2 pont). Mivel ezt a fozamprenavir dózist tablettából nem lehet biztosítani, ezeket a betegeket fozamprenavir belsőleges szuszpenzióval kell kezelni.

Súlyos májkárosodásban (Child-Pugh pontszám: 10-15) szenvedő felnőtteknél a fozamprenavir körültekintő alkalmazása szükséges, a fozamprenavirt alacsonyabb, 300 mg-os adagban kell alkalmazni naponta kétszer, 100 mg ritonavirrel naponta **egyszer**. Mivel ezt a fozamprenavir dózist tablettából nem lehet biztosítani, ezeket a betegeket fozamprenavir belsőleges szuszpenzióval kell kezelni.

Összességében, még a májkárosodásban szenvedő felnőtt betegeknek javasolt ezen dózismódosítás mellett is néhány betegnél az egyének közötti fokozott variabilitás következtében a vártnál magasabb vagy alacsonyabb amprenavir- illetve ritonavir-plazmakoncentrációk alakulhatnak ki,

összehasonlítva a normális májműködésű betegekkel (lásd 5.2 pont), ezért a biztonságosság és a virológiai válasz gondos megfigyelése szükséges.

Májkárosodásban szenvedő gyermekek és serdülők részére nem adható dózisajánlás, mivel ezekben a korcsoportokban nem végeztek vizsgálatokat.

4.3 Ellenjavallatok

A fozamprenavirral, amprenavirral vagy ritonavirral vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

A Telzir nem adható együtt szűk terápiás index-szel rendelkező gyógyszerekkel, melyek a citokróm P450 3A4 (CYP3A4) enzim szubsztrátjai, pl. alfuzozin, amiodaron, asztemizol, bepridil, ciszaprid, dihidroergotamin, ergotamin, pimoziid, kvetiapin, kinidin, terfenadin, per os midazolám (a parenterálisan alkalmazott midazolámmal kapcsolatos figyelmeztetéseket lásd a 4.5 pontban), per os triazolám, szildenafil, ha azt a pulmonális artériás hipertónia kezelésére alkalmazzák (a szildenafil alkalmazásáról erektilis diszfunkcióban szenvedő betegeknél, lásd 4.4 és 4.5 pont).

A paritaprevir és a fozamprenavir/ritonavir (FPV/RTV) együttes alkalmazása ellenjavallt, a paritaprevir-expozíció várható növekedése és az ezen növekedés mértékére vonatkozó klinikai adatok hiánya miatt (lásd 4.5 pont).

A Telzir szimvasztatinnal vagy lovasztatinnal történő egyidejű alkalmazása a lovasztatin és a szimvasztatin plazmakoncentrációjának megemelkedése miatt ellenjavallt, ami fokozhatja a myopathia, ezen belül a rhabdomyolysis kockázatát (lásd 4.5 pont).

A Telzir és a ritonavir nem adható együtt olyan szűk terápiás indexű gyógyszerekkel, melyeknél a CYP2D6 metabolizmus nagyon meghatározó, pl. flekainid és propafenon (lásd 4.5 pont).

Rifampicin és a kis dózisú ritonavirral együtt adott Telzir kombinációja ellenjavallt (lásd 4.5 pont).

Telzir-t kapó betegek nem szedhetnek orbáncfüvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövény készítményeket, mert az együttes alkalmazás során csökkenhet az amprenavir plazmakoncentrációja és terápiás hatása (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Miközben az antriretrovirális kezeléssel biztosított hatásos vírus-szuppresszió bizonyítottan jelentősen csökkenti a szexuális úton történő vírusátvitelt, a vírus átadásának kockázata így sem zárható ki. Az átvitel megelőzésére óvintézkedéseket kell tenni a nemzeti irányelvekkel összhangban.

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a Telzir, illetve bármely más jelenlegi antiretrovirális terápia nem szünteti meg a HIV-fertőzést, és a szervezetükben még kialakulhatnak opportunisták fertőzések és a HIV-fertőzés egyéb szövődményei.

A fozamprenavir egy szulfonamid szerkezeti elemet tartalmaz. A szulfonamid csoportba tartozó gyógyszerek és a fozamprenavir közötti keresztérzékenység lehetősége nem ismert. A Telzir-rel végzett alapvető fontosságú vizsgálatok során a ritonavirral együtt fozamprenavirt szedő beteg körében nem volt arra bizonyíték, hogy a bőrkiütések kockázata fokozódott volna azoknál a betegeknél, akiknek ismert volt a szulfonamid allergiája, azokhoz viszonyítva, akik nem voltak allergiások szulfonamidokra. Mindazonáltal, ismert szulfonamid allergiás betegek esetében a Telzir alkalmazásakor óvatosság szükséges.

A naponta kétszer 700 mg Telzir együttladását naponta kétszer 100 mg-nál nagyobb ritonavir adagokkal klinikai szempontból még nem értékelték. Nagyobb ritonavir adagok alkalmazása megváltoztathatja a kombináció gyógyszerbiztonsági profilját, és ezért nem ajánlott.

Májbetegség

A Telzir ritonavirral óvatosan és csökkentett adagban adható enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő felnőtteknek (lásd 4.2 pont).

A krónikus hepatitis B-ben vagy C-ben szenvedő és kombinált antiretrovirális kezelésben részesülő betegeknel fokozott a májat érintő súlyos és potenciálisan fatális kimenetelű mellékhatások kockázata. A hepatitis B vagy C egyidejű antivirális kezelése esetén ezen gyógyszerek alkalmazási előírását is figyelembe kell venni.

Azoknál a betegeknel, akikben már előzetesen kialakult májműködési zavar, így krónikus aktív hepatitis, nagyobb gyakorisággal jelentkeznek májfunkció-rendellenességek a kombinált antiretrovirális kezelés során, és ezért állapotukat a szokásos módon ellenőrizni kell. Ha az ilyen betegek májbetegségének rosszabbodása tapasztalható, mérlegelni kell a kezelés megszakítását vagy leállítását.

Gyógyszerkészítmények – interakciók

Telzir egyidejű alkalmazása nem ajánlott halofantrinnal vagy (szisztémás) lidokainnal (lásd 4.5 pont).

Erectilis diszfunkció kezelésére alkalmazott PDE5-inhibitorok: Telzir egyidejű alkalmazása nem ajánlott PDE5-inhibitorokkal (pl. szildenafil, tadalafil, vardenafil) (lásd 4.5 pont).

A Telzir együttládása alacsony dózisu ritonavirral és ezekkel a gyógyszerekkel várhatóan jelentősen megnöveli azok koncentrációját és PDE5-inhibitorokkal összefüggő mellékhatásokat okozhat, úgy mint hypotensio, látászavar és priapismus (lásd 4.5 pont). Figyelembe kell venni, hogy a kis dózisu ritonavirral adott Telzir együttládása a pulmonális arteriális hypertensio kezelésére alkalmazott szildenafilfillal ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A rifabutin adagjainak legalább 75%-os csökkentése ajánlott, ha Telzir-rel és ritonavirral együtt alkalmazzák. A dózis további csökkentésére is szükség lehet (lásd 4.5 pont).

Mivel fozamprenavir, ritonavir és orális fogamzásgátlók együttládása esetén fokozott lehet a máj-transzaminázértékek emelkedésének kockázata, és a hormonszintek megváltozhatnak, ezért a fogamzóképes nőknek más, nem-hormonális fogamzásgátló módszerek alkalmazása ajánlott (lásd 4.5 pont).

Nem állnak rendelkezésre adatok a fozamprenavir és ritonavir együttládásáról hormonpótló kezelés céljából alkalmazott ösztrogénekkal és/vagy progesztogénekkal. Ezeknek e terápiáknak a hatásosságát és biztonságosságát fozamprenavirral és ritonavirral együtt adva, még nem állapították meg.

Antikonvulzív szerek (karbamazepin, fenobarbitál) alkalmazása esetén óvatosság szükséges. A Telzir hatékonysága csökkenhet az amprenavir plazmakoncentrációjának csökkenése következtében azokban a betegekben, akik egyidejűleg szedik ezeket a gyógyszereket (lásd 4.5 pont).

Az immunszuppresszív gyógyszerek (ciklosporin, takrolimusz, rapamicin) terápiás koncentrációjának monitorozása ajánlott, Telzir-rel történő együttládásuk esetén (lásd 4.5 pont).

A triciklikus antidepresszánsok (pl. dezipramin és nortriptilin) terápiás koncentrációjának monitorozása ajánlott, Telzir-rel történő együttládásuk esetén (lásd 4.5 pont).

Ha warfarint vagy más orális antikoagulánst adnak Telzir-rel együtt, az INR (International Normalised Ratio) fokozott monitorozása szükséges (lásd 4.5 pont).

Telzir, ritonavir és flutikazon vagy más CYP3A4 által metabolizált glükokortikoidok együttdadása nem ajánlott, kivéve ha a kezelésből származó előny meghaladja a szisztémás kortikoszteroid hatás kockázatát, beleértve a Cushing-szindrómát és a mellékvese szupressziót (lásd 4.5 pont).

Hepatitis C vírusra (HCV) direkt ható antivirális szerek: Ha a hepatitis C vírusra direkt ható antivirális szereket (DAA), amelyeket a CYP3A4 metabolizál vagy a CYP3A4 induktorai/inhibitorai, együtt alkalmazzák fozamprenavir/ritonavirral, a gyógyszerek plazmakoncentrációjának változása várható, a CYP3A4 enzim aktivitásának gátlása vagy serkentése révén (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Kiütés/bőrreakciók

A legtöbb beteg, akin enyhe vagy közepesen súlyos bőrkiütés alakult ki, folytathatja a Telzir szedését. Megfelelő antihisztaminokkal (pl. cetirizin-dihidroklorid) a viszketés csökkenthető, és a kiütés megszűnése gyorsítható. Súlyos és életveszélyes bőrreakciókat, köztük Stevens-Johnson szindrómát, a klinikai gyógyszerfejlesztési programba bevont betegek kevesebb, mint 1%-ánál jelentettek. A Telzir-t végleg le kell állítani súlyos kiütés jelentkezésekor, vagy ha a közepes súlyosságú kiütéshez szisztémás vagy nyálkahártya tünetek társulnak (lásd 4.8 pont).

Haemophiliás betegek

Proteázgátlókkal (PI-k) kezelt A és B típusú haemophiliás betegeken a vérzékenység fokozódását figyelték meg, beleértve spontán bőr haematomák és haemarthrosisok jelentkezését. Egyes betegeknél VIII-as faktort kellett adni. A közölt esetek több mint felében a proteázgátló kezelést folytatták, vagy a megszakított kezelést újraindították. Oki összefüggés feltételeznek, bár a hatásmechanizmus még nem ismert. A haemophiliás betegekkal közölni kell, hogy fennáll a fokozott vérzés veszélye.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszint rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a kombinált antiretrovirális terápia (combination antiretroviral therapy, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista patogénekkal szemben gyulladós reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához, vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis carinii* okozta pneumonia. Bármilyen gyulladós tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását szintén jelentették immunreaktiváció esetén, azonban a jelentések szerint a kialakulás időpontja változó, és akár több hónappal a kezelés megkezdése után is előfordulhatnak.

Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (CART) részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Fozamprenavir és ritonavir együttes alkalmazása esetén a ritonavir metabolikus gyógyszerkölsönhatás profilja lehet a meghatározó, mivel a ritonavir az erősebb CYP3A4 inhibitor, ezért a ritonavir teljes alkalmazási előírását át kell tekinteni, mielőtt elkezdik a Telzir vagy ritonavir kezelést. A ritonavir gátolja a CYP2D6 enzimet is, de kisebb mértékben, mint a CYP3A4-et. A ritonavir a CYP3A4, a CYP1A2, a CYP2C9, valamint a glukuronozil-transzferáz induktora.

Továbbá, mind az amprenavir és aktív metabolitja, a fozamprenavir, mind a ritonavir elsősorban a májban a CYP3A4 enzimen metabolizálódik. Ezért azok a gyógyszerek, amelyek szintén itt metabolizálódnak vagy amelyek módosítják a CYP3A4 aktivitását, megváltoztathatják az amprenavir és a ritonavir farmakokinetikáját. Ugyanígy a fozamprenavir adása ritonavirrel, módosíthatja olyan egyéb gyógyszerek farmakokinetikáját, amelyek ugyanilyen módon metabolizálódnak.

Interakciós vizsgálatokat csak felnőtteken végeztek.

Ha másképp nincs jelezve, az alábbi vizsgálatokat a fozamprenavir/ritonavir ajánlott adagolásával végezték el (vagyis 700/100 mg naponta kétszer), és a kölsönhatásokat steady-state állapotban vizsgálták, amikor a gyógyszereket 10-21 napig alkalmazták.

| Gyógyszerek terápiás terület szerint | Kölsönhatás A változás geometriai átlaga (%) (Lehetséges mechanizmus) | Együttes alkalmazásra vonatkozó javaslat |
|---|---|--|
| ANTIRETROVIRÁLIS GYÓGYSZEREK | | |
| <i>Nem nukleozid reverz transzkriptáz gátlók:</i> | | |
| Efavirenz 600 mg naponta egyszer | Nem észleltek klinikailag jelentős interakciót. | Adagmódosítás nem szükséges. |
| Nevirapin 200 mg naponta kétszer | Nem észleltek klinikailag jelentős interakciót. | Adagmódosítás nem szükséges. |

| | | |
|---|--|--|
| <p>Etravirin</p> <p>(8 betegen végzett vizsgálat)</p> | <p>Amprenavir AUC ↑ 69% Amprenavir C_{min} ↑ 77% Amprenavir C_{max} ↑ 62%</p> <p>Etravirin AUC ↔^a Etravirin C_{min} ↔^a Etravirin C_{max} ↔^a</p> <p>^aÖsszehasonlítás historikus kontrollok alapján.</p> | <p>A Telzir adagjának csökkentésére lehet szükség (belsőleges oldat alkalmazásával).</p> |
| <p><i>Nukleozid/nukleotid reverz transzkriptáz gátlók:</i></p> | | |
| <p>Abakavir Lamivudin Zidovudin</p> <p>Amprenavirral végzett vizsgálat.</p> <p>Nem végeztek FPV/RTV interakciós vizsgálatokat.</p> | <p>Nem várható klinikailag jelentős interakció.</p> | <p>Adagmódosítás nem szükséges.</p> |
| <p>Didanozin rágótabletta</p> <p>Nem végeztek interakciós vizsgálatokat.</p> | <p>Nem várható klinikailag jelentős interakció.</p> | <p>Adagszétválasztás vagy adagmódosítás nem szükséges (lásd Antacidok).</p> |
| <p>Didanozin gyomorsav-rezisztens kapszula</p> <p>Nem végeztek interakciós vizsgálatokat.</p> | <p>Nem várható klinikailag jelentős interakció.</p> | <p>Adagmódosítás nem szükséges.</p> |
| <p>Tenofovir 300 mg naponta egyszer</p> | <p>Nem észleltek klinikailag jelentős interakciót.</p> | <p>Adagmódosítás nem szükséges.</p> |

| | | |
|--|---|---|
| <p>Proteázgátlók: A jelenleg érvényes terápiás ajánlás szerint kettős terápia proteáz inhibitorokkal nem javasolt.</p> | | |
| <p>Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg naponta kétszer</p> | <p>Lopinavir: C_{max} ↑ 30% Lopinavir: AUC ↑ 37% Lopinavir: C_{min} ↑ 52%</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↓ 58% Amprenavir: AUC ↓ 63% Amprenavir: C_{min} ↓ 65%</p> <p>Lopinavir: C_{max} ↔* Lopinavir: AUC ↔* Lopinavir: C_{min} ↔* * napi kétszeri 400 mg/100 mg lopinavir/ritonavirral összehasonlítva</p> | <p>Egyidejű alkalmazásuk nem ajánlott.</p> |
| <p>Lopinavir/ritonavir 533 mg/133 mg naponta kétszer</p> <p>(Telzir 1400 mg naponta kétszer)</p> | <p>Amprenavir: C_{max} ↓ 13%* Amprenavir: AUC ↓ 26%* Amprenavir: C_{min} ↓ 42%* * napi kétszeri 700 mg/100 mg fosamprenavir/ritonavirral összehasonlítva</p> <p>(Vegyes CYP3A4 indukció/gátlás, Pgp indukció)</p> | |
| <p>Indinavir Szakvinavir Nelfinavir</p> <p>Nem végeztek interakciós vizsgálatokat.</p> | | <p>Dózisajánlás nem adható.</p> |
| <p>Atazanavir 300 mg naponta egyszer</p> | <p>Atazanavir: C_{max} ↓ 24%* Atazanavir: AUC ↓ 22%* Atazanavir: C_{min} ↔* *napi egyszeri 300 mg/100 mg atazanavir/ ritonavirral összehasonlítva</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔</p> | <p>Adagmódosítás nem szükséges.</p> |

| <i>Integrásgátlók</i> | | |
|---|--|--|
| <p>Raltegravir</p> <p>400 mg naponta kétszer</p> | <p><u>Éhomi állapotban</u></p> <p>Amprenavir: C_{max} ↓ 14% (-36%; +15%) AUC ↓ 16% (-36%; +8%) C_{min} ↓ 19% (-42%; +13%)</p> <p>Raltegravir: C_{max} ↓ 51% (-75%; -3%) AUC ↓ 55% (-76%; -16%) C_{min} ↓ 36% (-57%; -3%)</p> <p><u>Étkezés után</u></p> <p>Amprenavir: C_{max} ↓ 25% (-41%; -4%) AUC ↓ 25% (-42%; -3%) C_{min} ↓ 33% (-50%; -10%)</p> <p>Raltegravir: C_{max} ↓ 56% (-70%; -34%) AUC ↓ 54% (-66%; -37%) C_{min} ↓ 54% (-74%; -18%)</p> | <p>Egyidejű alkalmazásuk nem ajánlott. Az amprenavirnál és raltegravirnál egyaránt (különösen jóllakott állapotban) megfigyelt, jelentősen csökkent expozíció és C_{min}-érték következménye a betegeknél a virológiai válasz elmaradása lehet.</p> |
| <p>Dolutegravir</p> <p>50 mg naponta egyszer</p> | <p><u>Dolutegravir</u></p> <p>C_{max} ↓ 24% AUC ↓ 35% C_{τ} ↓ 49%</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔</p> | <p>A klinikai adatokban megfigyelt expozíció-válasz kapcsolat alapján nem javasolt a fozamprenavir, illetve a dolutegravir adagjának módosítása. Óvatosság szükséges és szoros monitorozás ajánlott, ha e kombinációt integrásgátlókkal szemben rezisztens betegeknél adják.</p> |

| <i>CCR5-receptor antagonisták</i> | | |
|---|---|---|
| <p>Maravirok 300 mg naponta kétszer</p> | <p>Maravirok: AUC₁₂ ↑ 2,49 Maravirok: C_{max} ↑ 1,52 Maravirok: C₁₂ ↑ 4,74 Amprenavir: AUC₁₂ ↓ 0,65 Amprenavir: C_{max} ↓ 0,66 Amprenavir: C₁₂ ↓ 0,64 Ritonavir: AUC₁₂ ↓ 0,66 Ritonavir: C_{max} ↓ 0,61 Ritonavir: C₁₂ ↓ 0,86</p> | <p>Egyidejű alkalmazásuk nem ajánlott. Az amprenavir C_{min}-értékében jelentős csökkenést figyeltek meg, amelynek következménye a betegeknél a virológiai válasz elmaradása lehet.</p> |
| <i>Hepatitis C vírus-ellenes gyógyszerek</i> | | |
| <p>Telaprevir (<i>Farmakokinetikai adatok a telaprevir alkalmazási előírásából</i>)</p> | <p>Amprenavir ↓ AUC 0,53 (0,49-0,58) C_{max} 0,65 (0,59-0,70) C_{min} 0,44 (0,40-0,50) Telaprevir ↓ AUC 0,68 (0,63-0,72) C_{max} 0,67 (0,63-0,71) C_{min} 0,70 (0,64-0,77) A mechanizmus ismeretlen.</p> | <p>Nem ajánlott.</p> |
| <p>Boceprevir</p> | <p>Nem vizsgálták. Az egyéb HIV proteázgátlókkal és boceprevirrel végzett vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy a fozamprenavir/ritonavir boceprevirrel történő egyidejű alkalmazása valószínűleg a fozamprenavir és a boceprevir szubterápiás szintjeihez vezet.</p> | <p>Nem ajánlott.</p> |
| <p>Szimeprevir Daklatazvir</p> | <p>Nem vizsgálták. Az egyéb HIV proteázgátlókkal és szimeprevirrel vagy daklatazvirral végzett vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy a fozamprenavir/ritonavirral történő egyidejű alkalmazása valószínűleg a szimeprevir vagy daklatazvir plazma expozíciójának növekedéséhez vezet, a CYP3A4 enzim gátlása miatt.</p> | <p>Nem ajánlott.</p> |

