

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Telzir 700 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 700 mg φοσαμπρεναβίρης ως φοσαμπρεναβίρη calcium (ισοδύναμα περίπου με 600 mg αμπρεναβίρης).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Ροδόχροα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, σχήματος κάψουλας, αμφίκυρτα δισκία, μαρκαρισμένα με το GXLL7 στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Telzir σε συνδυασμό με χαμηλή δόση ριτοναβίρης ενδείκνυται για τη θεραπεία των ενηλίκων, των εφήβων και των παιδιών ηλικίας 6 ετών και άνω με λοίμωξη από τον Ιό της Ανοσοανεπάρκειας του Ανθρώπου Τύπου 1 (HIV-1) για χρήση σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα.

Σε ενήλικες που έχουν προηγουμένως μέτρια έκθεση σε αντιρετροϊκή θεραπεία το Telzir σε συνδυασμό με χαμηλή δόση ριτοναβίρης δεν έχει αποδειχθεί τόσο αποτελεσματικό όσο η λοπιναβίρη/ριτοναβίρη. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί συγκριτικές μελέτες σε παιδιά ή εφήβους.

Σε ασθενείς που ήδη έχουν προηγουμένως μεγάλη έκθεση σε αντιρετροϊκή θεραπεία, η χρήση του Telzir σε συνδυασμό με χαμηλή δόση ριτοναβίρης δεν έχει μελετηθεί επαρκώς.

Σε ασθενείς που έχουν ξαναπάρει αναστολέα πρωτεάσης (PI) η επιλογή του Telzir θα πρέπει να βασίζεται σε ατομικό επίπεδο βάσει ελέγχου ανθεκτικότητας του ιού και ιστορικού θεραπείας (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Telzir πρέπει να χορηγείται μόνο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης σαν φαρμακοκινητικό ενισχυτή της αμπρεναβίρης και σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα. Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριτοναβίρης πρέπει επομένως να λαμβάνεται υπόψη πριν την έναρξη θεραπείας με το Telzir.
--

Η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται από έμπειρους ιατρούς στην αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης.

Η φοσαμπρεναβίρη είναι ένα προφάρμακο της αμπρεναβίρης και δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα που περιέχουν αμπρεναβίρη.

Η σημασία της συμμόρφωσης στη συνιστώμενη δοσολογία πρέπει να υπογραμμίζεται σε όλους τους ασθενείς.

Συνιστάται προσοχή όταν γίνεται υπέρβαση των συνιστώμενων δόσεων του Telzir με ριτοναβίρη που περιγράφονται αναλυτικά παρακάτω (βλέπε παράγραφο 4.4).

Το Telzir δισκίο χορηγείται από του στόματος. Το Telzir δισκίο μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς φαγητό.

Το Telzir διατίθεται επίσης και ως πόσιμο εναιώρημα, για ασθενείς που δεν είναι σε θέση να καταπιούν δισκία και για παιδιατρικούς ασθενείς βάρους μικρότερου των 39 kg (παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του πόσιμου εναιωρήματος Telzir).

Ενήλικοι

Η συνιστώμενη δόση είναι 700 mg φοσαμπρεναβίρης δύο φορές την ημέρα με 100 mg ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα.

Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας από 6 ετών

Η δόση δισκίων Telzir για ενηλίκους 700 mg δις ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg δις ημερησίως μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παιδιά βάρους τουλάχιστον 39 kg που μπορούν να καταπιούν δισκία.

Σε παιδιά βάρους μικρότερου των 39 kg το Telzir πόσιμο εναιώρημα αποτελεί τη συνιστώμενη επιλογή για τη χορήγηση δόσεων με μεγαλύτερη ακρίβεια, με βάση το σωματικό βάρος (παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του πόσιμου εναιωρήματος Telzir).

Παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών

Το Telzir με ριτοναβίρη δεν συνιστάται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών εξαιτίας ανεπαρκών δεδομένων σχετικά με τη φαρμακοκινητική, την ασφάλεια και την αντική ανταπόκριση (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι (άνω των 65 ετών)

Η φαρμακοκινητική, της φοσαμπρεναβίρης δεν έχει μελετηθεί σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών. (βλέπε παράγραφο 5.2). Επομένως, δεν μπορούν να γίνουν δοσολογικές συστάσεις για αυτό τον πληθυσμό ασθενών.

Νεφρική ανεπάρκεια

Δεν θεωρείται απαραίτητη, η ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηπατική ανεπάρκεια

Σε ενήλικες με ήπια ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία κατά Child-Pugh: 5-6) η συνιστώμενη δόση είναι 700 mg φοσαμπρεναβίρης δύο φορές την ημέρα με 100 mg ριτοναβίρης **μία φορά** την ημέρα.

Σε ενήλικες με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία κατά Child-Pugh: 7-9) η συνιστώμενη δόση είναι 450 mg φοσαμπρεναβίρης δύο φορές την ημέρα με 100 mg ριτοναβίρης **μία φορά** την ημέρα. Αυτή η προσαρμοσμένη δόση δεν έχει αξιολογηθεί σε κλινική μελέτη και έχει προέλθει από κατά προσέγγιση υπολογισμούς (βλέπε παράγραφο 5.2). Επειδή δεν είναι δυνατόν να επιτευχθεί αυτή η δόση φοσαμπρεναβίρης χρησιμοποιώντας τη μορφή του δισκίου, αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με το πόσιμο εναιώρημα φοσαμπρεναβίρης.

Σε ενήλικες με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία κατά Child-Pugh: 10-15): η φοσαμπρεναβίρη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και σε μειωμένη δόση 300 mg φοσαμπρεναβίρης δύο φορές την ημέρα με 100 mg ριτοναβίρης **μία φορά** την ημέρα. Επειδή δεν είναι

δυνατόν να επιτευχθεί αυτή η δόση φουσαμπρεναβίρης χρησιμοποιώντας τη μορφή του δισκίου, αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με το πόσιμο εναιώρημα φουσαμπρεναβίρης.

Συνολικά, ακόμα και με αυτές τις ρυθμίσεις της δοσολογίας, σε ενήλικες με ηπατική ανεπάρκεια, ορισμένοι ασθενείς μπορεί να έχουν υψηλότερες ή χαμηλότερες από τις αναμενόμενες συγκεντρώσεις αμπρεναβίρης και/ή ριτοναβίρης στο πλάσμα, συγκριτικά με ασθενείς που έχουν φυσιολογική ηπατική λειτουργία, λόγω αυξημένης μεταβλητότητας μεταξύ των ασθενών (βλέπε παράγραφο 5.2), επομένως χρειάζεται στενή παρακολούθηση της ασφάλειας και της ιολογικής ανταπόκρισης.

Δεν είναι δυνατόν να γίνει δοσολογική σύσταση για παιδιά και εφήβους με ηπατική ανεπάρκεια, καθώς δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη φουσαμπρεναβίρη, στην αμπρεναβίρη, στη ριτοναβίρη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Το Telzir δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα περιορισμένου θεραπευτικού εύρους, τα οποία αποτελούν υποστρώματα του κυτοχρώματος P450 3A4 (CYP3A4), π.χ. αλφουζοσίνη, αμιωδαρόνη, αστεμιζόλη, βεπριδίλη, σισαπρίδη, διϋδροεργοταμίνη, εργοταμίνη, πιμοζίδη, κουετιαπίνη, κινιδίνη, τερφεναδίνη, από του στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη (για προειδοποιήσεις σχετικά με την παρεντερική χορήγηση μιδαζολάμης, βλέπε παράγραφο 4.5), από του στόματος χορηγούμενη τριαζολάμη, σιλδεναφίλη που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (για χρήση της σιλδεναφίλης σε ασθενείς με στυτική δυσλειτουργία, βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Η συγχορήγηση του αντιψυχωσικού φαρμάκου λορασιδόνη με φουσαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη (FPV/RTV) αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η συγχορήγηση παριταπρεβίρης με φουσαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη (FPV/RTV) αντενδείκνυται λόγω της αναμενόμενης αύξησης της έκθεσης παριταπρεβίρης και την έλλειψη κλινικών στοιχείων για την αξιολόγηση του μεγέθους της αύξησης αυτής (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η ταυτόχρονη χρήση του Telzir με σιμβαστατίνη ή λοβαστατίνη αντενδείκνυται λόγω των αυξημένων συγκεντρώσεων λοβαστατίνης και σιμβαστατίνης στο πλάσμα, που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο μυοπάθειας, περιλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Το Telzir με ριτοναβίρη δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα περιορισμένου θεραπευτικού εύρους, τα οποία εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τον μεταβολισμό του CYP2D6 (π.χ. φλεκαϊνίδη και προπαφαινόνη (βλέπε παράγραφο 4.5)).

Ο συνδυασμός ριφαμπικίνης και Telzir με ταυτόχρονη χορήγηση χαμηλής δόσης ριτοναβίρης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν Βότανο του Αγίου Ιωάννη (*Hypericum perforatum*) δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται όταν λαμβάνεται αμπρεναβίρη λόγω του κινδύνου μειωμένων συγκεντρώσεων στο πλάσμα και μειωμένης κλινικής δράσης της αμπρεναβίρης (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αν και η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με σεξουαλική επαφή, δεν μπορεί να αποκλειστεί υπολειπόμενος κίνδυνος. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Στους ασθενείς θα πρέπει να εξηγηθεί σαφώς ότι το Telzir, όπως και οποιοδήποτε άλλο διαθέσιμο αντιρετροϊκό φάρμακο, δεν είναι σε θέση να θεραπεύσει την λοίμωξη από τον HIV και ότι εξακολουθούν να διατρέχουν τον κίνδυνο των ευκαιριακών λοιμώξεων και των άλλων επιπλοκών της νόσου.

Η φουσαμπρεναβίρη περιέχει ένα τμήμα σουλφοναμίδης. Η πιθανότητα διασταυρούμενης ευαισθησίας μεταξύ των φαρμακευτικών προϊόντων της κατηγορίας της σουλφοναμίδης και της φουσαμπρεναβίρης, είναι άγνωστη. Στις κεντρικές μελέτες του Telzir, σε ασθενείς που ελάμβαναν φουσαμπρεναβίρη με ριτοναβίρη, δεν υπήρχε καμία ένδειξη αυξημένου κινδύνου εξανθημάτων σε ασθενείς με ιστορικό αλλεργίας στις σουλφοναμίδες έναντι αυτών που δεν είχαν αλλεργία στις σουλφοναμίδες. Ωστόσο, το Telzir θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή αλλεργία στις σουλφοναμίδες.

Η συγχορήγηση του Telzir 700 mg δύο φορές την ημέρα με ριτοναβίρη σε δόσεις μεγαλύτερες από 100 mg δύο φορές την ημέρα δεν έχει αξιολογηθεί κλινικά. Η χρήση υψηλότερων δόσεων ριτοναβίρης μπορεί να μεταβάλλει το προφίλ ασφαλείας του συνδυασμού και επομένως δεν συνιστάται.

Ηπατική νόσος

Το Telzir με ριτοναβίρη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και σε μειωμένες δόσεις σε ενήλικες με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας είναι σε αυξημένο κίνδυνο σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε περιπτώσεις ταυτόχρονης χορήγησης αντικής θεραπείας για ηπατίτιδα Β ή C, παρακαλείσθε να αναφέρεσθε επίσης στις σχετικές Περιλήψεις Χαρακτηριστικών των Προϊόντων για αυτά τα φάρμακα.

Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία περιλαμβανομένης της χρόνιας ενεργής ηπατίτιδας έχουν αυξημένη συχνότητα ανωμαλιών της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την συνήθη πρακτική. Εάν υπάρχει ένδειξη επιδείνωσης της ηπατικής νόσου σε τέτοιους ασθενείς, πρέπει να εξετάζεται η παροδική ή οριστική διακοπή της θεραπείας.

Φαρμακευτικά προϊόντα – αλληλεπιδράσεις

Η χρήση του Telzir ταυτόχρονα με αλοφαντρίνη ή λιδοκαΐνη (συστηματικά) δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Αναστολείς PDE5 που χρησιμοποιούνται στην θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας: Η χρήση του Telzir ταυτόχρονα με αναστολείς του PDE5 (π.χ. σιλденаφίλη, ταδαλαφίλη, βαρδεναφίλη) δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συγχορήγηση Telzir με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα αναμένεται να αυξήσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις τους και μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με αναστολείς PDE5 όπως υπόταση, οπτικές μεταβολές και πριαπισμό (βλέπε παράγραφο 4.5). Σημειώστε ότι η συγχορήγηση Telzir με χαμηλή δόση ριτοναβίρης μαζί με σιλденаφίλη χρησιμοποιούμενη για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης, αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Συνιστάται μείωση της δόσολογίας της ριφαμπουτίνης κατά 75 % τουλάχιστον όταν χορηγείται μαζί με Telzir με ριτοναβίρη. Επιπλέον μείωση της δόση μπορεί να χρειασθεί (βλέπε παράγραφο 4.5).

Επειδή η συγχορήγηση φουσαμπρεναβίρης, ριτοναβίρης και αντισυλληπτικών από το στόμα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αύξησης των ηπατικών τρανσαμινασών ή/και να οδηγήσει σε μεταβολή των ορμονικών επιπέδων, σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία συνιστώνται εναλλακτικές μη ορμονικές μέθοδοι αντισύλληψης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τη συγχορήγηση φουσαμπρεναβίρης και ριτοναβίρης με οιστρογόνα και/ή προγεσταγόνα, όταν τα τελευταία χρησιμοποιούνται ως ορμονικές θεραπείες

υποκατάστασης. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια αυτών των θεραπειών με την φοσαμπρεναβίρη και τη ριτοναβίρη δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Τα αντιεπιληπτικά (καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη) θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή. Το Telzir μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικό λόγω μειωμένων συγκεντρώσεων της αμπρεναβίρης στο πλάσμα σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αυτά τα φάρμακα (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συνιστάται παρακολούθηση της θεραπευτικής συγκέντρωσης των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων (κυκλοσπορίνη, tacrolimus, ραπαμυκίνη) όταν συγχωρηγούνται με το Telzir (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συνιστάται παρακολούθηση της θεραπευτικής συγκέντρωσης για τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (π.χ. δεσιπραμίνη και νοτριπτιλίνη) όταν συγχωρηγούνται με το Telzir (βλέπε παράγραφο 4.5).

Όταν η βαρφαρίνη ή άλλα από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά συγχωρηγούνται με το Telzir συνιστάται μια επισταμένη παρακολούθηση του INR (International Normalised Ratio) (βλέπε παράγραφο 4.5).

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση του Telzir με ριτοναβίρη και φλουτικαζόνη ή άλλα γλυκοκορτικοειδή τα οποία μεταβολίζονται από το CYP3A4, εκτός εάν το ενδεχόμενο όφελος από την αγωγή υπερτερεί έναντι του κινδύνου εμφάνισης συστηματικών εκδηλώσεων από τα κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η συγχωρήγηση της φοσαμπρεναβίρης/ριτοναβίρης με άλλα αντινεοπλασματικά που μεταβολίζονται από το CYP3A (για παράδειγμα δασατινίμη, νιλοτινίμη, ιμπρουτινίμη, βινπλαστίνη και εβερόλιμους) μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων, αυξάνοντας δυνητικά τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών που συνήθως σχετίζονται με αυτά τα προϊόντα. Ανατρέξτε στις σχετικές συνταγογραφικές πληροφορίες για τα φάρμακα αυτά (βλέπε παράγραφο 4.5).