| | | |
|---|---|---|
| <p>Paritaprevir (kombinációs készítményben ritonavirral és ombitaszvirral, valamint együtt alkalmazva daszabuvirral)</p> | <p>Nem vizsgálták. Az egyéb HIV proteázgátlókkal és paritaprevir/ritonavir/ombitaszvirral +/- daszabuvirral végzett vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy a fozamprenavir/ritonavir és paritaprevir/ritonavir/ombitaszvir +/- daszabuvir egyidejű alkalmazása valószínűleg a paritaprevir plazma expozíciójának növekedéséhez vezet, a CYP3A4 enzim gátlása és a magasabb ritonavir dózis miatt.</p> | <p>Ellenjavallt (lásd 4.3 pont).</p> |
| <p>ANTIARRHYTHMIÁS SZEREK</p> | | |
| <p>Amiodaron Bepridil Kinidin Flekainid Propafenon</p> | <p>Amiodaron: ↑ várható Bepridil: ↑ várható Kinidin: ↑ várható (CYP indukció FPV/RTV-vel) Flekainid: ↑ várható Propafenon: ↑ várható (CYP2D6 gátlás RTV-vel)</p> | <p>Ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Súlyos és/vagy életet veszélyeztető reakciók lehetségesek, pl. szívritmuszavarok.</p> |
| <p>ERGOT-SZÁRMAZÉKOK</p> | | |
| <p>Dihidroergotamin Ergotamin Ergonovin Metilergonovin</p> | <p>Dihidroergotamin: ↑ várható Ergonovin: ↑ várható Ergotamin: ↑ várható Metilergonovin: ↑ várható (CYP3A4 gátlás FPV/RTV-vel)</p> | <p>Ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Súlyos és/vagy életveszélyes reakciók lehetségesek, pl. akut ergot toxicitás, amit perifériás vasospasmus és a végtagok és más szövetek ischaemiája jellemez.</p> |
| <p>GASTROINTESTINALIS MOTILITÁSRA HATÓ SZEREK</p> | | |
| <p>Ciszaprid</p> | <p>Ciszaprid: ↑ várható (CYP3A4 gátlás FPV/RTV-vel)</p> | <p>Ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Súlyos és/vagy életveszélyes reakciók lehetségesek, pl. szívritmuszavarok.</p> |
| <p>ANTI-HISZTAMINOK (HISZTAMIN H1 RECEPTOR ANTAGONISTÁK)</p> | | |
| <p>Asztemizol Terfenadin</p> | <p>Asztemizol: ↑ várható Terfenadin: ↑ várható (CYP3A4 gátlás FPV/RTV-vel)</p> | <p>Ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Súlyos és/vagy életveszélyes reakciók lehetségesek, pl. szívritmuszavarok.</p> |
| <p>NEUROLEPTIKUMOK</p> | | |
| <p>Pimozid</p> | <p>Pimozid: ↑ várható (CYP3A4 gátlás FPV/RTV-vel)</p> | <p>Ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Súlyos és/vagy életveszélyes reakciók lehetségesek, pl. szívritmuszavarok.</p> |

| ANTIPSZICHOTIKUMOK | | |
|---|---|--|
| Kvetiapin | A Telzir CYP3A gátló hatásának következtében a kvetiapin-koncentráció várhatóan megnő. | A Telzir és kvetiapin egyidejű alkalmazása ellenjavallt, mivel megnövelheti a kvetiapinnal összefüggő toxicitást. A megnövekedett kvetiapin-plazmakoncentráció kómát idézhet elő. |
| FERTŐZÉS | | |
| <i>Antibakteriális szerek:</i> | | |
| Klaritromicin Amprenavirral végzett vizsgálat. Nem végeztek FPV/RTV interakciós vizsgálatokat. | Klaritromicin: közepes ↑ várható (CYP3A4 gátlás) | Alkalmazása során óvatosság szükséges. |
| Eritromicin Nem végeztek interakciós vizsgálatokat. | Eritromicin: ↑ várható (CYP3A4 gátlás FPV/RTV-vel) | Alkalmazása során óvatosság szükséges. |
| <i>Antimycobacterialis szerek:</i> | | |
| Rifabutin 150 mg másnaponként | Rifabutin: C_{max} ↓ 14%* Rifabutin: AUC(0-48) ↔* 25-O-dezacetilrifabutin: C_{max} ↑ 6-szoros* 25-O-dezacetilrifabutin: AUC(0-48) ↑ 11-szeres* *napi egyszeri 300 mg rifabutinnal összehasonlítva Amprenavir-kitettség változatlan a historikus kontrollokkal összehasonlítva (Vegyes CYP3A4 indukció/gátlás) | A 25-O-dezacetilrifabutin (aktív metabolit) emelkedése potenciálisan a rifabutinnal összefüggő mellékhatások, nevezetesen az uveitis, számának növekedéséhez vezethet. A standard rifabutin adag 75%-os (vagyis másnaponként 150 mg-ra történő) csökkentése ajánlott. További dóziscsökkentésre is szükség lehet (lásd 4.4 pont). |
| Rifampicin 600 mg naponta egyszer (Amprenavir ritonavir nélkül) Nem végeztek FPV/RTV interakciós vizsgálatokat. | Amprenavir: AUC ↓ 82% Jelentős ↓ APV várható (CYP3A4 indukció rifampicinnel) | Ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Az amprenavir AUC-érték csökkenésének következménye a virológiai válasz elmaradása és rezisztencia kialakulása lehet. Amikor az expozíció csökkenését a ritonavirrel adott egyéb proteázgátlók adagjának emelésével próbálták kivédeni, a májreakciók gyakoriságának növekedését észlelték. |

| <i>Gombaellenes szerek:</i> | | |
|--|---|--|
| <p>Ketokonazol 200 mg naponta egyszer 4 napig</p> | <p>Ketokonazol: C_{max} ↑ 25% Ketokonazol: AUC ↑ 2,69-szeres.</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔</p> | <p>Nagy (>200 mg/nap) ketokonazol vagy itrakonazol dózisok alkalmazása nem ajánlott.</p> |
| <p>Itrakonazol Nem végeztek interakciós vizsgálatokat.</p> | <p>Itrakonazol: ↑ várható (CYP3A4 gátlás FPV/RTV-vel)</p> | |
| ANTACIDOK, HISZTAMIN H₂ RECEPTOR ANTAGONISTÁK ÉS PROTON-PUMPA GÁTLÓK | | |
| <p>Egyetlen 30 ml antacid szuszpenzió adag (megfelel 3,6 g alumínium-hidroxidnak és 1,8 g magnézium- hidroxidnak)</p> <p>(Telzir egyetlen 1400 mg adag)</p> | <p>Amprenavir: C_{max} ↓ 35% Amprenavir: AUC ↓ 18% Amprenavir: C_{min} ($C_{12óra}$) ↔</p> | <p>Antacidokkal, proton-pumpa gátlókkal vagy hisztamin H₂ receptor antagonistákkal történő együttadás esetén adagmódosítás nem szükséges.</p> |
| <p>Ranitidin Egyetlen 300 mg adag</p> <p>(Telzir egyetlen 1400 mg adag)</p> | <p>Amprenavir: C_{max} ↓ 51% Amprenavir: AUC ↓ 30% Amprenavir: C_{min} ($C_{12óra}$) ↔</p> | |
| <p>Ezomeprazol 20 mg naponta egyszer</p> | <p>Amprenavir C_{max} ↔ Amprenavir AUC ↔ Amprenavir C_{min} ($C_{12óra}$) ↔</p> <p>(Gyomorsav pH emelkedés)</p> | |
| ANTI-KONVULZÍV SZEREK | | |
| <p>Fenitoin 300 mg naponta egyszer</p> | <p>Fenitoin: C_{max} ↓ 20% Fenitoin: AUC ↓ 22% Fenitoin: C_{min} ↓ 29%</p> <p>(Mérsékelt CYP3A4 indukció FPV/RTV-vel)</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↑ 20% Amprenavir: C_{min} ↑ 19%</p> | <p>Ajánlatos a fenitoin plazmakoncentrációjának monitorozása, és a fenitoin adagjának megfelelő emelése.</p> |

| | | |
|--|---|--|
| <p>Fenobarbitál Karbamazepin</p> <p>Nem végeztek interakciós vizsgálatokat.</p> | <p>Amprenavir: ↓ várható (Enyhe CYP3A4 indukció)</p> | <p>Alkalmazása során óvatosság szükséges (lásd 4.4 pont).</p> |
| <p>Lidokain (szisztémásan adva)</p> <p>Nem végeztek interakciós vizsgálatokat.</p> | <p>Lidokain: ↑ várható (CYP3A4 gátlás FPV/RTV-vel)</p> | <p>Egyidejű alkalmazásuk nem ajánlott. Ez súlyos mellékhatásokat okozhat (lásd 4.4 pont).</p> |
| <p>Halofantrin</p> <p>Nem végeztek interakciós vizsgálatokat.</p> | <p>Halofantrin: ↑ várható (CYP3A4 gátlás FPV/RTV-vel)</p> | <p>Egyidejű alkalmazásuk nem ajánlott. Ez súlyos mellékhatásokat okozhat (lásd 4.4 pont).</p> |
| <p>PDE5-INHIBITOROK</p> | | |
| <p>Szildenafil Vardenafil Tadalafil</p> <p>Nem végeztek interakciós vizsgálatokat.</p> | <p>PDE5 inhibitorok: ↑ várható (CYP3A4 gátlás FPV/RTV-vel)</p> | <p>Egyidejű alkalmazásuk nem ajánlott. A PDE5-inhibitorokkal összefüggő mellékhatások, köztük a hypotensio, látászavarok és priapismus, gyakorisága növekedhet (lásd a PDE5-inhibitorok alkalmazási előírását). PDE5-inhibitorok és Telzir/ritonavir együtt történő alkalmazása esetén a betegeket figyelmeztetni kell ezekre a lehetséges mellékhatásokra (lásd 4.4 pont). Figyelembe kell venni, hogy a kis dózisú ritonavirrel adott Telzir együttadása a pulmonális arteriális hipertensio kezelésére alkalmazott szildenafilnal ellenjavallt (lásd 4.3 pont).</p> |
| <p>INHALÁCIÓS/NASALIS SZTEROIDOK</p> | | |
| <p>Flutikazon-propionát 50 µg intranasalisan naponta 4-szer 7 napig</p> <p>(Ritonavir 100 mg kapszula naponta kétszer 7 napig)</p> | <p>Flutikazon-propionát: ↑ Intrinsic kortizol-szintek: ↓ 86%.</p> <p>A magas szisztémás flutikazon expozíció hatása a ritonavir plazmaszintekre nem ismert.</p> <p>Nagyobb hatás várható a flutikazon-propionát belélegzésekor.</p> <p>(CYP3A4 gátlás FPV/RTV-vel)</p> | <p>Egyidejű alkalmazásuk nem ajánlott, kivéve ha a kezelésből származó előny meghaladja a szisztémás kortikoszteroid hatás kockázatát (lásd 4.4 pont). Mérlegelni kell a glükokortikoid adagjának csökkentését a lokális és a szisztémás hatások fokozott ellenőrzése mellett, vagy az áttérést egy olyan glükokortikoidra, amely nem a CYP3A4 szubsztrátja (pl. beklometazon). A glükokortikoidok megvonásakor az adagok fokozatos csökkentésére lehet szükség, amit hosszabb idő alatt kell elvégezni (lásd 4.4 pont).</p> |