Άμεσα δρώντα αντιικά κατά του ιού της ηπατίτιδας C (HCV): Όταν αντιικά φάρμακα άμεσης δράσης κατά του ιού της ηπατίτιδας C (DAA), τα οποία μεταβολίζονται από το CYP3A4 ή επάγουν/αναστέλλουν το CYP3A4, συγχωρηγούνται με φοσαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη, αναμένονται τροποποιήσεις στις συγκεντρώσεις των φαρμάκων στο πλάσμα λόγω της αναστολής ή επαγωγής της δραστηριότητας του ενζύμου CYP3A4 (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

Εξάνθημα / δερματικές αντιδράσεις

Οι περισσότεροι ασθενείς με ήπιας ή μέτριας βαρύτητας εξάνθημα μπορούν να συνεχίσουν το Telzir. Τα κατάλληλα αντιϊσταμινικά (π.χ υδροχλωρική σετριζίνη) μπορεί να ελαττώσουν τον κνησμό και να επιταχύνουν την υποχώρηση του εξανθήματος. Σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, αναφέρθηκαν σε λιγότερο από το 1% των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στο κλινικό πρόγραμμα ανάπτυξης. Το Telzir θα πρέπει να διακόπτεται μόνιμα σε περίπτωση σοβαρού εξανθήματος ή σε περίπτωση εξανθήματος μέτριας βαρύτητας με συστηματικά συμπτώματα ή συμπτώματα από τους βλεννογόνους. (βλέπε παράγραφο 4.8).

Αιμοφιλικόι ασθενείς

Υπάρχουν αναφορές αυξημένης αιμορραγίας συμπεριλαμβανομένων των αυτόματων αιματωμάτων του δέρματος και των αίμαθρων σε αιμοφιλικούς ασθενείς τύπου A και B που λαμβάνουν αναστολείς πρωτεάσης (PIs). Σε μερικούς ασθενείς η χορήγηση του παράγοντα VIII ήταν απαραίτητη. Σε περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις, η αγωγή με τους αναστολείς πρωτεάσης συνεχίστηκε ή επαναχορηγήθηκαν σε περίπτωση προηγούμενης διακοπής τους. Έχει προταθεί μία αιτιολογική σχέση αν και ο μηχανισμός δράσης δεν έχει διευκρινιστεί. Για αυτόν το λόγο οι αιμοφιλικόι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν για την πιθανότητα αυξημένης αιμορραγίας.

Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Σύνδρομο Ανοσολογικής Αποκατάστασης

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis carinii*. Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία όταν απαιτείται. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί στα πλαίσια του συνδρόμου ανοσολογικής αποκατάστασης, ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την εμφάνισή τους, ποικίλει περισσότερο και μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Οστεονέκρωση

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και /ή μακράς διάρκειας έκθεση σε CART αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Όταν συγχρησιμοποιούνται η φοσαμπρεναβίρη και η ριτοναβίρη, μπορεί να υπερισχύσει το προφίλ αλληλεπίδρασης του μεταβολικού φαρμάκου της ριτοναβίρης, επειδή η ριτοναβίρη είναι πιο ισχυρός αναστολέας του CYP3A4. Επομένως, θα πρέπει κανείς να συμβουλευτεί τις πληροφορίες συνταγογράφησης της ριτοναβίρης πριν την έναρξη της θεραπείας με το Telzir σε συνδυασμό με ριτοναβίρη. Η ριτοναβίρη επίσης, αναστέλλει το CYP2D6 αλλά σε μικρότερο βαθμό από ότι το CYP3A4. Η ριτοναβίρη επάγει τα CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 και την γλυκουρονοσυλική τρανσφεράση.

Επιπρόσθετα, τόσο η αμπρεναβίρη, ο ενεργός μεταβολίτης της φοσαμπρεναβίρης, όσο και η ριτοναβίρη μεταβολίζονται πρωταρχικά στο ήπαρ από το CYP3A4. Επομένως, οποιαδήποτε φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είτε μοιράζονται αυτό το μεταβολικό μονοπάτι ή τροποποιούν την δραστηριότητά του CYP3A4, μπορεί να τροποποιήσουν τη φαρμακοκινητική της αμπρεναβίρης και της ριτοναβίρης. Κατά ανάλογο τρόπο ταυτόχρονη χορήγηση της φοσαμπρεναβίρης σε συνδυασμό με τη ριτοναβίρη μπορεί να τροποποιήσει τη φαρμακοκινητική των άλλων ενεργών ουσιών που μοιράζονται το ίδιο μεταβολικό μονοπάτι.

Οι μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν διεξαχθεί μόνο σε ενήλικες.

Εκτός εάν αναφέρεται αλλιώς, οι μελέτες που περιγράφονται παρακάτω έχουν διεξαχθεί με τη συνιστώμενη δοσολογία φοσαμπρεναβίρης/ριτοναβίρης (δηλαδή 700/100 mg δύο φορές την ημέρα) και η αλληλεπίδραση αξιολογήθηκε κάτω από συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης όπου τα φάρμακα χορηγήθηκαν για 10 έως 21 ημέρες,

Φάρμακα ανά Θεραπευτική Κατηγορία	Αλληλεπίδραση Μέση γεωμετρική μεταβολή (%) (Πιθανός μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με την συγχορήγηση
ΑΝΤΙΠΕΤΡΟΪΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ <i>Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης:</i>		
Εφαβιρένζη 600 mg άπαξ ημερησίως	Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση.	Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας.
Νεβιραζίνη 200mg δύο φορές την ημέρα	Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση.	Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας.
Ετραβιρίνη (Μελέτη που διεξήχθη σε 8 ασθενείς)	Αμπρεναβίρη AUC ↑ 69% Αμπρεναβίρη C _{min} ↑ 77% Αμπρεναβίρη C _{max} ↑ 62% Ετραβιρίνη AUC ↔ ^a Ετραβιρίνη C _{min} ↔ ^a Ετραβιρίνη C _{max} ↔ ^a ^a Συγκριτικά με προϋπάρχοντα στοιχεία	Ενδέχεται να χρειασθεί μείωση της δόσης του Telzir (χρησιμοποιώντας το πόσιμο εναιώρημα).
<i>Νουκλεοσιδικοί / Νουκλεοτιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης:</i>		
Αβακαβίρη Λαμβουδίνη Ζιδοβουδίνη Η μελέτη διεξήχθη με την αμπρεναβίρη. Δεν υπάρχουν μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με FPV/RTV.	Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση.	Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας.
Λιδανοσίνη μασώμενο δισκίο Δεν υπάρχουν μελέτες αλληλεπίδρασης.	Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση.	Δεν απαιτείται διαχωρισμός της δόσης ή ρύθμιση της δοσολογίας (βλέπε Αντιόξινα).
Λιδανοσίνη γαστροανθεκτικό καψάκιο	Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση.	Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας.

Δεν υπάρχουν μελέτες αλληλεπίδρασης.		
Τενοφοβίρη δισοπροξιλική 300 mg άπαξ ημερησίως	Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση.	Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας.
<i>Αναστολείς πρωτεάσης:</i> Σύμφωνα με τις ισχύουσες θεραπευτικές οδηγίες, διπλή θεραπεία με αναστολείς πρωτεάσης γενικά δεν συνιστάται.		
Λοπιναβίρη / ριτοναβίρη 400 mg/100 mg δύο φορές την ημέρα	Λοπιναβίρη: C _{max} ↑ 30% Λοπιναβίρη: AUC ↑ 37% Λοπιναβίρη: C _{min} ↑ 52% Αμπρεναβίρη: C _{max} ↓ 58% Αμπρεναβίρη: AUC ↓ 63% Αμπρεναβίρη: C _{min} ↓ 65% Λοπιναβίρη: C _{max} ↔* Λοπιναβίρη: AUC ↔* Λοπιναβίρη: C _{min} ↔* * συγκριτικά με λοπιναβίρη / ριτοναβίρη 400 mg/100 mg δύο φορές την ημέρα	Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται.
Λοπιναβίρη / ριτοναβίρη 533 mg/133 mg δύο φορές την ημέρα (Telzir 1400 mg δύο φορές την ημέρα)	Αμπρεναβίρη: C _{max} ↓ 13%* Αμπρεναβίρη: AUC ↓ 26%* Αμπρεναβίρη: C _{min} ↓ 42%* * συγκριτικά με φουσαμπρεναβίρη /ριτοναβίρη 700 mg/100 mg δύο φορές την ημέρα (Ανάμικτη επαγωγή/αναστολή του CYP3A4, επαγωγή του Pgp)	
Ινδιναβίρη Σακουιναβίρη Δεν υπάρχουν μελέτες αλληλεπίδρασης.		Δεν μπορεί να δοθεί δοσολογική σύσταση.
Αταζαναβίρη 300 mg άπαξ ημερησίως	Αταζαναβίρη: C _{max} ↓ 24%* Αταζαναβίρη: AUC ↓ 22%* Αταζαναβίρη: C _{min} ↔* * συγκριτικά με αταζαναβίρη/ ριτοναβίρη 300 mg/ 100 mg άπαξ ημερησίως Αμπρεναβίρη: C _{max} ↔ Αμπρεναβίρη: AUC ↔ Αμπρεναβίρη: C _{min} ↔	Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας.
Αναστολείς ιντεγκράσης		

<p>Ραλτεγκραβίρη</p> <p>400 mg δύο φορές την ημέρα</p>	<p><u>Κατάσταση νηστείας</u></p> <p>Αμπρεναβίρη: $C_{max} \downarrow 14\%$ (-36%; +15%) $AUC \downarrow 16\%$ (-36%; +8%) $C_{min} \downarrow 19\%$ (-42%; +13%)</p> <p>Ραλτεγκραβίρη: $C_{max} \downarrow 51\%$ (-75%; -3%) $AUC \downarrow 55\%$ (-76%; -16%) $C_{min} \downarrow 36\%$ (-57%; -3%)</p> <p><u>Μετά από λήψη τροφής</u></p> <p>Αμπρεναβίρη: $C_{max} \downarrow 25\%$ (-41%; -4%) $AUC \downarrow 25\%$ (-42%; -3%) $C_{min} \downarrow 33\%$ (-50%; -10%)</p> <p>Ραλτεγκραβίρη: $C_{max} \downarrow 56\%$ (-70%; -34%) $AUC \downarrow 54\%$ (-66%; -37%) $C_{min} \downarrow 54\%$ (-74%; -18%)</p>	<p>Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται. Η σημαντική μείωση στην έκθεση και την C_{min} που παρατηρήθηκε τόσο σε αμπρεναβίρη όσο και σε ραλτεγκραβίρη (ιδιαίτερα μετά από λήψη τροφής) μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την ιολογική αποτυχία στους ασθενείς.</p>
<p>Ντολουτεγκραβίρη</p> <p>50 mg άπαξ ημερησίως</p>	<p>Ντολουτεγκραβίρη</p> <p>$C_{max} \downarrow 24\%$ $AUC \downarrow 35\%$ $C_t \downarrow 49\%$</p> <p>Αμπρεναβίρη: $C_{max} \leftrightarrow$ Αμπρεναβίρη: $AUC \leftrightarrow$ Αμπρεναβίρη: $C_{min} \leftrightarrow$</p>	<p>Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για τη φουσαμπρεναβίρη ή τη ντολουτεγκραβίρη βάσει των παρατηρούμενων σχέσεων έκθεσης-ανταπόκρισης των κλινικών δεδομένων. Απαιτείται προσοχή και συνιστάται στενή παρακολούθηση όταν αυτός ο συνδυασμός χορηγείται σε ασθενείς που παρουσιάζουν ανοχή σε αναστολείς της ιντεγκράσης.</p>
<p>Ανταγωνιστές υποδοχέων <i>CCR5</i></p>		
<p>Maraviroc 300 mg δύο φορές την ημέρα</p>	<p>Maraviroc: $AUC_{12} \uparrow 2.49$ Maraviroc: $C_{max} \uparrow 1.52$ Maraviroc: $C_{12} \uparrow 4.74$</p> <p>Αμπρεναβίρη: $AUC_{12} \downarrow 0.65$ Αμπρεναβίρη: $C_{max} \downarrow 0.66$ Αμπρεναβίρη: $C_{12} \downarrow 0.64$</p> <p>Ριτοναβίρη $AUC_{12} \downarrow 0.66$ Ριτοναβίρη $C_{max} \downarrow 0.61$ Ριτοναβίρη $C_{12} \leftrightarrow 0.86$</p>	<p>Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται. Η σημαντική μείωση στην C_{min} που παρατηρήθηκε σε αμπρεναβίρη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την ιολογική αποτυχία στους ασθενείς.</p>
<p>Φάρμακα κατά του ιού της ηπατίτιδας <i>C</i></p>		
<p>Σιμεπρεβίρη Ντακλατασβίρη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Αποτελέσματα από μελέτες με άλλους αναστολείς πρωτεάσης HIV και</p>	<p>Δεν συνιστάται.</p>

	σιμπερεβίρη ή ντακλατασβίρη, υποδεικνύουν ότι η συγχορήγηση με φουσαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένες εκθέσεις σιμπερεβίρης ή ντακλατασβίρης στο πλάσμα λόγω αναστολής του ενζύμου CYP3A4.	
Παριταπρεβίρη (μαζί με ριτοναβίρη και ομπιτασβίρη και συγχορηγείται με ντασαμπουβίρη)	Δεν έχει μελετηθεί. Αποτελέσματα από μελέτες με άλλους αναστολείς πρωτεάσης HIV και παριταπρεβίρη/ριτοναβίρη/ομπιτασβίρη +/- ντασαμπουβίρη υποδεικνύουν ότι η συγχορήγηση φουσαμπρεναβίρης/ριτοναβίρης με παριταπρεβίρη/ριτοναβίρη/ομπιτασβίρη +/- ντασαμπουβίρη ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένες εκθέσεις παριταπρεβίρης στο πλάσμα λόγω αναστολής του ενζύμου CYP3A4 και υψηλότερης δόσης ριτοναβίρης.	Αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
ΑΝΤΙΑΡΥΘΜΙΚΑ		
Αμιοδαρόνη Βεπριδίλη Κινιδίνη Φλεκαϊνίδη Προπαφενόνη	Αμιοδαρόνη: ↑ αναμένεται Βεπριδίλη: ↑ αναμένεται Κινιδίνη: ↑ αναμένεται (Αναστολή του CYP3A4 από FPV/RTV) Φλεκαϊνίδη: ↑ αναμένεται Προπαφενόνη: ↑ αναμένεται (Αναστολή του CYP2D6 από RTV)	Αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). Δυνητικός κίνδυνος σοβαρών και επικίνδυνων για τη ζωή αντιδράσεων όπως καρδιακή αρρυθμία.
ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΕΡΓΟΤΑΜΙΝΗΣ		
Διϋδροεργοταμίνη Εργοταμίνη Εργονοβίνη Μεθυλεργονοβίνη	Διϋδροεργοταμίνη: ↑ αναμένεται Εργονοβίνη: ↑ αναμένεται Εργοταμίνη: ↑ αναμένεται Μεθυλεργονοβίνη: ↑ αναμένεται (Αναστολή του CYP3A4 από FPV/RTV)	Αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). Δυνητικός κίνδυνος σοβαρών και επικίνδυνων για τη ζωή αντιδράσεων όπως οξεία τοξικότητα από εργοταμίνη χαρακτηριζόμενη από περιφερικό αγγειόσπασμο και ισχαιμία των άκρων και άλλων ιστών.
ΓΑΣΤΡΟΚΙΝΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ		
Σισαπρίδη	Σισαπρίδη: ↑ αναμένεται (Αναστολή του CYP3A4 από FPV/RTV)	Αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). Δυνητικός κίνδυνος σοβαρών και επικίνδυνων για τη ζωή αντιδράσεων όπως καρδιακή αρρυθμία.

ΑΝΤΙΠΙΣΤΑΜΙΝΙΚΑ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ H1 ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ)		
Αστελιζόλη Τερφεναδίνη	Αστεμιζόλη: ↑ αναμένεται Τερφεναδίνη: ↑ αναμένεται (Αναστολή του CYP3A4 από FPV/RTV)	Αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). Δυνητικός κίνδυνος σοβαρών και επικίνδυνων για τη ζωή αντιδράσεων όπως καρδιακή αρρυθμία.
ΝΕΥΡΟΛΗΠΤΙΚΑ		
Πιμοζίδη	Πιμοζίδη: ↑ αναμένεται (Αναστολή του CYP3A4 από FPV/RTV)	Αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). Δυνητικός κίνδυνος σοβαρών και επικίνδυνων για τη ζωή αντιδράσεων όπως καρδιακή αρρυθμία.
ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ		
Κουετιαπίνη	Λόγω αναστολής του CYP3A από το Telzir, οι συγκεντρώσεις της κουετιαπίνης αναμένεται να αυξηθούν.	Η συγχορήγηση Telzir και κουετιαπίνης αντενδείκνυται καθώς μπορεί να αυξήσει την τοξικότητα σχετιζόμενη με την κουετιαπίνη. Αυξημένες συγκεντρώσεις κουετιαπίνης στο πλάσμα μπορεί να οδηγήσουν σε κώμα.
Λουρασιδόνη Δεν υπάρχουν μελέτες αλληλεπίδρασης με FPV/RTV	Λουρασιδόνη: ↑ αναμένεται (αναστολή του CYP3A4)	Η συγχορήγηση φοσαμπρεναβίρης/ριτοναβίρης με λουρασιδόνη αντενδείκνυται λόγω των πιθανών σοβαρών και/ή απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων που σχετίζονται με τη λουρασιδόνη (βλέπε παράγραφο 4.3)
ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ		
<i>Αντιβακτηριακά:</i>		
Κλαρυθρομυκίνη Η μελέτη διεξήχθη με την αμπρεναβίρη. Δεν υπάρχουν μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με FPV/RTV.	Κλαρυθρομυκίνη: μέτρια ↑ αναμένεται (Αναστολή του CYP3A4)	Χρήση με προσοχή
Ερυθρομυκίνη Δεν υπάρχουν μελέτες αλληλεπίδρασης.	Ερυθρομυκίνη: ↑ αναμένεται (Αναστολή του CYP3A4 από FPV/RTV)	Χρήση με προσοχή
<i>Αντιμυκοβακτηριδιακά:</i>		

<p>Ριφαμπουτίνη 150 mg κάθε δεύτερη ημέρα</p>	<p>Ριφαμπουτίνη: C_{max} ↓ 14%* Ριφαμπουτίνη: AUC(0-48) ↔*</p> <p>25-O-desacylrifabutin: C_{max} ↑ 6 φορές* 25-O-desacylrifabutin: AUC(0-48) ↑ 11 φορές*</p> <p>*συγκριτικά με ριφαμπουτίνη 300 mg άπαξ ημερησίως</p> <p>Έκθεση στην αμπρεναβίρη αμετάβλητη συγκριτικά με ιστορικά δεδομένα</p> <p>(Ανάμικτη επαγωγή/αναστολή του CYP3A4)</p>	<p>Η αύξηση του 25-O-desacylrifabutin (δραστικός μεταβολίτης) μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε αύξηση των ανεπιθύμητων καταστάσεων που σχετίζονται με την ριφαμπουτίνη, ιδιαίτερα ραγοειδίτιδα.</p> <p>Συνιστάται μείωση κατά 75 % της κανονική δόσης ριφαμπουτίνης (δηλαδή σε 150 mg κάθε δεύτερη ημέρα). Περαιτέρω μείωση της δόσης μπορεί να είναι αναγκαία (βλέπε παράγραφο 4.4).</p>
<p>Ριφαμπικίνη 600mg άπαξ ημερησίως</p> <p>(Αμπρεναβίρη χωρίς ριτοναβίρη)</p> <p>Δεν υπάρχουν μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με FPV/RTV.</p>	<p>Αμπρεναβίρη: AUC ↓ 82%</p> <p>Σημαντική ↓ APV αναμένεται</p> <p>(Επαγωγή του CYP3A4 από FPV/RTV)</p>	<p>Αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).</p> <p>Η μείωση της AUC της αμπρεναβίρης μπορεί να οδηγήσει σε ιολογική αποτυχία και ανάπτυξη ανθεκτικότητας. Κατά τη διάρκεια προσπαθειών να ξεπεραστεί η μειωμένη έκθεση, αυξάνοντας τη δόση άλλων αναστολέων πρωτεάσης με ριτοναβίρη, παρατηρήθηκε υψηλή συχνότητα ηπατικών αντιδράσεων.</p>
<p><i>Αντιμωκτησιακά:</i></p>		
<p>Κετοκοναζόλη 200 mg άπαξ ημερησίως για τέσσερις ημέρες</p> <p>Ιτρακοναζόλη</p> <p>Δεν υπάρχουν μελέτες αλληλεπίδρασης.</p>	<p>Κετοκοναζόλη: C_{max} ↑ 25% Κετοκοναζόλη: AUC ↑ 2.69-φορές.</p> <p>Αμπρεναβίρη: C_{max} ↔ Αμπρεναβίρη: AUC ↔ Αμπρεναβίρη: C_{min} ↔</p> <p>Ιτρακοναζόλη: ↑ αναμένεται</p> <p>(Αναστολή του CYP3A4 από FPV/RTV)</p>	<p>Δεν συνιστώνται υψηλές δόσεις (> 200 mg/ημερησίως) κετοκοναζόλης ή ιτρακοναζόλης.</p>
<p>ΑΝΤΙΟΞΙΝΑ, ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ H₂ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΙΣΤΑΜΙΝΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΑΝΤΛΙΑΣ ΠΡΩΤΟΝΙΩΝ</p>		

<p>Μονή δόση 30 ml εναιωρήματος αντιόξινου (ισοδύναμο με 3.6 grams υδροξειδίου του αργιλίου και 1.8 grams υδροξειδίου του μαγνησίου)</p> <p>(Telzir 1400 mg μονή δόση)</p> <p>Ρανιτιδίνη 300 mg μονή δόση</p> <p>(Telzir 1400 mg μονή δόση)</p> <p>Εσομεπραζόλη 20 mg άπαξ ημερησίως</p>	<p>Αμπρεναβίρη: $C_{max} \downarrow 35\%$ Αμπρεναβίρη: $AUC \downarrow 18\%$ Αμπρεναβίρη: $C_{min} (C_{12h}) \leftrightarrow$</p> <p>Αμπρεναβίρη: $C_{max} \downarrow 51\%$ Αμπρεναβίρη: $AUC \downarrow 30\%$ Αμπρεναβίρη: $C_{min} (C_{12h}) \leftrightarrow$</p> <p>Αμπρεναβίρη $C_{max} \leftrightarrow$ Αμπρεναβίρη $AUC \leftrightarrow$ Αμπρεναβίρη $C_{min} (C_{12h}) \leftrightarrow$</p> <p>(Αύξηση του γαστρικού pH)</p>	<p>Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας με αντιόξινα, αναστολείς αντλίας πρωτονίων ή ανταγωνιστές H_2 υποδοχέων ισταμίνης.</p>
ΑΝΤΙΣΠΑΣΜΩΔΙΚΑ		
<p>Φαινυτοΐνη 300 mg άπαξ ημερησίως</p>	<p>Φαινυτοΐνη: $C_{max} \downarrow 20\%$ Φαινυτοΐνη: $AUC \downarrow 22\%$ Φαινυτοΐνη: $C_{min} \downarrow 29\%$</p> <p>(Μέτρια επαγωγή του CYP3A4 με FPV/RTV)</p> <p>Αμπρεναβίρη: $C_{max} \leftrightarrow$ Αμπρεναβίρη: $AUC \uparrow 20\%$ Αμπρεναβίρη: $C_{min} \uparrow 19\%$</p>	<p>Συνιστάται όπως παρακολουθούνται οι συγκεντρώσεις φαινυτοΐνης στο πλάσμα και η δόση της φαινυτοΐνης να αυξάνεται καταλλήλως.</p>
<p>Φαινοβαρβιτάλη Καρβαμαζεπίνη</p> <p>Δεν υπάρχουν μελέτες αλληλεπίδρασης.</p>	<p>Αμπρεναβίρη: \downarrow αναμένεται</p> <p>(Μέτρια επαγωγή του CYP3A4)</p>	<p>Χρήση με προσοχή (βλέπε παράγραφο 4.4).</p>
<p>Λιδοκαΐνη (μέσω συστηματικής οδού)</p> <p>Δεν υπάρχουν μελέτες αλληλεπίδρασης.</p>	<p>Λιδοκαΐνη: \uparrow αναμένεται</p> <p>(Αναστολή του CYP3A4 από FPV/RTV)</p>	<p>Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται. Μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε παράγραφο 4.4).</p>
<p>Αλοφαντρίνη</p> <p>Δεν υπάρχουν μελέτες αλληλεπίδρασης.</p>	<p>Αλοφαντρίνη: \uparrow αναμένεται</p> <p>(Αναστολή του CYP3A4 από FPV/RTV)</p>	<p>Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται. Μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε παράγραφο 4.4).</p>
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ PDES		
<p>Σιλденаφίλη Βαρδεναφίλη</p>	<p>Αναστολείς PDE5: \uparrow αναμένεται</p>	<p>Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται.</p>

<p>Ταδαλαφίλη</p> <p>Δεν υπάρχουν μελέτες αλληλεπίδρασης.</p>	<p>(Αναστολή του CYP3A4 από FPV/RTV)</p>	<p>Μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με τον αναστολέα PDE5, περιλαμβανομένης της υπότασης, των οπτικών μεταβολών και του πριαπισμού (ανατρέξτε στις συνταγογραφικές πληροφορίες του αναστολέα PDE5). Οι ασθενείς πρέπει να προειδοποιούνται σχετικά με αυτές τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες όταν χρησιμοποιούν αναστολείς PDE5 με Telzir/ριτοναβίρη (βλέπε παράγραφο 4.4). Σημειώστε ότι η συγχορήγηση Telzir με χαμηλή δόση ριτοναβίρης μαζί με σιλδεναφίλη χρησιμοποιούμενη για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>
<p>ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΑ/ΡΙΝΙΚΑ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ</p>		
<p>Προπιονική φλουτικαζόνη 50 μg ενδορινικά 4 φορές την ημέρα) για 7 ημέρες</p> <p>(Ριτοναβίρη 100 mg καψάκια δύο φορές την ημέρα για 7 ημέρες)</p>	<p>Προπιονική φλουτικαζόνη: ↑</p> <p>Εγγενή επίπεδα κορτιζόλης: ↓ 86 %.</p> <p>Οι επιδράσεις της υψηλής έκθεσης συστηματικά χορηγούμενης φλουτικαζόνης στα επίπεδα ριτοναβίρης στο πλάσμα δεν είναι γνωστές.</p> <p>Μεγαλύτερες επιδράσεις μπορεί να αναμένονται όταν η φλουτικαζόνη χορηγείται με εισπνοές.</p> <p>(Αναστολή του CYP3A4 από FPV/RTV)</p>	<p>Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση εκτός εάν το δυνητικό όφελος της θεραπείας αντισταθμίζει τον κίνδυνο των συστηματικών δράσεων των κορτικοστεροειδών (βλέπε παράγραφο 4.4). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης του γλυκοκορτικοειδούς με στενή παρακολούθηση των τοπικών και συστηματικών δράσεων ή αλλαγή σε γλυκοκορτικοστεροειδές που δεν είναι υπόστρωμα για το CYP3A4 (π.χ. μπεκλομεθαζόνη). Σε περίπτωση διακοπής του γλυκοκορτικοστεροειδούς μπορεί να χρειασθεί να γίνει σταδιακή μείωση της δόσης για μεγαλύτερο διάστημα (βλέπε παράγραφο 4.4).</p>

ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΟΥ ΑΛΦΑ 1- ΑΔΡΕΝΟΥΠΟΔΟΧΕΑ		
Αλφουζοσίνη	Δυνητικός κίνδυνος για αυξημένες συγκεντρώσεις αλφουζοσίνης που μπορεί να οδηγήσουν σε υπόταση. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του CYP3A4 από την φουσαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη.	Η συγχορήγηση TELZIR/ριτοναβίρης με αλφουζοσίνη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3)
ΦΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ		
Βότανο Αγίου Ιωάννη (<i>Hypericum perforatum</i>)	Αμπρεναβίρη ↓ αναμένεται (Αναστολή του CYP3A4 από το βότανο του Αγίου Ιωάννη)	Φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν βότανο του Αγίου Ιωάννη δεν πρέπει να συνδυάζονται με το Telzir (βλέπε παράγραφο 4.3). Εάν κάποιος ασθενής λαμβάνει ήδη βότανο του Αγίου Ιωάννη, ελέγξτε την αμπρεναβίρη, ριτοναβίρη και HIV RNA και διακόψτε το βότανο του Αγίου Ιωάννη. Τα επίπεδα της αμπρεναβίρης και της ριτοναβίρης μπορεί να αυξηθούν με τη διακοπή του βότανου του Αγίου Ιωάννη. Η επαγωγική δράση μπορεί να διατηρηθεί για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας με βότανο του Αγίου Ιωάννη.
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ HMG-COA ΑΝΑΓΩΓΑΣΗΣ		
Λοβαστατίνη Σιμβαστατίνη Δεν υπάρχουν μελέτες αλληλεπίδρασης.	Λοβαστατίνη: ↑ αναμένεται Σιμβαστατίνη: ↑ αναμένεται (Αναστολή του CYP3A4 από FPV/RTV)	Αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3) Αυξημένες συγκεντρώσεις των αναστολέων της HMG-CoA αναγωγής μπορεί να προκαλέσουν μυοπάθεια, περιλαμβανομένης της ραβδομύωσης. Η πραβαστατίνη ή η φλουβαστατίνη συνιστώνται επειδή ο μεταβολισμός τους δεν εξαρτάται από το CYP 3A4 και δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις με τους αναστολείς πρωτεάσης.
Ατορβαστατίνη	Ατορβαστατίνη: C _{max} ↑ 184% Ατορβαστατίνη: AUC ↑ 153%	Δόσεις ατορβαστατίνης όχι μεγαλύτερες από

10 mg άπαξ ημερησίως για 4 ημέρες	Ατορβαστατίνη: C _{min} ↑ 73% Αμπρεναβίρη: C _{max} ↔ Αμπρεναβίρη: AUC ↔ Αμπρεναβίρη: C _{min} ↔ (Αναστολή του CYP3A4 από FPV/RTV)	20 mg/ημερησίως πρέπει να χορηγούνται με προσεκτική παρακολούθηση για τοξικότητα από την ατορβαστατίνη.
ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ		
Κυκλοσπορίνη Ραπαμυκίνη Tacrolimus Δεν υπάρχουν μελέτες αλληλεπίδρασης.	Κυκλοσπορίνη: ↑ αναμένεται Ραπαμυκίνη: ↑ αναμένεται Tacrolimus: ↑ αναμένεται (Αναστολή του CYP3A4 από FPV/RTV)	Συνιστάται συχνή παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων των επιπέδων ανοσοκαταστολής μέχρι να επιτευχθούν επίπεδα (βλέπε παράγραφο 4.4).
BENZOΔΙΑΖΕΠΙΝΕΣ		
Μιδαζολάμη Δεν υπάρχουν μελέτες αλληλεπίδρασης.	Μιδαζολάμη: ↑ αναμένεται (3-4 φορές για παρεντερική χορήγηση μιδαζολάμης) Βάση δεδομένων από άλλους αναστολείς πρωτεάσης οι συγκεντρώσεις της μιδαζολάμης στο πλάσμα αναμένονται να είναι σημαντικά υψηλότερες όταν η μιδαζολάμη χορηγείται από το στόμα. (Αναστολή του CYP3A4 από FPV/RTV)	Το Telzir/ριτοναβίρη δεν θα πρέπει να συγχωρηγείται με από το στόμα χορηγούμενη μιδαζολάμη (βλέπε παράγραφο 4.3), ενώ χρειάζεται προσοχή με τη συγχωρήγηση Telzir/ριτοναβίρης και παρεντερικά χορηγούμενης μιδαζολάμης. Εάν το Telzir/ριτοναβίρη συγχωρηγείται με παρεντερικά χορηγούμενη μιδαζολάμη, θα πρέπει να γίνεται σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) ή σε παρόμοιο περιβάλλον που θα διασφαλίζει στενή κλινική παρακολούθηση και κατάλληλη ιατρική αντιμετώπιση σε περίπτωση αναπνευστικής καταστολής και/ή παρατεταμένη καταστολή. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ρύθμισης της δοσολογίας της μιδαζολάμης, ιδιαίτερα εάν χορηγείται περισσότερο από μία δόση μιδαζολάμης.
ΤΡΙΚΥΚΛΙΚΑ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΗΠΤΙΚΑ		
Δεσιπραμίνη Νορτριπτιλίνη	Τρικυκλικά αντικαταθληπτικά: ↑ αναμένεται	Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των