| ALFA-1-ADRENORECEPTOR ANTAGONISTÁK | | |
|---|---|---|
| Alfuzozin | Az alfuzozin koncentrációja megemelkedhet, ami hypotenziót okozhat. A kölcsönhatás mechanizmusa: a fozamprenavir/ritonavir gátolja a CYP3A4-et. | A TELZIR/ritonavir együttadása alfuzozinnal ellenjavallt (lásd 4.3 pont). |

| GYÓGYNÖVÉNY KÉSZÍTMÉNYEK | | |
|---|---|---|
| Orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>) | Amprenavir ↓ várható (CYP3A4 indukció FPV/RTV-vel) | Orbáncfüvet tartalmazó gyógynövény készítményeket nem szabad Telzir-rel együtt adni (lásd 4.3 pont). Ha a beteg már szedi az orbáncfüvet, az amprenavir-, a ritonavir-, és a HIV RNS-szintet ellenőrizni kell, és le kell állítani az orbáncfüvet. Az orbáncfű abbahagyása után az amprenavir- és a ritonavir-szintek emelkedhetnek. Az indukciós hatás az orbáncfű-kezelés abbahagyása után legalább 2 hétig tart. |

| HMG-COA REDUKTÁZ INHIBITOROK | | |
|---|--|--|
| Lovasztatin Szimvasztatin Nem végeztek interakciós vizsgálatokat. | Lovasztatin: ↑ várható Szimvasztatin: ↑ várható (CYP3A4 gátlás FPV/RTV-vel) | Ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A HMG-CoA reductáz gátlók megemelkedett koncentrációban myopathiát, így rhabdomyolysist okozhatnak. A pravasztatin és a fluvasztatin ajánlott, mivel ezek metabolizmusa nem függ a CYP3A4 enzimtől, és nem várható kölcsönhatásuk proteázgátlókkal). |
| Atorvasztatin 10 mg naponta egyszer 4 napig | Atorvasztatin: C _{max} ↑ 184% Atorvasztatin: AUC ↑ 153% Atorvasztatin: C _{min} ↑ 73% Amprenavir: C _{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C _{min} ↔ (CYP3A4 gátlás FPV/RTV-vel) | Az atorvasztatin adagja nem lehet nagyobb napi 20 mg-nál, az atorvasztatin toxicitás gondos monitorozása mellett. |

| IMMUNSZUPPRESSZÍV SZEREK | | |
|---|--|--|
| Ciklosporin Rapamicin Takrolimusz Nem végeztek interakciós vizsgálatokat. | Ciklosporin: ↑ várható Rapamicin: ↑ várható Takrolimusz: ↑ várható (CYP3A4 gátlás FPV/RTV-vel) | Az immunszuppresszív szerek terápiás koncentrációinak gyakori monitorozása ajánlott, amíg a szintek stabilizálódnak (lásd 4.4 pont). |
| BENZODIAZEPINEK | | |
| Midazolám Nem végeztek interakciós vizsgálatokat. | Midazolám: ↑ várható (3-4-szeres a parenterális midazolám esetén) Más proteázgátlókra vonatkozó adatok alapján várható, hogy a midazolám plazmakoncentrációja szájon át történő alkalmazás esetén lényegesen magasabb. (CYP3A4 gátlás FPV/RTV-vel) | Telzir/ritonavir nem adható együtt per os adott midazolámmal (lásd 4.3 pont), míg Telzir/ritonavir és parenterális midazolám egyidejű alkalmazása esetén óvatosság szükséges. Ha a Telzir/ritonavirt parenterális midazolámmal egyidejűleg alkalmazzák, ezt intenzív osztályon vagy hasonló körülmények között kell végezni, ahol légzésdepresszió és/vagy elhúzódozó sedatio esetén a beteg gondos klinikai megfigyelése és megfelelő orvosi ellátása biztosítható. Mérlegelni kell a midazolám adagjának módosítását, különösen, ha nem csak egyetlen midazolám dózist alkalmaznak. |
| TRICIKLIKUS ANTIDEPRESSZÁNSOK | | |
| Dezipramin Nortriptilin Nem végeztek interakciós vizsgálatokat. | Triciklikus antidepresszáns: ↑ várható (Enyhe RTV okozta CYP2D6 gátlás) | A triciklikus antidepresszánsok terápiás és mellékhatásainak gondos monitorozása ajánlott (lásd 4.4 pont). |
| OPIOIDOK | | |
| Metadon ≤200 mg naponta egyszer | (R-) metadon: C _{max} ↓ 21% (R-) metadon: AUC ↓ 18% (CYP indukció FPV/RTV-vel) | Az (R-) metadon (aktív enantiomer) csökkenésének feltételezhetően nincs klinikai jelentősége. A betegeknek elővigyázatosságból figyelni kell az elvonási tünetekre. |
| ORALIS ANTIKOAGULÁNSOK | | |
| Warfarin Egyéb orális antikoagulánsok Nem végeztek interakciós vizsgálatokat. | Az antitrombotikus hatás ↓ vagy ↑ lehetséges. (CYP indukció és vagy inhibíció FPV/RTV-vel) | Az International Normalised Ratio fokozott monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont). |

| ORALIS FOGAMZÁSGÁTLÓK | | |
|---|--|--|
| <p>Etinilösztadiol 0,035 mg/noretiszteron 0,5 mg naponta egyszer</p> | <p>Etinilösztadiol: C_{max} ↓ 28% Etinilösztadiol: AUC ↓ 37%</p> <p>Noretiszteron: C_{max} ↓ 38% Noretiszteron: AUC ↓ 34% Noretiszteron e: C_{min} ↓ 26</p> <p>(CYP indukció FPV/RTV-vel)</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C_{min} ↔* * historikus adatokkal összehasonlítva</p> <p>Ritonavir: C_{max} ↑ 63%* Ritonavir: AUC ↑ 45%* * historikus adatokkal összehasonlítva</p> <p>A máj-transzaminázértékek klinikailag jelentős emelkedése fordult elő néhány személynél.</p> | <p>Fogamzóképes nőknek más, nem-hormonális fogamzásgátló módszerek alkalmazása ajánlott (lásd 4.4 pont).</p> |
| SZELEKTÍV SZEROTONIN REUPTAKE INHIBITOROK (SSRI-K) | | |
| <p>Paroxetin 20 mg naponta egyszer</p> | <p>Paroxetin: C_{max} ↓ 51% Paroxetin: AUC ↓ 55%</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C_{min} ↔* * historikus adatokkal összehasonlítva</p> <p>Mechanizmusa nem ismert.</p> | <p>A paroxetin dózisének a beállítását ajánlott az antidepresszív válasz klinikai értékelése alapján végezni. Azoknál a betegeknél, akiknél a paroxetin adagját már beállították, és elkezdik a Telzir- és ritonavir-kezelést, ellenőrizni kell az antidepresszív választ.</p> |

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Általános szabályként, amikor terhes nők HIV-fertőzésének kezelése, és ezzel együtt a HIV fertőzés az újszülöttre való vertikális transzmissziója kockázatának csökkentésére antiretrovirális gyógyszerek alkalmazásáról kell dönteni, figyelembe kell venni az állatkísérletekből származó adatokat (lásd 5.3 pont), és a terhes nőkkel kapcsolatos klinikai tapasztalatokat is.

A fozamprenavir terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű klinikai információ áll rendelkezésre (kevesebb mint 300 terhességi kimenetel). Embereknél kimutatták az amprenavir átjutását a placentán.

Állatkísérletekben a Telzir-rel kezelt betegek terápiás expozíciójánál alacsonyabb amprenavir szisztémás plazmaszintek (AUC) esetében némi egyedfejlődési toxicitás megfigyelhető volt (lásd

5.3 pont). Tekintettel a reprodukciós toxicitási vizsgálatokban elért alacsony expozícióra, a Telzir egyedfejlődésre gyakorolt potenciális toxicitását még nem derítették fel teljesen.

Terhesség alatt a Telzir csak abban az esetben alkalmazható, ha a várható előnyök ellensúlyozzák a magzat várható veszélyeztetését.

Szoptatás

Patkányok tejében találtak amprenavir származékot, de az nem ismeretes, hogy az amprenavir kiválasztódik-e az anyatejbe. A pre-és postnatalisan amprenavir és fozamprenavir hatásnak kitett patkánykölyköknél egyedfejlődési toxicitás jelentkezett (lásd 5.3 pont).

A HIV-fertőzés átterjedésének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők semmilyen körülmények között ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre adatok a fozamprenavir humán termékenységre gyakorolt hatásáról. Patkányoknál a fozamprenavir nem gyakorolt jelentős hatást a termékenységre vagy a reprodukciós képességre (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem végeztek vizsgálatokat a ritonavirrel kombinációban adott Telzir-nek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásaival kapcsolatban. A Telzir mellékhatás profilját figyelembe kell venni a beteg gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeinek mérlegelésekor (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A mellékhatás profil azonos volt az összes érintett, felnőtteken végzett vizsgálatban: az antiretrovirális kezelésben még nem részesült betegeknél (APV30002, ESS10732) és a proteázgátló kezelésben már részesült (napi kétszeri adagolás, APV30003) betegeknél. Ennek alapját annak az összesen 864 betegnek a biztonságossági adatai képezik, akik ebben a három vizsgálatban fozamprenavir/ritonavirt kaptak.

A fozamprenavir/ritonavir kombinációval kapcsolatban leggyakrabban (a kezelt felnőtt betegek >5%-ánál) jelentett mellékhatások a gasztrointesztinális hatások (hányinger, hasmenés, hasi fájdalom és hányás) és a fejfájás voltak. A fozamprenavir/ritonavir kombinációs terápiával összefüggésbe hozható mellékhatások többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt, korán jelentkezett és ritkán korlátozta a kezelést. Súlyosabb mellékhatásokról, úgymint súlyos bőrkiütésekről és a máj transzaminázok szintjének emelkedéséről, is beszámoltak (vö. az Egyes, kiválasztott mellékhatások leírása c. résszel).

A mellékhatások összefoglalása táblázat formájában

A mellékhatások a MedDRA szervrendszer szerinti osztályozása és az abszolút gyakoriság szerint vannak felsorolva. A gyakoriság meghatározása: nagyon gyakori (>1/10), gyakori (>1/100 – <1/10), nem gyakori (≥1/1000 – <1/100), ritka (≥1/10 000 – <1/1000) vagy nagyon ritka (<1/10 000) vagy nem ismert.

Az alábbi mellékhatások gyakorisági kategóriái a klinikai vizsgálatokon és a posztmarketing

tapasztalatokon alapulnak.