Δεν υπάρχουν μελέτες αλληλεπίδρασης.	(Ηπια αναστολή του CYP2D6 από RTV)	θεραπευτικών και ανεπιθύμητων αντιδράσεων των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών(βλέπε παράγραφο 4.4).
ΟΠΙΟΕΙΔΗ		
Μεθαδόνη ≤ 200 mg άπαξ ημερησίως	(R-) μεθαδόνη: C _{max} ↓ 21% (R-) μεθαδόνη: AUC ↓ 18% (Επαγωγή του CYP από FPV/RTV)	Η μείωση της (R-) μεθαδόνης (δραστικό εναντιομερές) δεν αναμένεται να είναι κλινικά σημαντική. Προληπτικά οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σύνδρομο απόσυρσης.
ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ		
Βαρφαρίνη Άλλα από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά Δεν υπάρχουν μελέτες αλληλεπίδρασης.	Πιθανή ↓ ή ↑ της ανθοθρομβωτικής δράσης. (Επαγωγή και/ή αναστολή του CYP2C9 από RTV)	Συνιστάται αυξημένη παρακολούθηση του International Normalised Ratio (βλέπε παράγραφο 4.4).
ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ		
Αιθινυλοιστραδιόλη 0.035 mg/νορεθιστερόνη 0.5 mg άπαξ ημερησίως	Αιθινυλοιστραδιόλη: C _{max} ↓28% Αιθινυλοιστραδιόλη: AUC ↓37% Νορεθιστερόνη: C _{max} ↓38% Νορεθιστερόνη: AUC ↓34% Νορεθιστερόνη: C _{min} ↓ 26 (Επαγωγή του CYP3A4 από FPV/RTV) Αμπρεναβίρη: C _{max} ↔* Αμπρεναβίρη: AUC ↔* Αμπρεναβίρη: C _{min} ↔* * συγκριτικά με ιστορικά δεδομένα Ριτοναβίρη: C _{max} ↑63%* Ριτοναβίρη: AUC ↑45%* * συγκριτικά με ιστορικά δεδομένα Κλινικά σημαντικές αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών εμφανίσθηκαν σε ορισμένα άτομα.	Σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία συνιστώνται εναλλακτικές μη ορμονολογικές μέθοδοι αντισύλληψης (βλέπε παράγραφο 4.4).
ΕΚΤΕΚΤΙΚΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ		

ΕΠΑΝΑΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗΣ (SSRIS)		
<p>Παροξετίνη 20 mg άπαξ ημερησίως</p>	<p>Παροξετίνη: C_{max} ↓ 51% Παροξετίνη: AUC ↓ 55%</p> <p>Αμπρεναβίρη: C_{max} ↔* Αμπρεναβίρη: AUC ↔* Αμπρεναβίρη: C_{min} ↔* * συγκριτικά με ιστορικά δεδομένα</p> <p>Άγνωστος μηχανισμός.</p>	<p>Συνιστάται τιτλοποίηση της δόσης της παροξετίνης με βάση την κλινική αξιολόγηση της αντικαταθλιπτικής ανταπόκρισης. Ασθενείς σε σταθερή δόση παροξετίνης που αρχίζουν θεραπεία με Telzir και ριτοναβίρη θα πρέπει να παρακολουθούνται ως προς την αντικαταθλιπτική τους ανταπόκριση.</p>
<p>Αντινεοπλασματικοί ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ που μεταβολίζονται από το CYP3A</p>		
<p>Παραδείγματα αντινεοπλασματικών παραγόντων: δασατινίμη νιλοτινίμη ιβρουτινίμη βινμπλαστίνη εβερόλιμους</p> <p>Δεν υπάρχουν μελέτες αλληλεπίδρασης με FPV/RTV.</p>	<p>δασατινίμη: ↑ αναμένεται νιλοτινίμη: ↑ αναμένεται ιβρουτινίμη: ↑ αναμένεται βινμπλαστίνη: ↑ αναμένεται εβερόλιμους: ↑ αναμένεται (αναστολή του CYP3A4)</p>	<p>Όταν οι αντινεοπλασματικοί παράγοντες που μεταβολίζονται από το CYP3A συγχωρηγούνται με φοσαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυτών των αντινεοπλασματικών φαρμάκων μπορεί να αυξηθούν και να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών που συνήθως σχετίζονται με αυτούς τους αντινεοπλασματικούς παράγοντες. Σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης αντινεοπλασματικών παραγόντων που μεταβολίζονται από το CYP3A, ανατρέξτε στις σχετικές συνταγογραφικές πληροφορίες για τα φάρμακα αυτά.</p>

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Ως γενικός κανόνας, όταν αποφασίζεται η χρήση αντιρετροϊκών παραγόντων για τη θεραπεία της λοίμωξης από HIV σε έγκυες γυναίκες και κατά συνέπεια για τη μείωση του κινδύνου κάθετης μετάδοσης του HIV στο νεογέννητο, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα δεδομένα από ζώα (βλέπε παράγραφο 5.3) καθώς και η κλινική εμπειρία σε έγκυες γυναίκες

Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία (λιγότερες από 300 εκβάσεις εγκυμοσύνης) από τη χρήση φοσαμπρεναβίρης σε έγκυες γυναίκες. Στους ανθρώπους έχει αποδειχθεί ότι λαμβάνει χώρα μεταφορά του amprenavir μέσω του πλακούντα.

Σε μελέτες σε ζώα συστηματική έκθεση του πλάσματος (AUC) στην αμπρεναβίρη χαμηλότερη από την θεραπευτική έκθεση σε ασθενείς που λαμβάνουν Telzir, παρατηρήθηκε μερική ανάπτυξη τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 5.3). Στην περίπτωση της χαμηλής έκθεσης σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας, η πιθανή ανάπτυξη τοξικότητας του Telzir δεν έχει πλήρως καθοριστεί.

Το Telzir θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο αν το δυνητικό όφελος υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου για το έμβρυο.

Θηλασμός

Αν και ουσίες συγγενείς προς την αμπρεναβίρη έχουν βρεθεί στο γάλα αρουραίων, δεν είναι γνωστό εάν το φάρμακο απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Έμβρυα αρουραίων που εκτέθηκαν πριν και μετά τον τοκετό στην αμπρεναβίρη και στη φουσαμπρεναβίρη κατέδειξαν ανάπτυξη τοξικότητας. (βλέπε παράγραφο 5.3).

Συνιστάται οι γυναίκες που έχουν μολυνθεί από τον HIV να μην θηλάζουν τα βρέφη τους σε καμία περίπτωση προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα ανθρώπινα δεδομένα για την επίδραση της φουσαμπρεναβίρης στη γονιμότητα. Σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στη γονιμότητα ή στην αναπαραγωγική επίδοση με τη φουσαμπρεναβίρη (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές δοκιμές για τις επιδράσεις του Telzir στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Το προφίλ ασφαλείας του Telzir θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν αξιολογείται η ικανότητα του ασθενή να οδηγήσει ή να χειρισθεί μηχανήματα (βλέπε παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Το προφίλ ασφαλείας ήταν παρόμοιο σε όλες τις μελέτες σε ενήλικες: ασθενείς που δεν είχαν ξαναπάρει αντιρετροϊκά (APV30002, ESS100732) και ασθενείς που είχαν ξαναπάρει αναστολέα πρωτεάσης (δοσολογία δύο φορές την ημέρα, APV30003). Αυτό βασίζεται σε δεδομένα ασφαλείας από συνολικά 864 ασθενείς που εκτέθηκαν σε φουσαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη σε αυτές τις τρεις μελέτες.

Οι συχνότερα (> 5% των ενηλίκων που έλαβαν θεραπεία) αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες με τον συνδυασμό φουσαμπρεναβίρης/ριτοναβίρης, ήταν αντιδράσεις από το γαστρεντερικό σύστημα (ναυτία, διάρροια, κοιλιακό άλγος και έμετος) και κεφαλαλγία. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονταν με θεραπείες συνδυασμού φουσαμπρεναβίρης/ριτοναβίρης ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας, πρώιμης έναρξης και σπανίως περιόρισαν την θεραπευτική αγωγή. Ποιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως σοβαρά δερματικά εξανθήματα και αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών έχουν επίσης αναφερθεί (βλ. παράγραφο Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών).

Συνοπτικός πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται ανά κατηγορία οργάνου συστήματος κατά MedDRA και απόλυτη συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) ή Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) ή Μη γνωστές.

Οι κατηγορίες συχνότητας για τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν βασιστεί σε κλινικές δοκιμές και μετεγκριτικά στοιχεία.

Οι περισσότερες από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε τρεις μεγάλες κλινικές δοκιμές σε ενήλικες όπου οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν τουλάχιστον μέτριας έντασης (Βαθμός 2 ή περισσότερο), εμφανίστηκαν σε τουλάχιστον 1 % των ασθενών και αναφέρθηκαν από τους ερευνητές ότι οφείλονταν στα φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν στις μελέτες.

Οργανικό σύστημα του σώματος	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	Κεφαλαλγία, ζάλη, παραισθησία του στόματος	Συχνές
<i>Γαστρεντερικές διαταραχές</i>	Διάρροια Μαλακά κόπρανα, ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος	Πολύ συχνές Συχνές
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	Σύνδρομο Stevens Johnson Αγγειοοίδημα Εξάνθημα (βλέπε παρακάτω κείμενο “εξάνθημα/δερματικές αντιδράσεις”)	Σπάνιες Όχι συχνές Συχνές
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	Κόπωση	Συχνές
<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>	Αυξημένη χοληστερόλη αίματος Αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος Αυξημένη αμινοτρασφεράση της αλανίνης Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρασφεράση Αυξημένη λιπάση	Πολύ συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Εξάνθημα / δερματικές αντιδράσεις: ερυθματώδες ή κηλιδοβλατιδώδες δερματικό εξάνθημα, με ή χωρίς κνησμό, μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Γενικά, το εξάνθημα θα υποχωρήσει αυτόματα χωρίς να χρειαστεί διακοπή της θεραπείας με φουομαπρεναβίρη και ριτοναβίρη.

Σοβαρού βαθμού ή απειλητικά για τη ζωή περιστατικά εξανθήματος, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, είναι σπάνια. Η φουομαπρεναβίρη με ριτοναβίρη θα πρέπει να διακοπεί οριστικά σε περίπτωση σοβαρού εξανθήματος ή σε περίπτωση εξανθήματος ήπιας ή μέσης βαρύτητας, που συσχετίζεται με συστηματικά συμπτώματα ή συμπτώματα από τους βλεννογόνους (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μη φυσιολογικές τιμές παραμέτρων κλινικής χημείας: μη φυσιολογικές τιμές παραμέτρων κλινικής χημείας (3^{ου} ή 4^{ου} Βαθμού) δυνητικά συνδεδεμένες με τη θεραπεία με φοσαμπρεναβίρη και ριτοναβίρη, που έχουν αναφερθεί σε ποσοστό μεγαλύτερο ή ίσο του 1 % των ενηλίκων ατόμων, περιελάμβαναν αύξηση των ALT (συχνή), AST (συχνή), λιπάσης ορού (συχνή) και τριγλυκεριδίων (συχνή).

Μεταβολικές παράμετροι : Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ραβδομύλωση: αύξηση της CPK, μυαλγία, μυοσίτιδα και σπάνια ραβδομύλωση, έχουν αναφερθεί με τους αναστολείς των πρωτεασών και ειδικότερα σε συσχέτιση με τα ανάλογα νουκλεοσιδίων.

Σύνδρομο Ανοσολογικής Αποκατάστασης: σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιρικά παθογόνα. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί στα πλαίσια του συνδρόμου ανοσολογικής αποκατάστασης, ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την εμφάνισή τους, ποικίλει περισσότερο και αυτά τα συμβάντα μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Οστεονέκρωση: έχουν αναφερθεί περιστατικά οστεονέκρωσης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με γενικά αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη HIV νόσος ή μακροπρόθεσμη έκθεση σε CART. Η συχνότητα αυτής είναι άγνωστη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός / άλλοι πληθυσμοί

Παιδιά και έφηβοι: Το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών σε παιδιά και εφήβους βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα ασφάλειας από δύο μελέτες (APV29005 δεδομένα Εβδομάδας 24 και APV20003 δεδομένα Εβδομάδας 168 [τελικά δεδομένα]) στις οποίες 158 άτομα με HIV-1, ηλικίας 2 έως 18 ετών, έλαβαν φοσαμπρεναβίρη με ριτοναβίρη με βασική θεραπεία νουκλεοσιδικού αναστολέα ανάστροφης μεταγραφάσης (βλέπε παράγραφο 5.1 για πληροφορίες σχετικά με τα δοσολογικά σχήματα που εφαρμόστηκαν σε κάθε ηλικιακή ομάδα). Το 79% των ατόμων εκτέθηκαν στο φάρμακο για περισσότερες από 48 εβδομάδες.

Γενικά, το προφίλ ασφάλειας σε αυτά τα 158 παιδιά και εφήβους ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στον πληθυσμό ενηλίκων. Ο έμετος εμφανίστηκε συχνότερα μεταξύ των παιδιατρικών ασθενών. Οι σχετιζόμενες με το φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συχνότερες στην APV20003 (57%) όπου τα άτομα έλαβαν φοσαμπρεναβίρη / ριτοναβίρη άπαξ ημερησίως έναντι της APV29005 (33%) όπου τα άτομα έλαβαν φοσαμπρεναβίρη / ριτοναβίρη δις ημερησίως.

Δεν εντοπίστηκαν νέα σημάδια ασφάλειας από τις αναλύσεις δεδομένων 48 εβδομάδων από τις μελέτες APV29005 ή APV20002, στις οποίες 54 άτομα ηλικίας 4 εβδομάδων έως <2 ετών έλαβαν δύο φορές την ημέρα φοσαμπρεναβίρη / ριτοναβίρη με βασική θεραπεία νουκλεοσιδικού αναστολέα ανάστροφης μεταγραφάσης και 5 άτομα έλαβαν μόνο εφάπαξ δόσεις φοσαμπρεναβίρης με ή χωρίς ριτοναβίρη.

Αιμοφιλικοί ασθενείς: Υπάρχουν αναφορές αυξημένης αυτόματης αιμορραγίας σε αιμοφιλικούς ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς πρωτεάσης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για το Telzir. Δεν είναι γνωστό αν η αμπρεναβίρη μπορεί να απομακρυνθεί με περιτοναϊκή διάλυση ή αιμοδιάλυση. Εάν συμβεί υπερδοσολογία, ο ασθενής θα

πρέπει να παρακολουθείται για ένδειξη τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 4.8) και αν χρειάζεται να εφαρμοσθεί η συνήθης υποστηρικτική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιϊικά για συστηματική χρήση, αναστολέας πρωτεάσης, κωδικός ATC: J05A E07

Μηχανισμός δράσης

Η *in vitro* αντική δραστηριότητα που παρατηρήθηκε με την φοσαμπρεναβίρη οφείλεται στην παρουσία μικροποσοτήτων αμπρεναβίρης. Η αμπρεναβίρη είναι ένας ανταγωνιστικός αναστολέας της HIV πρωτεάσης. Η αμπρεναβίρη συνδέεται με το δραστικό σημείο της HIV-1 πρωτεάσης και ως εκ τούτου αποτρέπει την εξέλιξη των πολυπρωτεϊνικών πρόδρομων μορίων gag και gag-pol του ιού, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό ανώριμων μη λοιμογόνων ιικών σωματιδίων.

Η χορήγηση 700 mg φοσαμπρεναβίρης δύο φορές ημερησίως μαζί με 100 mg ριτοναβίρης δύο φορές ημερησίως, έχει ως αποτέλεσμα συγκεντρώσεις αμπρεναβίρης στο πλάσμα (στοιχεία από τη μελέτη APV30003 σε ασθενείς που είχαν λάβει ξανά αντιρετροϊκή θεραπεία) το οποίο έχει ως αποτέλεσμα τους πρωτεϊνικούς προσαρμοσμένους λόγους των C_{min}/IC_{50} και C_{min}/IC_{95} 21,7 (εύρος 1,19-240) και 3,21 (εύρος 0,26-30,0), αντιστοίχως.

Αντική δραστηριότητα *in vitro*

Η *in vitro* αντική δραστηριότητα της αμπρεναβίρης αξιολογήθηκε έναντι τόσο οξέως όσο και χρονίως HIV-1 ΠΙΒ μολυσμένων λεμφοβλαστικών κυτταρικών σειρών (MT-4, CEM-CCRG, H9) και σε λεμφοκύτταρα περιφερικού αίματος. Η 50 % ανασταλτική συγκέντρωση (IC_{50}) της αμπρεναβίρης κυμάνθηκε από 0,012 έως 0,08 μ M σε οξέως μολυσμένα κύτταρα και ήταν 0,41 μ M σε χρονίως μολυσμένα κύτταρα (1 μ M = 0,50 μ g/ml). Η σχέση μεταξύ της *in vitro* αντι-HIV-1 δραστηριότητας της αμπρεναβίρης και της αναστολής του πολλαπλασιασμού του HIV-1 δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί.

Αντοχή

In vivo

α) Ασθενείς που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν ART ή PI

Έχουν αξιολογηθεί διάφορα σχήματα κατά τη διάρκεια των προγραμμάτων ανάπτυξης της αμπρεναβίρης/φοσαμπρεναβίρης με ή χωρίς συγχορήγηση ριτοναβίρης. Η ανάλυση δειγμάτων με ιολογική αποτυχία από αυτά τα σχήματα, καθόρισε τέσσερις κύριες οδούς αντοχής: V32I+I47V, I50V, I54L/M και I84V. Οι επιπρόσθετες μεταλλάξεις που παρατηρήθηκαν, οι οποίες μπορεί να συμβάλλουν στην αντοχή ήταν: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V και I93L.

Όταν ενήλικες ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν ART έλαβαν τις εγκεκριμένες δόσεις φοσαμπρεναβίρης /ριτοναβίρης, όπως και με άλλα σχήματα PI ενισχυμένα με ριτοναβίρη, οι μεταλλάξεις που περιγράφηκαν δεν παρατηρήθηκαν συχνά. Δεκαέξι από 434 ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν ART, οι οποίοι έλαβαν φοσαμπρεναβίρη 700 mg/ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές την ημέρα στην ESS100732 παρουσίασαν ιολογική αποτυχία κατά την Εβδομάδα 48, με 14 γονότυπους στελεχών. Τρία από τα 14 στελέχη είχαν μεταλλάξεις σχετιζόμενες με αντοχή στην πρωτεάση. Μία μετάλλαξη σχετιζόμενη με αντοχή παρατηρήθηκε σε κάθε ένα από τα 3 στελέχη: K20K/R, I54I/L και I93I/L, αντίστοιχα.

Μεταξύ των 81 παιδιατρικών ασθενών που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν PI οι οποίοι έλαβαν φουσαμπρεναβίρη / ριτοναβίρη, 15 ασθενείς πληρούσαν την ορισθείσα στο πρωτόκολλο ιολογική αποτυχία στις 48 εβδομάδες στην APV29005 και έως 108 εβδομάδες στην APV20003. Κύριες ή APV-σχετιζόμενες μεταλλάξεις πρωτεάσης αναδυόμενες κατά τη διάρκεια της θεραπείας, παρατηρήθηκαν σε στελέχη ιού που απομονώθηκε από 2 ασθενείς. Τα προφίλ αντοχής ήταν παρόμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες.

β) Ασθενείς που έχουν λάβει στο παρελθόν PI

Αμπρεναβίρη

Στις μελέτες με ενήλικες ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν PI, PRO30017 (αμπρεναβίρη 600 mg / ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές την ημέρα στην υπομελέτη A και B με 80 και 37 ασθενείς αντίστοιχα), εμφανίστηκαν οι παρακάτω μεταλλάξεις σε ασθενείς με ιολογική αποτυχία: 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 και I93L/M.

Φουσαμπρεναβίρη

Στα πλαίσια μελετών με ενήλικες ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν PI και συγκεκριμένα στη μελέτη APV30003 και την επέκτασή της, APV30005 (φουσαμπρεναβίρη 700 mg / ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές την ημέρα: n=107), εμφανίστηκαν οι παρακάτω μεταλλάξεις σε ασθενείς που παρουσίασαν ιολογική αποτυχία σε διάστημα 96 εβδομάδων: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V και L90M.

Στις παιδιατρικές μελέτες APV20003 και APV29005, 77 ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν PI, έλαβαν σχήματα βασισμένα σε φουσαμπρεναβίρη / ριτοναβίρη και 43 ασθενείς πληρούσαν τα ορισθέντα στη μελέτη κριτήρια ιολογικής αποτυχίας στις 48 εβδομάδες στην APV29005 και έως 108 εβδομάδες στην APV20003. Κύριες ή APV-σχετιζόμενες μεταλλάξεις πρωτεάσης αναδυόμενες κατά τη διάρκεια της θεραπείας, παρατηρήθηκαν σε στελέχη ιού που απομονώθηκε από 1 ασθενή στην APV29005 και από 6 ασθενείς στην APV20003. Τα προφίλ μεταλλάξεων που παρατηρήθηκαν ήταν παρόμοια με αυτά που περιγράφηκαν σε ενήλικες, οι οποίοι είχαν λάβει στο παρελθόν PI και στους οποίους χορηγήθηκε φουσαμπρεναβίρη / ριτοναβίρη.

Αντική δράση σύμφωνα με τη γονοτυπική/φαινοτυπική αντοχή

Γονοτυπικός έλεγχος αντοχής

Τα συστήματα ερμηνείας της γονοτυπικής εκτίμησης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να υπολογιστεί η δραστηριότητα της αμπρεναβίρης / ριτοναβίρης ή της φουσαμπρεναβίρης / ριτοναβίρης σε ασθενείς με απομονωθέντα στελέχη με PI-αντοχή. Ο τρέχων (Ιούλιος 2006) αλγόριθμος ANRS AC-11 για τις φουσαμπρεναβίρη / ριτοναβίρη ορίζει ως αντοχή την παρουσία των μεταλλάξεων V32I+I47A/V, ή I50V, ή τουλάχιστον τέσσερις μεταλλάξεις μεταξύ των L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V και L90M και σχετίζεται με αυξημένη φαινοτυπική αντοχή στη φουσαμπρεναβίρη με ριτοναβίρη καθώς και με μειωμένη πιθανότητα ιολογικής ανταπόκρισης (αντοχή). Τα συμπεράσματα σχετικά με τη σχετικότητα συγκεκριμένων μεταλλάξεων ή προφίλ μετάλλαξης υπόκεινται σε αλλαγές με την προσθήκη νέων δεδομένων και συνιστάται να συμβουλευέστε πάντα τα τρέχοντα συστήματα ερμηνείας κατά την ανάλυση των αποτελεσμάτων των δοκιμασιών αντοχής.

Φαινοτυπικός έλεγχος αντοχής

Κλινικά τεκμηριωμένα συστήματα φαινοτυπικής εκτίμησης μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με τα γονοτυπικά δεδομένα για να υπολογισθεί η δραστηριότητα της αμπρεναβίρης / ριτοναβίρης ή της φουσαμπρεναβίρης / ριτοναβίρης σε ασθενείς με απομονωθέντα στελέχη με PI-αντοχή. Εταιρίες που ασχολούνται με διαγνωστικές δοκιμασίες για την εκτίμηση της αντοχής έχουν

αναπτύξει κλινικά φαινοτυπικά όρια (cut-offs) για τα φάρμακα FPV/RTV, τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων των δοκιμασιών ανοχής.

Κλινική εμπειρία

Η κλινική εμπειρία με τη φουσαμπρεναβίρη ενισχυμένη με ριτοναβίρη βασίζεται κυρίως σε δύο ανοικτές μελέτες, μία σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως αντιρετροϊκή θεραπεία (μελέτη ESS100732) και μία μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς που είχαν λάβει παλαιότερα αντιρετροϊκή θεραπεία (μελέτη APV30003).

Αμφότερες οι μελέτες συνέκριναν την φουσαμπρεναβίρη / ριτοναβίρη με την λοπιναβίρη / ριτοναβίρη.

Ενήλικες ασθενείς που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν αντιρετροϊκή θεραπεία

Σε μία τυχαιοποιημένη ανοικτή μελέτη (ESS100732) σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει ξανά αντιρετροϊκή θεραπεία, η χορήγηση φουσαμπρεναβίρης (700 mg) και ριτοναβίρης σε χαμηλή δόση (100 mg) δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με αβακαβίρη / λαμιβουδίνη (600 mg / 300 mg) με τη μορφή δισκίου σταθερής δόσης χορηγούμενου μία φορά την ημέρα έδειξε συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα στις 48 εβδομάδες σε σχέση με τη λοπιναβίρη / ριτοναβίρη (400 mg / 100 mg) χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα, σε συνδυασμό με αβακαβίρη / λαμιβουδίνη (600 mg / 300 mg μία φορά την ημέρα).

Η αποτελεσματικότητα της φουσαμπρεναβίρης συγχρηγούμενης με ριτοναβίρη και της λοπιναβίρης / ριτοναβίρης ήταν συγκρίσιμη (non-inferiority), βάσει του ποσοστού των ασθενών που πέτυχαν επίπεδα στο πλάσμα HIV-1 RNA < 400 αντίγραφα/ml σε 48 εβδομάδες (πρωτεύον τελικό σημείο). Όσο αφορά την TLOVR (χρόνος που απαιτείται για την απώλεια της ιολογικής ανταπόκρισης) ανάλυσης για τον ΠΤΤ(Ε) πληθυσμό, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν <400 αντίγραφα/ml ήταν 73 % (315 / 434) στην ομάδα της φουσαμπρεναβίρης με ριτοναβίρη έναντι 71 % (317 / 444) των ασθενών που έλαβαν λοπιναβίρη / ριτοναβίρη, με 95 % διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς [-4,84%,7;05%].

Οι εκβάσεις ως προς την αποτελεσματικότητα ανά υποομάδες περιγράφονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 1 Έκβαση ως προς την αποτελεσματικότητα στην Εβδομάδα 48 στην ESS100732 (Ασθενείς που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν ART)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg δις ημερησίως (n= 434)	LPV/RTV 400 mg/100 mg δις ημερησίως (n=444)
Πληθυσμός ITT-E TLOVR ανάλυση	Ποσοστό με HIV-1 RNA < 400 αντίγραφα/ml	
Όλα τα άτομα	72,5 %	71,4%
Αρχική τιμή HIV-1 RNA < 100,000 αντίγραφα/ml	69,5 % (n=197)	69,4% (n=209)
Αρχική τιμή HIV-1 RNA ≥ 100,000 αντίγραφα/ml	75,1% (n=237)	73,2% (n=235)
	Ποσοστό με HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα /ml	
Όλα τα άτομα	66%	65%

Αρχική τιμή HIV-1 RNA < 100,000 αντίγραφα /ml	67% (n=197)	64% (n=209)
Αρχική τιμή HIV-1 RNA ≥ 100,000 αντίγραφα/ml	65% (n=237)	66% (n=235)
	Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή στα κύτταρα CD4 (κύτταρα/μl)	
ITT-E παρατηρούμενη ανάλυση	176 (n=323)	191 (n=336)

Μετά την ολοκλήρωση της περιόδου θεραπείας 48 εβδομάδων, άτομα σε Ευρωπαϊκά και Καναδικά κέντρα τηρούσαν τις προϋποθέσεις για να συμμετάσχουν σε παράταση της μελέτης έως την εβδομάδα 144, διατηρώντας το αρχικό θεραπευτικό σχήμα σύμφωνα με την αρχική τυχαιοποίηση. Μόνο 22% του αρχικού πληθυσμού στη μελέτη KLEAN συμμετείχε στην παράταση της μελέτης.

Οι εκβάσεις ως προς την αποτελεσματικότητα περιγράφονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 2 Έκβαση ως προς την αποτελεσματικότητα στις Εβδομάδες 96 και 144 στην Παράταση της ESS100732 (Ασθενείς που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν ART)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg δισ ημερησίως (n= 105)	LPV/RTV 400 mg/100 mg δισ ημερησίως (n=91)
Πληθυσμός ITT (Ext) TLOVR ανάλυση	Ποσοστό με HIV-1 RNA < 400 αντίγραφα/ml	
Εβδομάδα 96	93%	87%
Εβδομάδα 144	83%	70%
	Ποσοστό με HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα /ml	
Εβδομάδα 96	85%	75%
Εβδομάδα 144	73%	60%
ITT (Ext) Παρατηρούμενη ανάλυση	Μέση Μεταβολή από την αρχική τιμή σε κύτταρα CD4 (κύτταρα/μl)	
Εβδομάδα 96	292 (n=100)	286 (n=84)
Εβδομάδα 144	300 (n=87)	335 (n=66)

Ενήλικες ασθενείς που έχουν λάβει στο παρελθόν αντιρετροϊκή θεραπεία

Σε μία τυχαιοποιημένη ανοικτή μελέτη (APV30003) σε ασθενείς που είχαν λάβει αναστολείς της πρωτεάσης με ιολογική αποτυχία (μικρότερη από ή ίση με δύο PIs) ο συνδυασμός φοσαμπρεναβίρης με ριτοναβίρη (700/ 100 mg δύο φορές ημερησίως ή 1400/ 200 mg άπαξ ημερησίως) δεν επέδειξε μεγαλύτερη ιϊκή καταστολή σε σχέση με τη λοπιναβίρη/ ριτοναβίρη, όπως μετρήθηκε με τον

υπολογισμό της μέσης επιφάνειας κάτω από την καμπύλη μείον τη βασική τιμή (AAUCMB) για το HIV-1 RNA πλάσματος κατά τη διάρκεια των 48 εβδομάδων (το βασικό τελικό σημείο). Τα αποτελέσματα ήταν υπέρ της ομάδας λοπιναβίρη/ ριτοναβίρη όπως περιγράφονται παρακάτω.

Όλοι οι ασθενείς σε αυτήν τη μελέτη εμφάνισαν αποτυχία στη θεραπεία σε ένα προηγούμενο θεραπευτικό σχήμα με έναν αναστολέα πρωτεάσης (οριζόμενη ως HIV-1 RNA πλάσματος το οποίο δεν εμφάνισε λιγότερα από 1000 αντίγραφα/ ml τουλάχιστον μετά από 12 συνεχείς εβδομάδες θεραπείας, ή ως η αρχική καταστολή του HIV-1 RNA το οποίο επανήλθε στα ≥ 1000 αντίγραφα /ml). Πάντως μόνο 65 % των ασθενών ελάμβανε ένα σχήμα με βάση PI στην εισαγωγή της μελέτης.