Az alábbi mellékhatások többségét három, felnőtteken végzett nagy klinikai vizsgálat során jelentették, amelyekben a nemkívánatos hatások legalább közepes súlyosságúak voltak (2. fokozat vagy afelett), legalább a betegek 1%-ánál előfordultak, és a vizsgálok a vizsgálati gyógyszerekkel összefüggésbe hozhatónak jelentették.

| Szervrendszer | Nemkívánatos hatás | Gyakoriság |
|---|--|----------------|
| <i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i> | Fejfájás, szédülés, orális paraesthesia | Gyakori |
| <i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i> | Hasmenés | Nagyon gyakori |
| | Laza széklet, hányinger, hányás, hasi fájdalom | Gyakori |
| <i>A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei és tünetei</i> | Stevens–Johnson-szindróma | Ritka |
| | Angio-oedema | Nem gyakori |
| | Bőrkiütés (lásd alább „Bőrkiütés/bőrreakciók”) | Gyakori |
| <i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i> | Fáradtság | Gyakori |
| <i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i> | Emelkedett szérumszint koleszterin | Nagyon gyakori |
| | Emelkedett szérumszint triglicerid | Gyakori |
| | Emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint | Gyakori |
| | Emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint | Gyakori |
| | Emelkedett lipázszint | Gyakori |

Egyes, kiválasztott mellékhatások leírása

Bőrkiütés/bőrreakciók: A kezelés alatt előfordulhatnak erythemás vagy maculopapulosus bőr eruptiók, viszketéssel vagy anélkül. A kiütés általában spontán megszűnik anélkül, hogy szükséges lenne a fozamprenavir vagy ritonavir kezelést leállítani.

Bőrreakciók súlyos vagy életveszélyes esetei, köztük Stevens–Johnson szindróma, ritkán fordulnak elő. A ritonavirrel kombinált fozamprenavir kezelést feltétlenül le kell állítani, ha súlyos kiütés

jelentkezik, vagy ha a közepes súlyosságú kiütéshez szisztémás vagy nyálkahártya tünetek társulnak (lásd 4.4 pont).

Klinikai kémiai rendellenességek: A ritonavirrel adott fozamprenavirral esetleg összefüggésbe hozható, a felnőtt betegek 1%-ánál vagy gyakrabban észlelt klinikai kémiai rendellenességek (3. és 4. fokozat) közé tartoznak: emelkedett ALT (*gyakori*), AST (*gyakori*), szérum lipáz (*gyakori*) és trigliceridek (*gyakori*).

Anyagcsere-paraméterek: Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Rhabdomyolysis: Proteázgátlókkal, elsősorban a nukleozid-analógokkal kapcsolatosan, emelkedett CPK, myalgia, myositis és ritkán rhabdomyolysis fordult elő.

Immunreaktivációs szindróma: Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunist fertőzésekkel szemben gyulladásoos reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását szintén jelentették immunreaktiváció esetén, azonban a jelentések szerint a kialakulás időpontja változó, és ezek az események akár több hónappal a kezelés megkezdése után is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

Osteonecrosis: Osteonecrosisos esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (CART) részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Gyermekek/egyéb populációk

Gyermekek és serdülők: A gyermekekre és serdülőkre vonatkozó mellékhatás profil alapján két vizsgálat (24 hetes adatok az APV29005-ből és 168 hetes adatok az APV20003-ból [végső adatok]) összesített biztonságossági adatai szolgálnak, amelyekben 158, HIV-1 fertőzésben szenvedő, 2-18 éves korú egyén kapott fozamprenavirt ritonavirral, nukleozid-reverz-transzkriptáz-inhibitor háttérkezelés mellett (az egyes korcsoportok adagolási rendjére vonatkozó információt lásd az 5.1 pontban). A kezelték 79%-ánál az expozíció meghaladta a 48 hetet.

A biztonságossági profil ennél a 158 gyermeknél és serdülőnél összességében hasonló volt ahhoz, amit a felnőtt populációban megfigyeltek. A gyermekkorú betegeknel gyakrabban fordult elő hányás. A gyógyszerrel összefüggő mellékhatások gyakoribbak voltak az APV20003 vizsgálatban (57%), amelyben naponta egyszer adták a fozamprenavir/ritonavirt, mint az APV29005 vizsgálatban (33%), amelyben naponta kétszer adták a fozamprenavir/ritonavirt.

Az APV29005, illetve az APV20002 vizsgálat 48 hetes adatainak elemzése során nem azonosítottak új biztonságossági problémát. Ebben az elemzésben 54, 4 hetes – < 2 éves korú beteg kapott naponta kétszer fozamprenavir/ritonavir kombinációt nukleozid reverz-transzkriptázgátló háttérkezeléssel együtt, míg 5 beteg csak egyszeri fozamprenavir adagokat kapott ritonavirral vagy ritonavir nélkül.

Haemophiliás betegek: Antiretrovirális proteázgátlókat kapó haemophiliás betegeknel fokozódó spontán vérzésekről számoltak be (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A Telzir-nek nincs ismert antidotuma. Nem ismeretes, hogy az amprenavir eltávolítható-e peritoneális dialízissel vagy hemodialízissel. Túladagolás esetén a beteget meg kell figyelni a toxicitás jelei szempontjából (lásd 4.8 pont), és szükség esetén standard szupportív kezelést kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek, proteáz-inhibitor; ATC kód: J05A E07

Hatásmechanizmus

A fozamprenavirral kapcsolatban megfigyelt *in vitro* antivirális aktivitás a nyomokban jelenlévő amprenavirnak köszönhető. Az amprenavir a HIV-1 proteáz kompetitív inhibitora. Az amprenavir a HIV-1 proteáz aktív helyéhez kötődik, és ezáltal megakadályozza a vírusokban a gag és gag-pol poliprotein prekursorok képződését, miáltal éretlen, nem fertőző vírusrészecskék jönnek létre.

Ha naponta kétszer 700 mg fozamprenavirt adnak naponta kétszer 100 mg ritonavirral, olyan plazmakoncentrációk alakulnak ki (az antiretrovirális kezelésben már részesült betegeken végzett APV30003 vizsgálat adatai), melyek 21,7 (1,19 és 240 között), ill. 3,21 (0,26 és 30,0 között) C_{min}/IC_{50} és C_{min}/IC_{95} protein korrigált arány mediánértéket eredményeznek.

In vitro antivirális aktivitás

Az amprenavir *in vitro* antivirális hatását HIV-1 IIIB-vel szemben vizsgálták, akutan és krónikusan fertőzött lymphoblast sejtvonalon (MT-4, CEM-CCRF, H9) és perifériás vérből származó lymphocytákon. Az 50%-os gátlást okozó amprenavir koncentráció (IC_{50}) 0,012 és 0,08 μM között volt akutan fertőzött sejtekben, és 0,41 μM krónikusan fertőzött sejtekben (1 $\mu M = 0,50 \mu g/ml$). Az amprenavir *in vitro* HIV-1-ellenes aktivitása és a HIV-1 replikáció gátlása közötti összefüggés emberben még nincs tisztázva.

Rezisztencia

In vivo

a) Antiretrovirális vagy PI-kezelésben még nem részesült betegek

Különböző gyógyszerkombinációkat vizsgáltak az amprenavir/fozamprenavir fejlesztési programok során, ritonavir hozzáadásával vagy anélkül. A virológiai szempontból sikertelen minták analízise a fent említett gyógyszerkombinációk esetén 4 fő rezisztencia-útvonalat határozott meg: V32I+I47V, I50V, I54L/M és I84V. További megfigyelt mutációk, amelyeknek szerepe lehet a rezisztenciában: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V, and I93L.

Amikor antiretrovirális kezelésben még nem részesült felnőtt betegeket kezeltek a jelenleg jóváhagyott dózisokban fozamprenavir/ritonavirral, csakúgy, mint egyéb, ritonavirral támogatott proteázgátló kezelések esetén, az említett mutációkat nem gyakran észlelték. Az ESS100732 vizsgálatban a vizsgált 434, antiretrovirális kezelésben még nem részesült, és naponta kétszer 700 mg fozamprenavirt és 100 mg ritonavirt kapó beteg közül 16-nál tapasztaltak sikertelen virológiai választ a vizsgálat 48. hetére, 14 izolátum genotipizálásával. A 14 izolátumból 3 bizonyult proteáz-rezisztens mutációnak. A három izolátum mindegyikében csupán egy rezisztencia-mutációt figyeltek meg: K20K/R, I54I/L és I93I/L.

A 81, PI-kezelésben még nem részesült, fozamprenavir/ritonavir kombinációval kezelt gyermekkorú beteg közül 15-nél állt fenn a protokoll szerint definiált virológiai kudarc az APV29005 vizsgálat 48 hetén át, valamint az APV20003 vizsgálat legfeljebb 108. hetéig. Kezelés közben kialakult jelentős, illetve APV-vel társult proteáz mutációkat figyeltek meg 2 betegből származó vírus izolátumban. A rezisztencia-jellemzők hasonlóak voltak a felnőtteknél tapasztaltakhoz.

b) PI-kezelésben már részesült betegek

Amprenavir

A PI-kezelésben már részesült felnőtt betegeken végzett PRO30017 vizsgálatban (naponta kétszer 600 mg amprenavir és 100 mg ritonavir az A és B alvizsgálatban, 80 illetve 37 beteg bevonásával) a virológiai választ nem mutató betegeknél a következő mutációk alakultak ki: 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 és I93L/M.

Fozamprenavir

A PI-kezelésben már részesült felnőtt betegeken végzett APV30003 vizsgálatban és annak kiterjesztésében, az APV30005-ben (fozamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg naponta kétszer adva: n=107), a virológiai választ nem mutató betegeknél a következő mutációk alakultak ki 96 hét alatt: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V és az L90M.

Az APV20003 és APV29005 gyermekgyógyászati vizsgálatban PI-kezelésben már részesült 77 beteget kezelték fozamprenavir/ritonavir alapú terápiás rezsimekkel, és 43 betegnél álltak fenn a vizsgálatban definiált virológiai kudarc kritériumai az APV29005 vizsgálat 48 hetén át, valamint az APV20003 vizsgálat legfeljebb 108. hetéig. Kezelés közben kialakult jelentős proteáz, illetve APV-vel társult mutációkat figyeltek meg 1 betegből származó vírus izolátumban az APV29005 vizsgálatban, valamint 6 betegből származó vírus izolátumban az APV20003 vizsgálatban. A mutációs profil hasonló volt, mint amit a korábban PI-kezelésben részesült, fozamprenavir/ritonavir kombinációval kezelt felnőtteknél írtak le.

A genotípusos/fenotípusos rezisztencia szerinti antivirális aktivitás

Genotípusos rezisztencia tesztek

Genotípus interpretációs rendszerek alkalmazhatók az amprenavir/ritonavir vagy a fozamprenavir/ritonavir aktivitásának becslésére olyan személyeknél, akikből PI-rezisztens izolátumokat nyertek. A fozamprenavirral/ritonavirral kapcsolatban jelenleg (2006. július) elfogadott ANRS AC-11 algoritmus úgy határozza meg a rezisztenciát, hogy jelen van a V32I+I47A/V, vagy a I50V mutáció, vagy a következő mutációk közül legalább négy: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V és L90M, ami a ritonavirral adott fozamprenavirral szemben fokozott fenotípusos rezisztenciával, és a virológiai válasz valószínűségének csökkenésével (rezisztencia) is jár. Az egyes mutációk és mutáció minták jelentőségével kapcsolatban levonható következtetések a további adatok birtokában változhatnak, és a rezisztencia tesztek eredményeinek elemzése során ajánlatos az elfogadott interpretációs rendszerek tanulmányozása.

Fenotípusos rezisztencia tesztek

Klinikailag validált fenotípus interpretációs rendszerek alkalmazhatók a genotípus adatokkal összefüggésben az amprenavir/ritonavir vagy a fozamprenavir/ritonavir aktivitásának becslésére olyan betegeknél, akikből PI-rezisztens izolátumokat nyertek. A rezisztencia tesztelésével foglalkozó diagnosztikai cégek olyan klinikai fenotípusos határértékeket („cut-off”) fejlesztettek ki az FPV/RTV-re, amelyek révén interpretálhatók a rezisztencia vizsgálatok eredményei.

Klinikai tapasztalatok

A ritonavirrel támogatott fozamprenavirral kapcsolatos klinikai tapasztalatok elsősorban két nyílt vizsgálatból származnak. Egy vizsgálatot antiretrovirális kezelésben még nem részesült betegeken (ESS100732 vizsgálat), egyet pedig antiretrovirális kezelésben már részesült betegeken végeztek (APV30003 vizsgálat). Mindkét vizsgálatban a fozamprenavir/ritonavirt hasonlították össze lopinavir/ritonavirral.

Antiretrovirális kezelésben még nem részesült felnőtt betegek

Egy antiretrovirális kezelésben még nem részesült betegeken végzett, randomizált nyílt vizsgálatban (ESS100732 - KLEAN) fozamprenavirt (700 mg) adtak együtt kis dózisu ritonavirrel (100 mg), naponta kétszeri adagolási rendben, hozzáadva naponta egyszer egy abakavir/lamivudin (600 mg/300 mg) fix dózisu kombinációs tablettát. A 48 hétig tartó kezelés során a hatásosság hasonló volt, mint a lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg) esetében, amelyet naponta kétszer adtak kombinációban abakavir/lamivudinnal (600 mg/300 mg naponta egyszer).

Nem igazoltak gyengébb hatást a ritonavirrel adott fozamprenavir és a lopinavir/ritonavir között, figyelembe véve azoknak a betegeknél az arányát, akiknél < 400 kópia/ml HIV-1 RNS-szinteket mértek a 48. héten (elsődleges végpont). Az ITT (E) populációra (ITT: intent-to-treat – kezelésbe bevont) vonatkozó Time to loss of virological response (TLOVR – a virológiai válasz megszűnéséig eltelt idő) analízisben azoknak a betegeknél az aránya, akiknél < 400 kópia/ml szinteket mértek, 73% volt (315/434) a fozamprenavir/ritonavirrel együtt kapó csoportban, összehasonlítva a lopinavir/ritonavirrel kezeltéknél talált 71%-kal (317/444), és 95% volt a [-4,84%; 7,05%] különbség konfidencia-intervalluma.

A hatásossági eredményeket az alábbi táblázat alcsoportok szerint mutatja.

1. táblázat. Hatásossági eredmények a 48. héten az ESS100732 vizsgálatban (antiretrovirális kezelésben még nem részesült betegek)

| | FPV/RTV 700 mg/100 mg naponta kétszer (n = 434) | LPV/RTV 400 mg/100 mg naponta kétszer (n = 444) |
|--|--|--|
| ITT-E populáció TLOVR elemzés | <400 kópia/ml HIV-1 RNS-szinttel rendelkezők aránya | |
| Összes vizsgálati alany | 72,5% | 71,4% |
| Kiindulási HIV-1 RNS <100 000 kópia/ml | 69,% (n = 197) | 69,4% (n = 209) |
| Kiindulási HIV-1 RNS ≥100 000 kópia/ml | 75,1% (n = 237) | 73,2% (n = 235) |
| | <50 kópia/ml HIV-1 RNS-szinttel rendelkezők aránya | |
| Összes vizsgálati alany | 66% | 65% |
| Kiindulási HIV-1 RNS <100 000 kópia/ml | 67% (n = 197) | 64% (n = 209) |
| Kiindulási HIV-1 RNS ≥100 000 kópia/ml | 65% (n = 237) | 66% (n =235) |
| | A CD4 sejtszám medián változása a kiindulási értékhez képest (sejt/μl) | |
| ITT-E Obszervációs elemzés | 176 (n = 323) | 191 (n = 336) |

A 48-hetes kezelés befejezése után az Európában és Kanadában kezelt betegek részt vehettek a vizsgálat 144 hétig tartó kiterjesztésében, folytatva azt a kezelési rendet, melybe eredetileg randomizálták őket. Az eredeti KLEAN vizsgálati populációnak mindössze 22%-át vonták be a vizsgálat kiterjesztésébe.

A hatásossági eredményeket az alábbi táblázat tartalmazza.

2. táblázat. Hatásossági eredmények a 96. és 144. héten az ESS100732 kiterjesztésében (antiretrovirális kezelésben még nem részesült betegek)

| | FPV/RTV 700 mg/100 mg naponta kétszer (n = 105) | LPV/RTV 400 mg/100 mg naponta kétszer (n = 91) |
|--|--|---|
| ITT (Ext) populáció TLOVR elemzés | <400 kópia/ml HIV-1 RNS-szinttel rendelkezők aránya | |
| 96. hét | 93% | 87% |
| 144. hét | 83% | 70% |
| | <50 kópia/ml HIV-1 RNS-szinttel rendelkezők aránya | |
| 96. hét | 85% | 75% |
| 144. hét | 73% | 60% |
| ITT (Ext) Obszervációs elemzés | A CD4 sejtszám medián változása a kiindulási értékhez képest (sejt/ μ l) | |
| 96. hét | 292 (n = 100) | 286 (n = 84) |
| 144. hét | 300 (n = 87) | 335 (n = 66) |

Antiretrovirális kezelésben már részesült felnőtt betegek

Egy randomizált nyílt vizsgálatban (APV30003), proteázgátlókkal (kettő vagy kevesebb PI-vel) korábban virológiailag sikertelenül kezelt betegeknél a fozamprenavir és ritonavir kombináció (700/100 mg naponta kétszer vagy 1400/200 mg naponta egyszer) nem igazolt gyengébb hatást a lopinavir/ritonavirhoz képest a vírus szuppresszió tekintetében, melyet a HIV-1 RNS átlagos görbe alatti terület mínusz kiindulási érték (AAUCMB) alapján mértek 48 héten keresztül (elsődleges végpont). Az eredmények kedvezőbbek voltak a lopinavir/ritonavirra nézve, a részleteket lásd alább.

Ebben a vizsgálatban minden betegnél sikertelen volt egy korábbi proteázgátló kezelés (vagyis a plazma HIV-1 RNS soha nem ment 1000 kópia/ml alá legalább 12 hetes folyamatos kezelést követően, vagy egy kezdeti szuppresszió után a HIV-1 RNS visszaállt \geq 1000 kópia/ml-re). Azonban csak a betegek 65%-a kapott PI alapú kezelést a vizsgálatba való belépéskor.

A vizsgálatba bevont populáció túlnyomórészt korábban mérsékelt antiretrovirális kezelésben részesült betegekből állt. A korábbi NRTI kezelés időtartama átlagosan 257 hét volt azoknál a betegeknél, akik fozamprenavirt kaptak ritonavirral naponta kétszer (79% kapott előzőleg 3 vagy több NRTI-t), és 210 hét a lopinavir/ritonavirt kapó betegeknél (64% kapott előzőleg 3 vagy több NRTI-t). A korábbi proteázgátló kezelés időtartama átlagosan 149 hét volt azoknál a betegeknél, akik fozamprenavirt kaptak ritonavirral naponta kétszer (49% kapott előzőleg kettő vagy több PI-t), és 130 hét a lopinavir/ritonavirt kapó betegeknél (40% kapott előzőleg kettő vagy több PI-t).

A 48. héten mért átlagos AAUCMB-értékeket (\log_{10} c/ml) az ITT (E) populációban (obszervációs elemzés, elsődleges végpont) és más hatásossági eredményeket alcsoportok szerint, a következő táblázatok mutatják be:

**3. táblázat. Hatásossági eredmények a 48. héten az APV30003 ITT(E) populációnál
 (antiretrovirális kezelésben már részesült betegek)**

| | FPV/RTV naponta kétszer (N = 107) | LPV/RTV naponta kétszer (N = 103) |
|---|--|--|
| AAUCMB obszervációs elemzés | Átlag (n) | Átlag (n) |
| Összes beteg | -1,53 (105) | -1,76 (103) |
| 1000 – 10 000 kópia/ml | -1,53 (41) | -1,43 (43) |
| >10 000 – 100 000 kópia/ml | -1,59 (45) | -1,81 (46) |
| >100 000 kópia/ml | -1,38 (19) | -2,61 (14) |
| FPV/RTV naponta kétszer vs LPV/RTV naponta kétszer | AAUCMB átlagos különbség (97,5%-os CI) | |
| Összes beteg | 0,244 (-0,047, 0,536) | |
| 1000 – 10 000 kópia/ml | -0,104 (-0,550, 0,342) | |
| >10 000 – 100 000 kópia/ml | 0,216 (-0,213, 0,664) | |
| >100 000 kópia/ml | 1,232 (0,512, 1,952) | |
| AAUCMB obszervációs elemzés | Átlag (n) | Átlag (n) |
| Összes beteg | -1,53 (105) | -1,76 (103) |
| CD4-szám <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 to OBT¹ 0 | -1,42 (8) | -1,91 (4) |
| 1 | -1,30 (35) | -1,59 (23) |
| ≥2 | -1,68 (62) | -1,80 (76) |
| Összes beteg, RD=F elemzés² | n (%) | n (%) |
| <50 kópia/ml plazma HIV-1 RNS-szinttel rendelkező vizsgálati alanyok (%) | 49 (46%) | 52 (50%) |
| <400 kópia/ml plazma HIV-1 RNS-szinttel rendelkező vizsgálati alanyok (%) | 62 (58%) | 63 (61%) |

| | | |
|---|------------|------------|
| Vizsgálati alanyok, akiknél a plazma HIV-1 RNS kiindulási értékhez viszonyított változása >1 log₁₀ | 62 (58%) | 71 (69%) |
| A CD4 sejtszám kiindulási értékhez viszonyított változása (sejt/μl) | Medián (n) | Medián (n) |
| Összes beteg | 81 (79) | 91 (85) |

Magyarázat: ¹GSS (genotype sensitivity score) to OBT (optimized background therapy): genotípus szenzitívítási pontszám az optimalizált háttérkezeléshez képest. A GSS-t az ANRS 2007 ajánlások segítségével határozták meg. ²RD=F: „Rebound vagy a kezelés abbahagyása a kezelés sikertelenségének felel meg”-analízis, mely megegyezik a TLOVR-rel. FPV/RTV naponta kétszer – Fozamprenavir ritonavirrel együtt adva naponta kétszer, LPV/RTV naponta kétszer – Lopinavir/ritonavir naponta kétszer.