Ο πληθυσμός που συμμετείχε ήταν κυρίως ασθενείς που είχαν λάβει ξανά μέτρια αντιρετροϊκή θεραπεία. Η μέση διάρκεια σε προηγούμενη έκθεση στους NRTIs ήταν 257 εβδομάδες για τους ασθενείς που ελάμβαναν φουσαμπρεναβίρη μαζί με ριτοναβίρη δύο φορές ημερησίως (79 % είχαν ≥ 3 πριν τους NRTIs) και 210 εβδομάδες για τους ασθενείς που έλαβαν λοπιναβίρη/ ριτοναβίρη (64 % είχαν ≥ 3 πριν τους NRTIs). Η μέση διάρκεια προηγούμενης έκθεσης στους αναστολείς πρωτεάσης ήταν 149 εβδομάδες για τους ασθενείς που ελάμβαναν φουσαμπρεναβίρη μαζί με ριτοναβίρη δύο φορές ημερησίως (49 % έλαβαν ≥ 2 πριν τους PIs) και 130 εβδομάδες για τους ασθενείς που ελάμβαναν λοπιναβίρη/ ριτοναβίρη (40 % έλαβαν ≥ 2 πριν τους PIs).

Οι μέσοι όροι AAUCMBs (\log_{10} c/ml) στον πληθυσμό ITT (E) (Παρατηρούμενη ανάλυση) στις 48 εβδομάδες (αρχικό τελικό σημείο) και άλλες εκβάσεις ως προς την αποτελεσματικότητα ανά υποκατηγορία περιγράφονται στους παρακάτω πίνακες.

Πίνακας 3 Εκβάσεις ως προς την αποτελεσματικότητα στην Εβδομάδα 48 στην APV30003 Πληθυσμός ITT(E) (Ασθενείς που έχουν λάβει στο παρελθόν ART)

	FPV/RTV δις ημερησίως (N=107)	LPV/RTV δις ημερησίως (N=103)
AAUCMB Παρατηρούμενη ανάλυση	Μέση τιμή (n)	Μέση τιμή (n)
Όλοι οι ασθενείς	-1,53 (105)	-1,76 (103)
1000 – 10,000 αντίγραφα/ml	-1,53 (41)	-1,43 (43)
>10,000 – 100,000 αντίγραφα /ml	-1,59 (45)	-1,81 (46)
>100,000 αντίγραφα /ml	-1,38 (19)	-2,61 (14)
FPV/RTV δις ημερησίως vs LPV/RTV δις ημερησίως	AAUCMB Μέση διαφορά (97,5% CI)	
Όλοι οι ασθενείς	0,244 (-0,047, 0,536)	
1000 – 10,000 αντίγραφα /ml	-0,104 (-0,550, 0,342)	
>10,000 – 100,000 αντίγραφα /ml	0,216 (-0,213, 0,664)	
>100,000 αντίγραφα /ml	1,232 (0,512, 1,952)	
AAUCMB Παρατηρούμενη ανάλυση	Μέση τιμή (n)	Μέση τιμή (n)
Όλοι οι ασθενείς	-1,53 (105)	-1,76 (103)

Αριθμός 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 σε OBT ¹ 0	-1,42 (8)	-1,91 (4)
1	-1,30 (35)	-1,59 (23)
≥ 2	-1,68 (62)	-1,80 (76)
Όλοι οι ασθενείς, RD=F Ανάλυση ²	n (%)	n(%)
Άτομα (%) με HIV-1 RNA στο πλάσμα <50 αντίγραφα/ml	49 (46%)	52 (50%)
Άτομα (%) με HIV-1 RNA στο πλάσμα <400 αντίγραφα /ml	62 (58%)	63 (61%)
Άτομα με >1 log ₁₀ μεταβολή από την αρχική τιμή του HIV-1 RNA στο πλάσμα	62 (58%)	71 (69%)
Μεταβολή από την αρχική τιμή στα κύτταρα CD4 (κύτταρα/μl)	Μέση τιμή (n)	Μέση τιμή (n)
Όλοι οι ασθενείς	81 (79)	91 (85)

Κλειδί: ¹GSS σε OBT: Βαθμός γονοτυπικής ευαισθησίας σε βελτιστοποιημένο υπόβαθρο. Το GSS παρήχθη χρησιμοποιώντας τις κατευθυντήριες οδηγίες του ANRS 2007. ²RD=F: Επανεμφάνιση ή διακοπή ίσον αποτυχημένη ανάλυση που είναι ισοδύναμη με TLOVR. FPV/RTV δις ημερησίως – Φοσαμπρεναβίρη με ριτοναβίρη δις ημερησίως, LPV/RTV δις ημερησίως – Λοπιναβίρη / ριτοναβίρη δις ημερησίως

Πίνακας 4. AAUCMB στην Εβδομάδα 48 ανά βαθμό γονοτυπικής ευαισθησίας σε OBT και αρχική τιμή αντοχής σε FPV/RTV

Βαθμός γονοτυπικής ευαισθησίας σε OBT	Εβδομάδα 48 AAUCMB (n)		
	Όλα τα άτομα	Ευαίσθητο σε FPV/R TV < 4 μεταλλάξεις από την βαθμολογία	Αντοχή σε FPV/RTV ≥ 4 μεταλλάξεις από την βαθμολογία
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)
Όλοι οι ασθενείς	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)

Όπως φαίνεται στον παραπάνω πίνακα υπήρχαν μόνο 16 ασθενείς που είχαν αρχικά τον ιό με αντοχή στο FPV/RTV σύμφωνα με τη βαθμολογία ANRS. Δεδομένα από αυτό τον μικρό αριθμό που αναλύθηκαν περαιτέρω ανά υποκατηγορίες GSS χρειάζεται να ερμηνευτούν με προσοχή.

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ώστε να προτείνεται η χρήση φουσαμπρεναβίρης με ριτοναβίρη σε ασθενείς με προηγούμενη βαρεία θεραπεία.

Παιδιά και έφηβοι ασθενείς ηλικίας άνω των 6 ετών

Τα δισκία και το πόσιμο εναιώρημα φουσαμπρεναβίρης με ριτοναβίρη σε συνδυασμό με NRTIs έχουν αξιολογηθεί σε παιδιά και έφηβους ασθενείς που δεν είχαν λάβει και που είχαν λάβει στο παρελθόν αναστολέα πρωτεάσης. Το όφελος σε αυτή την ηλικιακή ομάδα παρήχθη κυρίως από την μελέτη APV29005, μια ανοικτή μελέτη διάρκειας 48 εβδομάδων και αξιολογεί το προφίλ φαρμακοκινητικής, την ασφάλεια και την αντικτική δραστηριότητα της φουσαμπρεναβίρης με ριτοναβίρη χορηγούμενης δις ημερησίως σε ασθενείς ηλικίας 2 έως 18 ετών με αναστολέα πρωτεάσης HIV 1 που έχουν λάβει και που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν θεραπεία με αναστολέα πρωτεάσης. Τα αποτελέσματα έως τις 48 εβδομάδες θεραπείας παρέχονται παρακάτω.

Στην APV29005 συμμετείχαν 30 ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών (η πλειονότητα των οποίων έλαβαν θεραπεία με φουσαμπρεναβίρη / ριτοναβίρη 18/3 mg/kg δις ημερησίως ή το σχήμα δισκίων για ενήλικες) και 40 ασθενείς ηλικίας 12 έως 18 ετών (η πλειονότητα των οποίων έλαβαν θεραπεία με το σχήμα δισκίων ενηλίκων).

Πίνακας 5. Αρχικά χαρακτηριστικά και αποτελεσματικότητα την Εβδομάδα 48 σε APV29005 ITT(E) Πληθυσμό

	Ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 N=30	Ασθενείς ηλικίας 12 έως 18 N=40
Αρχικά χαρακτηριστικά		
Κατάσταση ART/PI, n (%)		
Ασθενείς που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν ART	2 (7)	14 (35)
Ασθενείς που έχουν λάβει στο παρελθόν ART, ασθενείς που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν PI	8 (27)	12 (30)
Ασθενείς που έχουν λάβει στο παρελθόν PI	20 (67)	14 (35)
Μέση διάρκεια πριν την έκθεση σε ART, εβδομάδες		
NRTI	386	409
PI	253	209
Μέση τιμή πλάσματος HIV-1 RNA log10 αντίγραφα/mL	4,6 (n=29)	4,7
>100.000 αντίγραφα/ml, n (%)	9 (31)	13 (33)
Μέση τιμή CD4 κύτταρα/μl	470	250
Αριθμός CD4 < 350 κύτταρα/μl, n (%)	10 (33)	27 (68)
Αποτελεσματικότητα		
Ασθενείς με πλάσμα HIV-1 RNA <400 αντίγραφα /ml, ανάλυση snapshot	16 (53%)	25 (63%)
Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή σε κύτταρα CD4 (κύτταρα /μl), παρατηρούμενη ανάλυση	210 (n=21)	140 (n=35)

Αυτά τα δεδομένα ενισχύθηκαν περαιτέρω από την υποστηρικτική μελέτη APV20003, ωστόσο χρησιμοποιήθηκε διαφορετικό δοσολογικό σχήμα από αυτό της μελέτης APV29005.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η φουσαμπρεναβίρη υδρολύεται ταχύτατα και σχεδόν ολοκληρωτικά σε αμπρεναβίρη και ανόργανο φώσφορο πριν να φτάσει στην συστηματική κυκλοφορία. Η μετατροπή της φουσαμπρεναβίρης σε αμπρεναβίρη φαίνεται να λαμβάνει χώρα καταρχήν στο εντερικό επιθήλιο.

Έχουν αξιολογηθεί οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της αμπρεναβίρης μετά τη συγχορήγηση του Telzir με ριτοναβίρη σε υγιή ενήλικα άτομα και σε ασθενείς μολυσμένους από τον HIV-1 και δεν παρατηρήθηκαν ουσιαστικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων.

Και οι δύο μορφές του Telzir, ως δισκίο και ως εναιώρημα από του στόματος, χορηγούμενα σε κατάσταση νηστείας, επιτυγχάνουν ισοδύναμες τιμές AUC_{∞} αμπρεναβίρης στο πλάσμα και το Telzir με τη μορφή εναιωρήματος από του στόματος επιτυγχάνει 14 % υψηλότερη C_{max} αμπρεναβίρης στο πλάσμα σε σχέση με τα από του στόματος δισκία.

Απορρόφηση

Μετά την εφάπαξ χορήγηση φουσαμπρεναβίρης, οι υψηλότερες συγκεντρώσεις πλάσματος της αμπρεναβίρης παρατηρούνται περίπου 2 ώρες μετά τη χορήγηση. Γενικά, οι τιμές της AUC για τη φουσαμπρεναβίρη είναι μικρότερες του 1 % από αυτές που παρατηρούνται για την αμπρεναβίρη. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της φουσαμπρεναβίρης στους ανθρώπους δεν έχει καθιερωθεί.

Μετά την από του στόματος χορήγηση πολλαπλών ισοδύναμων δόσεων φουσαμπρεναβίρης και αμπρεναβίρης, παρατηρήθηκαν συγκρίσιμες τιμές της AUC για την αμπρεναβίρη. Ωστόσο, οι τιμές της C_{max} ήταν κατά 30 % χαμηλότερες και οι τιμές της C_{min} κατά 28 % υψηλότερες με την φουσαμπρεναβίρη.

Η συγχορήγηση ριτοναβίρης με φουσαμπρεναβίρη αυξάνει την AUC της αμπρεναβίρης στο πλάσμα κατά 2 φορές περίπου και την $C_{\tau,ss}$ στο πλάσμα κατά 4- έως 6-φορές, συγκριτικά με τις τιμές που επιτυγχάνονται όταν χορηγείται μόνο φουσαμπρεναβίρη.

Μετά την από του στόματος χορήγηση πολλαπλών δόσεων φουσαμπρεναβίρης 700 mg μαζί με 100 mg ριτοναβίρης δύο φορές ημερησίως, η αμπρεναβίρη απορροφήθηκε ταχύτατα με μία γεωμετρική μέση (95 % CI) μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος σταθερής κατάστασης της αμπρεναβίρης, (C_{max}) της τάξης των 6,08 (5,38-6,86) $\mu\text{g/ml}$ η οποία συμβαίνει περίπου 1,5 (0,75-5,0) ώρες μετά τη δόσολογία (t_{max}). Η μέση χαμηλότερη τιμή συγκέντρωσης πλάσματος σταθερής κατάστασης της αμπρεναβίρης (C_{min}) ήταν 2,12 (1,77-2,54) $\mu\text{g/ml}$ και η $AUC_{0-\tau}$ ήταν 39,6 (34,5-45,3) $\text{h} \cdot \mu\text{g/m}$.

Η χορήγηση φουσαμπρεναβίρης με τη μορφή δισκίου σε ασθενείς που είχαν γευματήσει (προτυποποιημένο γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά: 967 kcal, 67 γραμμάρια λίπος, 33 γραμμάρια πρωτεΐνες, 58 γραμμάρια υδατάνθρακες) δεν άλλαξε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της φουσαμπρεναβίρης στο πλάσμα (C_{max} , t_{max} ή $AUC_{0-\infty}$) σε σύγκριση με την χορήγηση του ίδιου σκευάσματος σε κατάσταση νηστείας. Τα δισκία Telzir μπορούν να λαμβάνονται ανεξάρτητα της λήψης τροφής.

Η συγχορήγηση της αμπρεναβίρης με χυμό γκρέϊπφρουτ, δε συνδέεται με κλινικά σημαντικές αλλαγές στη φαρμακοκινητική της αμπρεναβίρης πλάσματος.

Κατανομή

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής της αμπρεναβίρης μετά από χορήγηση Telzir είναι περίπου 430 λίτρα (6 l/kg-υποθέτοντας ότι το σωματικό βάρος είναι 70 kg), υποδεικνύοντας μεγάλο όγκο κατανομής με διεξόδυση της αμπρεναβίρης ελεύθερα μέσα στους ιστούς, πέρα από τη συστηματική κυκλοφορία. Η τιμή αυτή μειώνεται κατά 40 % περίπου όταν το Telzir συγχορηγείται με ριτοναβίρη, το πιθανότερο λόγω αύξησης της βιοδιαθεσιμότητας της αμπρεναβίρης.

Σε *in vitro* μελέτες η πρωτεϊνική σύνδεση της αμπρεναβίρης είναι περίπου 90 %. Συνδέεται με το άλφα-1- οξύ της γλυκοπρωτεΐνης (AAG) και με τη λευκωματίνη, αλλά έχει υψηλότερη συγγένεια με την AAG. Απεδείχθη ότι οι συγκεντρώσεις της AAG μειώνονται κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας. Αυτή η αλλαγή θα μειώσει τη συνολική συγκέντρωση της δραστικής ουσίας στο πλάσμα, εν τούτοις το ποσό της αδέσμευτης αμπρεναβίρης, η οποία είναι το δραστικό μέρος, μάλλον δεν θα αλλάξει.

Η είσοδος της αμπρεναβίρης στο CSF είναι αμελητέα στους ανθρώπους. Η αμπρεναβίρη φαίνεται να εισέρχεται στο σπέρμα, αν και οι συγκεντρώσεις στο σπέρμα είναι μικρότερες από τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα.

Βιομετασχηματισμός

Η φουσαμπρεναβίρη υδρολύεται άμεσα και σχεδόν πλήρως σε αμπρεναβίρη και ανόργανο φωσφορικό άλας καθώς απορροφάται διαμέσου του εντερικού επιθήλιου μετά από χορήγηση από το στόμα. Η αμπρεναβίρη πρωταρχικά μεταβολίζεται από το ήπαρ, με λιγότερο από 1 % να απεκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα. Η κύρια οδός μεταβολισμού είναι μέσω του ενζύμου CYP3A4 του κυτοχρώματος P450. Ο μεταβολισμός της αμπρεναβίρης αναστέλλεται από τη ριτοναβίρη, μέσω αναστολής του CYP3A4, με αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις αμπρεναβίρης στο πλάσμα. Επιπλέον η αμπρεναβίρη είναι επίσης αναστολέας του ενζύμου CYP3A4, αν και σε μικρότερο βαθμό από τη ριτοναβίρη. Γι' αυτό φάρμακα που επάγουν, αναστέλλουν ή είναι υποστρώματα του CYP3A4, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με το Telzir με ριτοναβίρη (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

Αποβολή

Μετά από χορήγηση του Telzir, ο χρόνος ημίσειας ζωής της αμπρεναβίρης είναι 7,7 ώρες. Όταν το Telzir συγχρηγείται με ριτοναβίρη, ο χρόνος ημίσειας ζωής της αμπρεναβίρης αυξάνεται σε 15 - 23 ώρες. Η κύρια οδός αποβολής της αμπρεναβίρης γίνεται μέσω ηπατικού μεταβολισμού, με λιγότερο από 1 % να απεκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα και μη ανιχνεύσιμη αμπρεναβίρη στα κόπρανα. Οι μεταβολίτες αποτελούν περίπου το 14 % της χορηγηθείσας δόσης της αμπρεναβίρης στα ούρα και περίπου το 75 % στα κόπρανα.

Ειδικόι πληθυσμοί

Παιδιά

Σε μια κλινική μελέτη σχετικά με τη φαρμακοκινητική της φουσαμπρεναβίρης σε παιδιατρικούς ασθενείς, οκτώ ασθενείς ηλικίας 12 έως 18 ετών έλαβαν την τυπική δόση φουσαμπρεναβίρης για ενηλίκους σε δισκία των 700 mg δις ημερησίως (με ριτοναβίρη 100 mg δις ημερησίως). Σε σύγκριση με τον ιστορικό πληθυσμό ενηλίκων που έλαβε φουσαμπρεναβίρη / ριτοναβίρη 700 / 100 mg δις ημερησίως, οι ασθενείς ηλικίας 12 με 18 ετών είχαν κατά 20% χαμηλότερες τιμές AUC(0-24), 23 % χαμηλότερες τιμές C_{max} και 20% χαμηλότερες τιμές C_{min} της APV στο πλάσμα. Τα παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών (n=9) που έλαβαν φουσαμπρεναβίρη / ριτοναβίρη 18/3 mg/kg δις ημερησίως είχαν κατά 26% υψηλότερες τιμές AUC(0-24) και παρόμοιες τιμές C_{max} και C_{min} σε σύγκριση με τον ιστορικό πληθυσμό ενηλίκων που έλαβε φουσαμπρεναβίρη / ριτοναβίρη 700 / 100 mg δις ημερησίως.

Η APV20002 είναι μια ανοικτή μελέτη, φάσης II, διάρκειας 48 εβδομάδων σχεδιασμένη να αξιολογήσει τη φαρμακοκινητική, την ασφάλεια, την ανοχή και την αντικτική δραστηριότητα της φουσαμπρεναβίρης χωρίς και με ριτοναβίρη σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 4 εβδομάδων έως < 2 ετών. Σε σύγκριση με τον ιστορικό πληθυσμό ενηλίκων που έλαβαν φουσαμπρεναβίρη με ριτοναβίρη 700 mg / 100 mg δις ημερησίως, σε μια υποομάδα πέντε παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 6 έως < 24 μηνών που έλαβαν φουσαμπρεναβίρη / ριτοναβίρη 45/7 mg/kg δις ημερησίως καταδείχτηκε ότι παρά την πενταπλάσια περίπου αύξηση των δόσεων φουσαμπρεναβίρης και ριτοναβίρης σε βάση mg/kg, η AUC(0-τ) της αμπρεναβίρης στο πλάσμα ήταν κατά 48% περίπου χαμηλότερη, η C_{max} κατά 26 % χαμηλότερη και η C_t κατά 29% χαμηλότερη στους παιδιατρικούς ασθενείς. Δεν μπορούν να γίνουν δοσολογικές

συστάσεις για τα πολύ μικρά παιδιά (ηλικίας < 2 ετών) και το Telzir με ριτοναβίρη δεν συνιστάται για τον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική της φουσαμπρεναβίρης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς άνω των 65 ετών.

Νεφρική ανεπάρκεια

Δεν έχουν γίνει ειδικές μελέτες σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Λιγότερο από 1 % της θεραπευτικής δόσης της αμπρεναβίρης απεκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα. Η νεφρική απέκκριση της ριτοναβίρης είναι επίσης αμελητέα, επομένως η επίπτωση της νεφρικής ανεπάρκειας στην αποβολή της αμπρεναβίρης και της ριτοναβίρης θα πρέπει να είναι ελάχιστη.

Ηπατική ανεπάρκεια

Στον άνθρωπο η φουσαμπρεναβίρη μετατρέπεται σε αμπρεναβίρη. Η κύρια οδός αποβολής της αμπρεναβίρης και της ριτοναβίρης είναι μέσω ηπατικού μεταβολισμού.

Η φαρμακοκινητική της αμπρεναβίρης στο πλάσμα αξιολογήθηκε σε μία μελέτη επαναλαμβανόμενης δόσης 14 ημερών σε ενήλικα άτομα με HIV-1 λοίμωξη με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια που έλαβαν φουσαμπρεναβίρη με ριτοναβίρη σε σύγκριση με αναλογικό πληθυσμό ελέγχου με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Σε άτομα με ήπια ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία κατά Child-Pugh 5-6), το δοσολογικό σχήμα της φουσαμπρεναβίρης 700 mg δύο φορές την ημέρα με τη μειωμένη δοσολογική συχνότητα της ριτοναβίρης 100 mg μία φορά την ημέρα, έδωσε ελαφρά υψηλότερη C_{max} αμπρεναβίρης στο πλάσμα (17 %), ελαφρά υψηλότερη AUC(0-12) αμπρεναβίρης στο πλάσμα (22 %), παρόμοιες συνολικές τιμές C12 αμπρεναβίρης στο πλάσμα και περίπου 117 % υψηλότερες τιμές C12 αδέσμευτης αμπρεναβίρης στο πλάσμα συγκριτικά με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία που έλαβαν το σύνηθες σχήμα φουσαμπρεναβίρη / ριτοναβίρη 700 mg / 100 mg δύο φορές την ημέρα.

Σε άτομα με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία κατά Child-Pugh 7-9), η μειωμένη δόση φουσαμπρεναβίρης 450 mg δύο φορές την ημέρα με μειωμένη συχνότητα ριτοναβίρης 100 mg μία φορά την ημέρα προβλέπεται να δώσει παρόμοια C_{max} και AUC(0-12) αμπρεναβίρης στο πλάσμα, αλλά περίπου 35 % χαμηλότερες συνολικές τιμές C12 αμπρεναβίρης στο πλάσμα και περίπου 88 % υψηλότερες τιμές C12 αδέσμευτης αμπρεναβίρης στο πλάσμα από ότι επιτεύχθηκε σε άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία που έλαβαν το σύνηθες σχήμα φουσαμπρεναβίρη με ριτοναβίρη 700 mg / 100 mg δύο φορές την ημέρα. Οι προβλεπόμενες εκθέσεις βασίζονται σε προβολή των δεδομένων που παρατηρήθηκαν μετά τη χορήγηση φουσαμπρεναβίρης 300 mg δύο φορές την ημέρα με ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια.

Σε άτομα με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία κατά Child-Pugh: 10-15): η μειωμένη δόση φουσαμπρεναβίρης 300 mg δύο φορές την ημέρα με μειωμένη δοσολογική συχνότητα ριτοναβίρης 100 mg μία φορά την ημέρα, έδωσαν 19% χαμηλότερη C_{max} αμπρεναβίρης στο πλάσμα, 23% χαμηλότερη AUC (0-12) και 38% χαμηλότερες τιμές C12, αλλά παρόμοιες τιμές C12 μη δεσμευμένης αμπρεναβίρης στο πλάσμα, από ότι αυτές που επιτεύχθηκαν σε άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία που έλαβαν κανονικό δοσολογικό σχήμα φουσαμπρεναβίρης και ριτοναβίρης 700 mg / 100 mg δύο φορές την ημέρα. Παρά την μείωση της δοσολογικής συχνότητας της ριτοναβίρης, τα άτομα με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια είχαν 64% υψηλότερη C_{max} ριτοναβίρης, 40% υψηλότερη AUC(0-24) ριτοναβίρης και 38% υψηλότερη C12 ριτοναβίρης από ότι επιτεύχθηκε σε άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία που έλαβαν κανονικό δοσολογικό σχήμα φουσαμπρεναβίρης και ριτοναβίρης 700 mg / 100 mg δύο φορές την ημέρα.

Η φουσαμπρεναβίρη με τη ριτοναβίρη ήταν γενικά καλά ανεκτές σε άτομα με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια και τα σχήματα αυτά είχαν παρόμοιο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών και

κλινικών εργαστηριακών, όπως σε προηγούμενες μελέτες σε άτομα με HIV-1 λοίμωξη με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Κύσηση

Η φαρμακοκινητική της αμπρεναβίρης (APV) μελετήθηκε σε έγκυες γυναίκες που έλαβαν FPV/RTV 700/100 mg δύο φορές την ημέρα κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου (n=6) ή τρίτου τριμήνου (n=9) και μετά τον τοκετό. Η έκθεση στην APV ήταν 25-35% χαμηλότερη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η μέση γεωμετρική τιμή για την APV (95% CI) και η C_{tau} ήταν 1,31 (0,97, 1,77), 1,34 (0,95, 1,89) και 2,03 (1,46, 2,83) μg/mL για το δεύτερο τρίμηνο, τρίτο τρίμηνο και μετά τον τοκετό αντίστοιχα, και εντός του εύρους των τιμών σε μη εγκύους ασθενείς σε ίδια σχήματα που περιέχουν FPV/RTV.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η τοξικότητα ήταν παρόμοια με αυτή της αμπρεναβίρης και συνέβη σε επίπεδα έκθεσης της αμπρεναβίρης στο πλάσμα κάτω από τα επίπεδα έκθεσης στους ανθρώπους μετά τη θεραπεία με φοσαμπρεναβίρη σε συνδυασμό με ριτοναβίρη στη συνιστώμενη δόση.

Σε επαναλαμβανόμενες μελέτες τοξικότητας σε ενήλικες σκύλους και γάτες, η φοσαμπρεναβίρη εμφάνισε ενδείξεις γαστρεντερικών διαταραχών (σιελόρροια, έμετο και μαλακά έως υδαρή κόπρανα) και ηπατικές μεταβολές (αυξημένο βάρος ήπατος, αυξημένη δραστηριότητα ηπατικών ενζύμων ορού και μικροσκοπικές αλλαγές, συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής νέκρωσης). Η τοξικότητα δεν επιδεινώθηκε, σε σύγκριση με αυτή των ενήλικων ζώων, όταν χορηγήθηκε θεραπεία σε νεαρά ζώα, αλλά τα δεδομένα υποδεικνύουν εντονότερη ανταπόκριση στη δόση.

Σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας της φοσαμπρεναβίρης σε αρουραίους, η γονιμότητα στα αρσενικά δεν επηρεάστηκε. Με την υψηλή δόση στα θηλυκά παρατηρήθηκε μείωση του βάρους της κυοφορούσας μήτρας, (0 έως 16%) πιθανώς λόγω της μείωσης του αριθμού των ωχρών σωματίων των ωοθηκών και των εμφτυεμάτων. Στους κυοφορούντες αρουραίους και κουνέλια δεν υπήρξε σημαντική επίδραση στην εμβryo-εμβρυϊκή ανάπτυξη. Ωστόσο, ο αριθμός των αποβολών αυξήθηκε. Στα κουνέλια, η συστηματική έκθεση σε υψηλές δόσεις ήταν μόνο 0,3 φορές της ανθρώπινης έκθεσης στη μέγιστη κλινική δόση και επομένως η ανάπτυξη τοξικότητας της φοσαμπρεναβίρης δεν έχει πλήρως καθοριστεί. Σε αρουραίους που εκτέθηκαν πριν και μετά τη γέννηση σε φοσαμπρεναβίρη, τα νεογνά εμφάνισαν επηρεασμένη φυσική και λειτουργική ανάπτυξη και ελαττωμένη κατά μήκος αύξηση. Η επιβίωση των νεογνών ήταν ελαττωμένη. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε ελαττωμένος αριθμός σημείων εμφύτευσης ανά λίτρο και παράταση της κυοφορίας όταν τα νεογνά ζευγάρωσαν μετά την ωρίμανσή τους.

Η φοσαμπρεναβίρη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος ή γονοτοξική σε μεγάλο αριθμό *in vivo* και *in vitro* μελετών. Σε μακροχρόνιες μελέτες καρκινογένεσης με τη φοσαμπρεναβίρη σε ποντίκια και αρουραίους, παρατηρήθηκαν αύξηση των ηπατοκυτταρικών αδενωμάτων και καρκινωμάτων στα ποντίκια σε επίπεδα έκθεσης ισοδύναμα με 0,1 έως 0,3 φορές αυτών που παρατηρούνται σε ανθρώπους, όταν χορηγούνται 700 mg φοσαμπρεναβίρης συν 100 mg ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα και αύξηση των ηπατοκυτταρικών αδενωμάτων και των θυλακιοδών αδενωμάτων του θυρεοειδούς στους αρουραίους, σε επίπεδα έκθεσης ισοδύναμα με 0,3 έως 0,6 φορές αυτών που παρατηρούνται σε ανθρώπους, όταν χορηγούνται 700 mg φοσαμπρεναβίρης συν 100 mg ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα. Η σημασία αυτών των ηπατοκυτταρικών ευρημάτων στα τρωκτικά για τους ανθρώπους είναι αβέβαια, ωστόσο δεν υπάρχει οποιαδήποτε ένδειξη από τις κλινικές δοκιμές ή από τη χρήση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου που να υποδεικνύει ότι αυτά τα ευρήματα είναι κλινικά σημαντικά. Μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης με φοσαμπρεναβίρη σε αρουραίους έδωσαν αποτελέσματα συμβατά με επαγωγή ηπατικών ενζύμων, η οποία προδιαθέτει τους αρουραίους σε νεοπλασίες του θυρεοειδούς. Η καρκινογόνος δράση στο θυρεοειδή, εκτιμάται ότι είναι ειδική για το είδος. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη. Σε αρουραίους υπήρξε μόνο μία αύξηση στην υπερπλασία του διάμεσου ιστού στους άρρενες σε επίπεδα έκθεσης ισοδύναμα με 0,5 φορές των επιπέδων που παρατηρούνται στους ανθρώπους και μία αύξηση στα ενδομήτρια αδενοκαρκινώματα στους θηλυκούς σε επίπεδα έκθεσης ισοδύναμα με 1,1 φορές των επιπέδων που

παρατηρούνται στους ανθρώπους. Η συχνότητα των ενδομήτριων ευρημάτων ήταν ελαφρώς αυξημένη έναντι της ομάδας ελέγχου, αλλά εντός των αποδεκτών ορίων για τους θηλυκούς αρουραίους. Η σημασία των ενδομητρίων αδενοκαρκινωμάτων για τους ανθρώπους δεν έχει εξακριβωθεί; ωστόσο δεν υπάρχει οποιαδήποτε ένδειξη από κλινικές δοκιμές ή από τη χρήση μετά την κυκλοφορία που να υποδεικνύει ότι αυτά τα ευρήματα είναι κλινικά σημαντικά.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου:

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Ποβιδόνη K30
Στεατικό μαγνήσιο
Ανυδρο κολλοειδές οξειδίου πυριτίου

Επικάλυψη του δισκίου:

Υπρομελόζη
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Γλυκερόλη τριοξεική
Οξείδιο σιδήρου κόκκινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλες από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο (HDPE) με κλείσιμο ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο που περιέχουν 60 δισκία.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 12 Ιουλίου 2004

Ημερομηνία ανανέωσης της άδειας: 15 Μαΐου 2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Telzir 50 mg/ml πόσιμο εναιώρημα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml του πόσιμου εναιωρήματος περιέχει 50 mg φοσαμπρεναβίρη ως φοσαμπρεναβίρη calcium (ισοδύναμα περίπου με 43 mg αμπρεναβίρης).

Έκδοχα:

Παραϋδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας (E218) 1.5 mg/ml

Παραϋδροξυβενζοϊκός προπυλεστέρας (E216) 0.2 mg/ml

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο εναιώρημα.