4. táblázat. AAUCMB a 48. héten a genotípus szenzitívítási pontszám szerint, optimalizált háttérkezeléssel és az FPV/RTV-hez viszonyított kiindulási rezisztencia szerint

| | AAUCMB a 48. héten (n) | | |
|---|-----------------------------------|--|--|
| Genotípus szenzitívítási pontszám, optimalizált háttérkezeléssel | Összes alany | Érzékeny a FPV/RTV-re <4 mutáció a pontszámból | Rezisztens az FPV/RTV-re ≥4 mutáció a pontszámból |
| 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) |
| Összes beteg | -1,53 (105) | -1,65 (89) | -0,85 (16) |

Mint a fenti táblázat mutatja, az ANRS pontszám szerint csupán 16 beteg hordozott a vizsgálat megkezdésekor az FPV/RTV-vel szemben rezisztens vírust. Ezen kisszámú esetből származó adatokat, melyeket GSS-alsoportonként tovább elemeztek, óvatosan kell értelmezni.

Nincs elegendő adat ahhoz, hogy a fozamprenavirt ritonavirrel ajánlani lehessen többszörösen előkezelt betegeknek.

Gyermekek és serdülőkorú betegek, hat éves kor felett

A ritonavirral együtt, NRTI-kkel kombinációban alkalmazott fozamprenavir tablettát és belsőleges szuszpenziót értékelték proteázgátló kezelésben még nem részesült, valamint proteázgátlóval már kezelt gyermekeknél és serdülőknél. Az erre a korcsoportra vonatkozó kedvező eredmények elsősorban az APV29005 vizsgálatból származnak, amely nyílt elrendezésű, 48 hetes, HIV-1 fertőzött, proteázgátló kezelésben már részesült, valamint proteázgátlóval még nem kezelt 2-18 éves betegeknek naponta kétszer, ritonavirrel adott fozamprenavir farmakokinetikai profilját, biztonságosságát és antivirális aktivitását értékelő vizsgálat. A 48 hetes kezelés eredményei az alábbiakban kerülnek bemutatásra.

Az APV29005 vizsgálatba bevontak közül 30 beteg 6-11 éves volt (ezek többsége naponta kétszer 18/3 mg/kg fozamprenavir/ritonavirt vagy pedig a felnőtteknek megfelelő adagban tablettát kapott), 40 beteg 12-18 éves volt (ezek többsége a felnőtteknek megfelelő adagban tablettát kapott).

5. táblázat: Az APV29005 vizsgálat ITT (E) populációjának kiindulási jellemzői és hatásossági végpontjai a 48. héten

| | 6-11 éves betegek N=30 | 12-18 éves betegek N=40 |
|---|---------------------------|----------------------------|
| Kiindulási jellemzők | | |
| ART/PI státusz, n (%) | | |
| ART-kezelésben még nem részesült betegek | 2 (7) | 14 (35) |
| ART-kezelésben már részesült, PI-kezelésben még nem részesült betegek | 8 (27) | 12 (30) |
| PI-kezelésben már részesült betegek | 20 (67) | 14 (35) |
| Az előzetes ART-expozíció medián időtartama (hét) | | |
| NRTI | 386 | 409 |
| PI | 253 | 209 |
| Plazma HIV-1 RNS log ₁₀ kópia/ml medián értéke | 4,6 (n=29) | 4,7 |
| >100 000 kópia/ml, n (%) | 9 (31) | 13 (33) |
| CD4 sejtszám/μl medián értéke | 470 | 250 |
| CD4 sejtszám < 350 sejt/μl, n (%) | 10 (33) | 27 (68) |
| Hatásossági végpontok | | |
| <400 kópia/ml plazma HIV-1 RNS értékkel rendelkező betegeknél; Snapshot elemzés | 16 (53%) | 25 (63%) |
| A CD4 sejtszám (sejt/μl) kiindulási időponttól megfigyelt változásának medián értéke; megfigyeléses elemzés | 210 (n=21) | 140 (n=35) |

Ezeket az adatokat a szupportív APV20003 vizsgálat is megerősítette. Ugyanakkor ebben a vizsgálatban más volt az adagolási rend, mint amit az APV29005-vizsgálatban alkalmaztak.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Orális alkalmazás után a fozamprenavir hidrolízissel gyorsan és majdnem teljes mértékben amprenavirrú és szervesen foszfátú alakul, még mielőtt a szisztémás keringésbe jutna. A fozamprenavir átalakulása amprenavirrú valószínűleg főként a bél epithéliumban zajlik.

A Telzir ritonavirrel történő együttadását követően a amprenavir farmakokinetikai tulajdonságait egészséges felnőtteken és HIV-fertőzött betegeken vizsgálták, és nem találtak számottevő különbséget a két csoport között.

A Telzir-t tablettában és belsőleges szuszpenzióban éhgyomorrra adva, mindkét esetben egyforma plazma amprenavir AUC_∞ értékek alakultak ki, és a Telzir belsőleges szuszpenzió adása után 14%-kal magasabb volt a plazma amprenavir C_{max} a szájon át adott tablettá után mérthez képest.

Felszívódás

Egyetlen adag fozamprenavir alkalmazását követően az amprenavir csúcskoncentrációja a plazmában kb. két órával a bevétel után alakult ki. A fozamprenavir AUC értékei általában kevesebb, mint 1%-át érték el az amprenavirénak. A fozamprenavir abszolút biohasznosulása emberben még nem tisztázott.

Ekvivalens fozamprenavir és amprenavir adagok többszöri per os adását követően hasonló amprenavir AUC értékeket találtak; azonban a C_{max} értékek mintegy 30%-kal alacsonyabbak és a C_{min} értékek mintegy 28%-kal magasabbak voltak fozamprenavir adása után.

Az önmagában adott fozamprenavirhoz képest a ritonavir fozamprenavirral történő együttes adása közel kétszeresére növeli a plazma amprenavir AUC-értékét és 4-6-szorosára a $C_{\tau,ss}$ -értéket.

Naponta kétszer 700 mg fozamprenavir és 100 mg ritonavir többszöri per os adását követően az amprenavir gyorsan felszívódott, a 6,08 (5,38-6,86) $\mu\text{g/ml}$ -es geometriai átlagos (95% CI) steady state plazma amprenavir koncentráció (C_{max}) kb. 1,5 (0,75-5,0) órával a bevétel után alakult ki (t_{max}). Az átlagos plazma amprenavir steady state koncentráció (C_{min}) 2,12 (1,77-2,54) $\mu\text{g/ml}$, és az $AUC_{0-\tau}$ 39,6 (34,5-45,3) óra $\cdot\mu\text{g/ml}$ volt.

A fozamprenavir tabletta jóllakott állapotban történő bevétel (standard, nagy zsírtartalmú étel: 967 kcal, 67 gramm zsír, 33 gramm fehérje, 58 gramm szénhidrát) nem változtatta meg az amprenavir farmakokinetikáját a plazmában (C_{max} , T_{max} vagy $AUC_{0-\infty}$), ezen gyógyszerforma éhgyomorral történő bevételéhez képest. A Telzir tabletta bevehető tekintet nélkül az étkezésekre.

Az amprenavir grapefruitlével együtt történő bevétel nem okozott klinikailag jelentős változásokat az amprenavir plazma farmakokinetikájában.

Megoszlás

Telzir adását követően az amprenavir látszólagos megoszlási térfogata kb. 430 liter (6 l/ttkg, 70 kg-os testtömeggel számolva), ami nagy megoszlási térfogatra utal és arra, hogy az amprenavir szabadon penetrál a szövetekbe a szisztémás keringésből. Ez az érték kb. 40%-kal csökkent, amikor a Telzir-t ritonavirral együtt adták, oka valószínűleg az amprenavir biohasznosulásának növekedése.

In vitro vizsgálatokban az amprenavir fehérjekötődése kb. 90% volt. Az amprenavir az α_1 savas-glikoproteinhez (AAG) és az albuminhoz kötődik, de nagyobb az affinitása az AAG-hez. Kimutatták, hogy az AAG koncentráció csökken az antiretrovirális terápia folyamán. Ezen változás következtében csökken a teljes hatóanyag koncentráció a plazmában, de a szabad amprenavir, az aktív szerkezeti elem, mennyisége valószínűleg nem változik.

Az amprenavir penetrációja a CSF-be emberben elhanyagolható. Az amprenavir valószínűleg bejut a spermába, de itt alacsonyabb a koncentrációja, mint a plazmában.

Biotranszformáció

Orális alkalmazás után a fozamprenavir gyorsan és majdnem teljes mértékben amprenavirra és szervesen foszfát alakul hidrolízissel, mivel a bél epitheliumból szívódik fel. Az amprenavirt elsődlegesen a máj metabolizálja, a vizelettel 1%-nál kevesebb választódik ki változatlan formában. A metabolizmust elsősorban a citokróm P450 3A4 enzim végzi. Az amprenavir metabolizmusát a ritonavir gátolja, a CYP3A4 gátlása útján, ennek következtében emelkedik az amprenavir plazmakoncentrációja. Emellett az amprenavir ugyancsak a CYP3A4 enzim inhibitora, bár kisebb mértékben, mint a ritonavir. Ezért óvatosan kell eljárni, ha a ritonavirral adott Telzir-t olyan gyógyszerekkel adjuk együtt, melyek a CYP3A4 induktorai, inhibitorai vagy szubsztrátjai (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Elimináció

Telzir adását követően az amprenavir felezési ideje 7,7 óra. Ha a Telzir-t ritonavirral adják együtt, az amprenavir felezési ideje 15-23 órára növekszik. Az amprenavir eliminációja elsődlegesen a máj-metabolizmus útján történik, és kevesebb, mint 1%-a ürül változatlan formában a vizelettel. A metabolitok az alkalmazott amprenavir dózis kb. 14%-át teszik ki a vizeletben, míg kb. 75% a széklettel távozik.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek

Egy klinikai vizsgálatban, amelyben a fozamprenavir farmakokinetikáját tanulmányozták gyermekgyógyászati betegeken, nyolc, 12-18 éves személy kapta a standard fozamprenavir felnőtt, tablettában adott adagját, naponta kétszer 700 mg dózisban (naponta kétszer 100 mg ritonavirrel). Összehasonlítva a korábbi tanulmányokban kezelt felnőtt populációval, amely 700/100 mg fozamprenavir/ritonavirt kapott naponta kétszer, a 12-18 éves személyeknél a plazma APV $AUC_{(0-24)}$ 20% -kal, a C_{max} 23% -kal és a C_{min} 20% -kal volt alacsonyabb. A 6-11 éves gyermekeknél ($n=9$), akik 18/3 mg/kg fozamprenavir/ritonavirt kaptak naponta kétszer, az $AUC_{(0-24)}$ 26% -kal magasabb, a C_{max} és a C_{min} pedig hasonló volt, összehasonlítva a korábbi tanulmányokban kezelt felnőtt populációval, amely 700/100 mg fozamprenavir/ritonavirt kapott naponta kétszer.

Az APV20002 egy 48-hetes, II. fázisú nyílt vizsgálat, amelyet a ritonavirrel vagy anélkül adott fozamprenavir farmakokinetikájának, biztonságosságának, tolerálhatóságának és antivirális aktivitásának 4 hetestől legfeljebb 2 éves korú gyermek betegekben történő értékelésére terveztek. Összehasonlítva a korábbi tanulmányokban kezelt felnőtt populációval, amely 700/100 mg fozamprenavir/ritonavirt kapott, egy 5 gyermekből álló alcsoportban (6-24 hónapos korúak, akik 45/7 mg/kg fozamprenavir/ritonavirt kaptak naponta kétszer) azt mutatták ki, hogy bár a fozamprenavir és ritonavir dózisok mg/kg alapon számítva kb. 5-szörösre emelkedtek, a gyermekekben a plazma amprenavir $AUC_{(0-\tau)}$ kb. 48% -kal, a C_{max} 26% -kal és a C_{τ} 29% -kal volt alacsonyabb. Az egészen kiskorú, 2 évesnél fiatalabb gyermekek számára nem adható dózisajánlás, és a Telzir ritonavirrel nem ajánlott ennek a betegpopulációnak a kezelésre (lásd 4.2 pont).

Időskorúak

A ritonavirrel kombinációban adott fozamprenavir farmakokinetikáját nem vizsgálták 65 évesnél idősebb betegeknél.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeken nem végeztek célzott vizsgálatokat. Az amprenavir terápiás adagjának kevesebb, mint 1% -a ürül változatlan formában a vizelettel. A ritonavir renális clearance-e ugyancsak elhanyagolható, ezért a vesekárosodás hatása az amprenavir és a ritonavir kiválasztására valószínűleg minimális.

Májkárosodás

A fozamprenavir emberben amprenavirrá alakul át. Az amprenavir és a ritonavir eliminációjának fő útja a májmetabolizmus.

Az amprenavir farmakokinetikáját a plazmában egy 14 napos, ismételt adagolással végzett vizsgálatban értékelték, amelybe enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő, HIV-1 fertőzött, és fozamprenavirt ritonavirrel kapó betegeket vontak be, hasonlóan kiválasztott, normális májműködésű egyénekkel összehasonlítva.

Enyhe májkárosodásban (Child-Pugh pontszám: 5-6) szenvedő egyéneknél a naponta kétszer 700 mg fozamprenavir adagolása a csökkentett gyakorisággal, naponta egyszer adagolt 100 mg ritonavirrel, kissé magasabb plazma amprenavir C_{max} -értéket (17%), kissé magasabb plazma amprenavir $AUC_{(0-12)}$ -értéket (22%), hasonló plazma össz-amprenavir C_{12} -értéket és megközelítőleg 117% -kal magasabb szabad plazma amprenavir C_{12} -értéket eredményezett, összehasonlítva normális májműködésű egyénekkel, akiknél a standard, napi kétszeri 700 mg/100 mg fozamprenavir/ritonavir adagolási rendet alkalmazták.

Közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh pontszám: 7-9) szenvedő egyéneknél a naponta kétszer 450 mg-os, csökkentett adagú fozamprenavir a csökkentett gyakorisággal, naponta egyszer adagolt 100 mg ritonavirrel, várhatóan hasonló plazma amprenavir C_{max} -értéket és plazma amprenavir AUC(0-12)-értéket, ugyanakkor megközelítőleg 35%-kal alacsonyabb plazma össz-amprenavir C12-értéket, és megközelítőleg 88%-kal magasabb szabad plazma amprenavir C12-értéket eredményez, mint a normális májműködésű egyéneknél, akiknél a standard, napi kétszeri 700 mg/100 mg fozamprenavir/ritonavir adagolási rendet alkalmazták. Az előrejelzett expozíciók a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek napi kétszer 300 mg fozamprenavir naponta egyszer 100 mg ritonavirrel történt alkalmazását követően megfigyelt adatok extrapolációján alapulnak.

Súlyos májkárosodásban szenvedőknél (Child-Pugh pontszám: 10-13) a fozamprenavir csökkentett, napi kétszeri 300 mg-os adagja, a csökkentett gyakorisággal, naponta egyszer adagolt 100 mg ritonavirrel együtt 19%-kal alacsonyabb plazma amprenavir C_{max} -, 23%-kal alacsonyabb AUC(0-12)- és 38%-kal alacsonyabb C12-értéket, de hasonló nem kötött plazma amprenavir C12-értéket eredményezett, mint a normális májműködésű egyéneknél, akiknél a standard, napi kétszeri 700 mg/100 mg fozamprenavir/ritonavir adagolási rendet alkalmazták. Annak ellenére, hogy a ritonavir adagolás gyakoriságát csökkentették, a súlyos májkárosodásban szenvedőknél 64%-kal magasabb ritonavir C_{max} -, 40%-kal magasabb ritonavir AUC(0-24)- és 38%-kal magasabb ritonavir C12-értéket értek el, mint a normális májműködésű egyéneknél, akiknél a standard, napi kétszeri 700 mg/100 mg fozamprenavir/ritonavir adagolási rendet alkalmazták.

A ritonavirrel adott fozamprenavirt az enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek általában jól tolerálták, és ezen kezelési rendek esetében hasonlóan alakultak a nemkívánatos események és a klinikai laboratóriumi eredmények, mint a korábbi vizsgálatokban a normális májműködésű HIV-1-fertőzött egyéneknél.

Terhesség

Az amprenavir (APV) farmakokinetikáját naponta kétszer 700/100 mg FPV/RTV-t kapó, terhes nőknél vizsgálták a második trimeszterben ($n = 6$) vagy a harmadik trimeszterben ($n = 9$) és a szülést követően. Az APV expozíciója 25-35%-kal alacsonyabb volt a terhesség ideje alatt. Az APV geometriai átlaga (95%-os CI) és C_T -értéke 1,31 (0,97, 1,77) $\mu\text{g/ml}$ volt a második trimeszterben, 1,34 (0,95, 1,89) $\mu\text{g/ml}$ a harmadik trimeszterben, 2,03 (1,46, 2,83) $\mu\text{g/ml}$ a szülés utáni időszakban, és az FPV/RTV-t tartalmazó azonos kezelésekből részesülő, nem terhes betegeknek mért értékek tartományán belül volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A toxicitás hasonló volt az amprenaviréhoz, és alacsonyabb amprenavir plazmaszintek mellett jelentkezett, mint az emberben mért értékek, amikor a fozamprenavirt ritonavirrel kombinációban adták, az ajánlott adagolásban.

Érett patkányokon és kutyákon ismételt adagolással végzett toxicitási vizsgálatokban a fozamprenavir emésztőrendszeri zavarok (salivatio, hányás és lágy-folyékony széklet) és májelváltozások (a máj súlyának növekedése, fokozott májenzim aktivitás és mikroszkópikus elváltozások mint máj-necrosis) jeleit váltotta ki. A felnőtt állatokhoz képest a toxicitás nem volt súlyosabb a fiatal állatok kezelésekor, de az adatok fokozottabb dózis-válaszra utalnak.

A reprodukciós toxicitási vizsgálatokban patkányoknál a hímek fertilitása nem változott. Vemhes nőstényekben, magasabb dózisonál csökkent az uterus tömege (0-16%), feltehetően az ovariumban a sárgatestek számának, valamint a beágyazódások számának csökkenése miatt. Vemhes nyulakban és patkányokban az embrio-faetalis fejlődést lényegesen érintő hatások nem voltak. Azonban a vetélések száma emelkedett. Nyulakban a magas dózisszinteknél a szisztémás expozíció csak 0,3-szorosa volt az emberben a legnagyobb dózisok után kialakuló expozíciónak, és ezért a fozamprenavir egyedfejlődésre gyakorolt toxicitását nem lehetett teljesen feltárni. A pre- és

postnatalisan fozamprenavir hatásának kitett patkányoknál a kölykök fizikális és funkcionális fejlődése romlott, és lassult a növekedésük. Csökkent a kölykök túlélése. Továbbá, csökkent az almonkénti petebeágyazódások száma, és elhúzódott a gestatio, amikor az érett utódokat pároztatták.

A fozamprenavir nem volt mutagén vagy genotoxikus az *in vitro* és *in vivo* tesztek standard sorozatában. Patkányokon és egereken végzett hosszú távú carcinogenitási vizsgálatokban a hepatocellularis adenomák és hepatocellularis carcinomák száma emelkedett egerekben olyan expozíciós szinteknél, amelyek naponta kétszer 700 mg fozamprenavir és 100 mg ritonavir adása után az emberben elért 0,1-0,3-szeresének feleltek meg, patkányokban pedig a hepatocellularis adenomák és a pajzsmirigy follicularis sejt adenomák száma emelkedett olyan expozíciós szinteknél, amelyek naponta kétszer 700 mg fozamprenavir és 100 mg ritonavir adása után az emberben elért 0,3-0,6-szeresének feleltek meg. A rágszálóknál észlelt hepatocellularis jelenségek jelentősége emberek esetén bizonytalan. Mindazonáltal a klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatal utáni tapasztalatok nem utalnak arra, hogy ezeknek a felismeréseknek klinikai jelentősége lenne. Patkányokon fozamprenavir ismételt adagolásával végzett vizsgálatokban a májenzim-indukcióval megegyező hatások jelentkeztek, amelyek patkányoknál pajzsmirigydaganatok kialakulására hajlamosítanak. A pajzsmirigyét érintő tumorképző potenciál fajspecifikusnak tekinthető. Ezeknek a megfigyeléseknek a klinikai jelentősége nem ismert. Csak patkányoknál a hímekben gyakoribb volt az interstitialis sejt hyperplasia olyan expozíciós szinteknél, amelyek az emberben elért 0,5-szeresének feleltek meg, és a nőstényekben gyakoribb volt az uterus endometrium adenocarcinoma olyan expozíciós szinteknél, amelyek az emberben elért 1,1-szeresének feleltek meg. Az endometrium esetén észlelt jelenségek gyakorisága kissé meghaladta a párhuzamos kontrollokét, de a nőstény patkányokra jellemző alaptartományon belül maradt. Az uterus endometrium adenocarcinoma jelentősége emberek esetén bizonytalan. Mindazonáltal a klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatal utáni tapasztalatok nem utalnak arra, hogy ezeknek a felismeréseknek klinikai jelentősége lenne.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

Mikrokristályos cellulóz
Kroszkarmellóz-nátrium
Povidon K30
Magnézium-sztearát
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid

A tabletta filmbevonata:

Hipromellóz
Titán-dioxid (E171)
Glicerín-triacetát
Vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Polipropilén gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátott HDPE tartály, melyben 60 tableta van.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/04/282/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2004. július 12.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2009. május 15.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A készítményről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.