Το εναιώρημα έχει χρώμα λευκό έως υπόλευκο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Telzir σε συνδυασμό με χαμηλή δόση ριτοναβίρης ενδείκνυται για τη θεραπεία των ενηλίκων, των εφήβων και των παιδιών ηλικίας 6 ετών και άνω με λοίμωξη από τον Ιό της Ανοσοανεπάρκειας του Ανθρώπου Τύπου 1 (HIV-1) για χρήση σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα.

Σε ενήλικες που έχουν προηγουμένως μέτρια έκθεση σε αντιρετροϊκή θεραπεία το Telzir σε συνδυασμό με χαμηλή δόση ριτοναβίρης δεν έχει αποδειχθεί τόσο αποτελεσματικό όσο η λοπιναβίρη/ριτοναβίρη. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί συγκριτικές μελέτες σε παιδιά ή εφήβους.

Σε ασθενείς που ήδη έχουν προηγουμένως μεγάλη έκθεση σε αντιρετροϊκή θεραπεία, η χρήση του Telzir σε συνδυασμό με χαμηλή δόση ριτοναβίρης δεν έχει μελετηθεί επαρκώς.

Σε ασθενείς που έχουν ξαναπάρει αναστολέα πρωτεάσης (PI) η επιλογή του Telzir θα πρέπει να βασίζεται σε ατομικό έλεγχο ανθεκτικότητας στον ιο και σε ιστορικό θεραπείας (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Telzir πρέπει να χορηγείται μόνο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης σαν φαρμακοκινητικό ενισχυτή της αμπρεναβίρης και σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα. Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριτοναβίρης πρέπει επομένως να λαμβάνεται υπόψη πριν την έναρξη θεραπείας με το Telzir.
--

Η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται από έμπειρους ιατρούς στην αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης.

Η φοσαμπρεναβίρη είναι ένα προφάρμακο της αμπρεναβίρης και δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα που περιέχουν αμπρεναβίρη.

Η σημασία της συμμόρφωσης στη συνιστώμενη δοσολογία πρέπει να υπογραμμίζεται σε όλους τους ασθενείς.

Συνιστάται προσοχή όταν γίνεται υπέρβαση της συνιστώμενης δόσης φουσαμπρεναβίρης με ριτοναβίρη που περιγράφεται αναλυτικά παρακάτω (βλέπε παράγραφο 4.4).

Το Telzir εναιώρημα χορηγείται από του στόματος.

Ανακινήστε την φιάλη δυνατά για 20 δευτερόλεπτα πριν τη χορήγηση της πρώτης δόσης και για 5 δευτερόλεπτα πριν κάθε επόμενη δόση.

Το Telzir διατίθεται επίσης και ως επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 700 mg.

Ενήλικοι

Σε ενήλικες, το πόσιμο εναιώρημα **πρέπει** να λαμβάνεται **χωρίς** φαγητό και με άδειο στομάχι.

Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στον παρακάτω πίνακα για δοσολογικές συστάσεις σε ενήλικες.

Παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας από 6 ετών)

Σε παιδιατρικούς ασθενείς, το πόσιμο εναιώρημα **πρέπει** να λαμβάνεται **με** φαγητό ώστε να γίνει πιο ευχάριστη η γεύση και να διευκολυνθεί η συμμόρφωση (βλέπε παράγραφο 5.2).

Το Telzir πόσιμο εναιώρημα αποτελεί τη συνιστώμενη επιλογή για τη χορήγηση των πλέον ακριβών δόσεων σε παιδιά βάσει του σωματικού τους βάρους.

Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στον παρακάτω πίνακα για δοσολογικές συστάσεις σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Δεν μπορούν να δοθούν δοσολογικές συστάσεις για παιδιά βάρους μικρότερου των 25 kg.

Παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών

Το Telzir με ριτοναβίρη δεν συνιστάται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών εξαιτίας ανεπαρκών δεδομένων σχετικά με τη φαρμακοκινητική, την ασφάλεια και την αντική ανταπόκριση (βλέπε παράγραφο 5.2).

Δοσολογικές συστάσεις για Telzir με ριτοναβίρη

Ηλικία	Βάρος σώματος	Δόση Telzir (ΔΙΣ ΗΜΕΡΗΣΙΩΣ)	Δόση ριτοναβίρης (ΔΙΣ ΗΜΕΡΗΣΙΩΣ)
Ενήλικοι (≥18 ετών)		Δισκίο ή Πόσιμο εναιώρημα 700 mg (1 δισκίο ή 14 ml εναιωρήματος) Το πόσιμο εναιώρημα πρέπει να λαμβάνεται χωρίς φαγητό	Καψάκιο ή Διάλυμα 100 mg
6-17 ετών	≥39 kg	Δισκίο ή Πόσιμο εναιώρημα 700 mg (1 δισκίο ή 14 ml εναιωρήματος)	Καψάκιο ή Διάλυμα 100 mg

		Το πόσιμο εναιώρημα πρέπει να λαμβάνεται με φαγητό	
	33-38 kg	Πόσιμο εναιώρημα 18 mg/kg (0.36 ml/kg); μέγιστη 700 mg ή 14 ml Το πόσιμο εναιώρημα πρέπει να λαμβάνεται με φαγητό	Καψάκιο ή Διάλυμα 100 mg
	25-32 kg	Πόσιμο εναιώρημα 18 mg/kg (0.36 ml/kg) Το πόσιμο εναιώρημα πρέπει να λαμβάνεται με φαγητό	Διάλυμα 3 mg/kg
	<25 kg	Δεν υπάρχουν δοσολογικές συστάσεις	
<6 ετών		Δεν συνιστάται	

Ηλικιωμένοι (άνω των 65 ετών)

Η φαρμακοκινητική, της φουσαμπρεναβίρης δεν έχει μελετηθεί σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών. (βλέπε παράγραφο 5.2). Επομένως, δεν μπορούν να γίνουν δοσολογικές συστάσεις για αυτό τον πληθυσμό ασθενών.

Νεφρική ανεπάρκεια

Δεν θεωρείται απαραίτητη, η ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηπατική ανεπάρκεια

Σε ενήλικες με ήπια ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία κατά Child-Pugh: 5-6) η συνιστώμενη δόση είναι 700 mg φουσαμπρεναβίρης δύο φορές την ημέρα με 100 mg ριτοναβίρης **μία φορά** την ημέρα.

Σε ενήλικες με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία κατά Child-Pugh: 7-9) η συνιστώμενη δόση είναι 450 mg φουσαμπρεναβίρης (δηλ. 9 ml Telzir πόσιμο εναιώρημα) δύο φορές την ημέρα με 100 mg ριτοναβίρης **μία φορά** την ημέρα. Αυτή η προσαρμοσμένη δόση δεν έχει αξιολογηθεί σε κλινική μελέτη και έχει προέλθει από κατά προσέγγιση υπολογισμούς (βλέπε παράγραφο 5.2).

Σε ενήλικες με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία κατά Child-Pugh: 10-15): η φουσαμπρεναβίρη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και σε μειωμένη δόση 300 mg φουσαμπρεναβίρης δύο φορές την ημέρα με 100 mg ριτοναβίρης **μία φορά** την ημέρα.

Συνολικά, ακόμα και με αυτές τις ρυθμίσεις της δοσολογίας, σε ενήλικες με ηπατική ανεπάρκεια, ορισμένοι ασθενείς μπορεί να έχουν υψηλότερες ή χαμηλότερες από τις αναμενόμενες συγκεντρώσεις αμπρεναβίρης και/ή ριτοναβίρης στο πλάσμα, συγκριτικά με ασθενείς που έχουν φυσιολογική ηπατική λειτουργία λόγω αυξημένης μεταβλητότητας μεταξύ των ασθενών (βλέπε παράγραφο 5.2), επομένως χρειάζεται στενή παρακολούθηση της ασφάλειας και της ιολογικής ανταπόκρισης.

Σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών, το πόσιμο εναιώρημα **θα πρέπει** να λαμβάνεται **χωρίς** φαγητό και με άδειο στομάχι.

Δεν είναι δυνατόν να γίνει δοσολογική σύσταση για παιδιά και εφήβους με ηπατική ανεπάρκεια, καθώς δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη φοσαμπρεναβίρη, στην αμπρεναβίρη, στη ριτοναβίρη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Το Telzir δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα περιορισμένου θεραπευτικού εύρους, τα οποία αποτελούν υποστρώματα του κυτοχρώματος P450 3A4 (CYP3A4) π.χ. αλφουζοσίνη, αμιωδαρόνη, αστεμιζόλη, βεπριδίλη, σισαπρίδη, διϋδροεργοταμίνη, εργοταμίνη, πιμοζίδη, κουετιαπίνη, κινιδίνη, τερφεναδίνη, από του στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη (για προειδοποιήσεις σχετικά με την παρεντερική χορήγηση μιδαζολάμης, βλέπε παράγραφο 4.5), από του στόματος χορηγούμενη τριαζολάμη, σιλδεναφίλη που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (για χρήση της σιλδεναφίλης σε ασθενείς με στυτική δυσλειτουργία, βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Η συγχορήγηση του αντιψυχωσικού φαρμάκου λορασιδόνη με φοσαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη (FPV/RTV) αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η συγχορήγηση παριταπρεβίρης με φοσαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη (FPV/RTV) αντενδείκνυται λόγω της αναμενόμενης αύξησης της έκθεσης παριταπρεβίρης και την έλλειψη κλινικών στοιχείων για την αξιολόγηση του μεγέθους της αύξησης αυτής (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η ταυτόχρονη χρήση του Telzir με σιμβαστατίνη ή λοβαστατίνη αντενδείκνυται λόγω των αυξημένων συγκεντρώσεων λοβαστατίνης και σιμβαστατίνης στο πλάσμα, που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο μυοπάθειας, περιλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Το Telzir με ριτοναβίρη δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα περιορισμένου θεραπευτικού εύρους, τα οποία εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τον μεταβολισμό του CYP2D6 (π.χ. φλεκαϊνίδη και προπαφαινόνη (βλέπε παράγραφο 4.5)).

Ο συνδυασμός ριφαμπικίνης και Telzir με ταυτόχρονη χορήγηση χαμηλής δόσης ριτοναβίρης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν Βότανο του Αγίου Ιωάννη (*Hypericum perforatum*) δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται όταν λαμβάνεται αμπρεναβίρη λόγω του κινδύνου μειωμένων συγκεντρώσεων στο πλάσμα και μειωμένης κλινικής δράσης της αμπρεναβίρης (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αν και η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με σεξουαλική επαφή, δεν μπορεί να αποκλειστεί υπολειπόμενος κίνδυνος. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Στους ασθενείς θα πρέπει να εξηγείται σαφώς ότι το Telzir, όπως και οποιοδήποτε άλλο διαθέσιμο αντιρετροϊκό φάρμακο, δεν είναι σε θέση να θεραπεύσει την λοίμωξη από τον HIV και ότι εξακολουθούν να διατρέχουν τον κίνδυνο των ευκαιριακών λοιμώξεων και των άλλων επιπλοκών της νόσου.

Η φοσαμπρεναβίρη περιέχει ένα τμήμα σουλφοναμίδης. Η πιθανότητα διασταυρούμενης ευαισθησίας μεταξύ των φαρμακευτικών προϊόντων της κατηγορίας της σουλφοναμίδης και της φοσαμπρεναβίρης, είναι άγνωστη. Στις κεντρικές μελέτες του Telzir, σε ασθενείς που ελάμβαναν φοσαμπρεναβίρη με ριτοναβίρη, δεν υπήρχε καμία ένδειξη αυξημένου κινδύνου εξανθημάτων σε ασθενείς με ιστορικό αλλεργίας στις σουλφοναμίδες έναντι αυτών που δεν είχαν αλλεργία στις σουλφοναμίδες. Ωστόσο, το

Telzir θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή αλλεργία στις σουλφοναμίδες.

Το πόσιμο εναιώρημα Telzir περιέχει προπυλο και μεθυλο παραϋδροχουβενζοϊκα. Τα συστατικά αυτά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργική αντίδραση. Η αντίδραση αυτή μπορεί να είναι επιβραδυνόμενη.

Η συγχορήγηση του Telzir 700 mg δύο φορές την ημέρα με ριτοναβίρη σε δόσεις μεγαλύτερες από 100 mg δύο φορές την ημέρα δεν έχει αξιολογηθεί κλινικά. Η χρήση υψηλότερων δόσεων ριτοναβίρης μπορεί να μεταβάλλει το προφίλ ασφαλείας του συνδυασμού και επομένως δεν συνιστάται.

Ηπατική νόσος

Το Telzir με ριτοναβίρη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και σε μειωμένες δόσεις σε ενήλικες με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας είναι σε αυξημένο κίνδυνο σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε περιπτώσεις ταυτόχρονης χορήγησης αντικής θεραπείας για ηπατίτιδα Β ή C, παρακαλείσθε να αναφέρεσθε επίσης στις σχετικές Περιλήψεις Χαρακτηριστικών των Προϊόντων για αυτά τα φάρμακα.

Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία περιλαμβανομένης της χρόνιας ενεργής ηπατίτιδας έχουν αυξημένη συχνότητα ανωμαλιών της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την συνήθη πρακτική. Εάν υπάρχει ένδειξη επιδείνωσης της ηπατικής νόσου σε τέτοιους ασθενείς, πρέπει να εξετάζεται η παροδική ή οριστική διακοπή της θεραπείας.

Φαρμακευτικά προϊόντα – αλληλεπιδράσεις

Η χρήση του Telzir ταυτόχρονα με αλοφαντρίνη ή λιδοκαΐνη (συστηματικά) δεν συνιστάται.

Αναστολείς PDE5 που χρησιμοποιούνται στην θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας: Η χρήση του Telzir ταυτόχρονα με αναστολείς του PDE5 (π.χ. σιλденаφίλη, ταδαλαφίλη, βαρδεναφίλη) δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συγχορήγηση Telzir με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα αναμένεται να αυξήσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις τους και μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με αναστολείς PDE5 όπως υπόταση, οπτικές μεταβολές και πριαπισμό (βλέπε παράγραφο 4.5). Σημειώστε ότι η συγχορήγηση Telzir με χαμηλή δόση ριτοναβίρης μαζί με σιλденаφίλη χρησιμοποιούμενη για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης, αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Συνιστάται μείωση της δοσολογίας της ριφαμπουτίνης κατά 75 % τουλάχιστον όταν χορηγείται μαζί με Telzir με ριτοναβίρη. Επιπλέον μείωση της δόση μπορεί να χρειασθεί (βλέπε παράγραφο 4.5).

Επειδή η συγχορήγηση φοσαμπρεναβίρης, ριτοναβίρης και αντισυλληπτικών από το στόμα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αύξησης των ηπατικών τρανσαμινασών ή/και να οδηγήσει σε μεταβολή των ορμονικών επιπέδων, σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία συνιστώνται εναλλακτικές μη ορμονικές μέθοδοι αντισύλληψης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τη συγχορήγηση φοσαμπρεναβίρης και ριτοναβίρης με οιστρογόνα και/ή προγεσταγόνα, όταν τα τελευταία χρησιμοποιούνται ως ορμονικές θεραπείες υποκατάστασης. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια αυτών των θεραπειών με την φοσαμπρεναβίρη και τη ριτοναβίρη δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Τα αντιεπιληπτικά (καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη) θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή. Το Telzir μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικό λόγω μειωμένων συγκεντρώσεων της αμπρεναβίρης στο πλάσμα σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αυτά τα φάρμακα (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συνιστάται παρακολούθηση της θεραπευτικής συγκέντρωσης των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων (κυκλοσπορίνη, tacrolimus, rapamυκίνη) όταν συγχωρηγούνται με το Telzir (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συνιστάται παρακολούθηση της θεραπευτικής συγκέντρωσης για τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (π.χ. δεσιπραμίνη και νοτριπτιλίνη) όταν συγχωρηγούνται με το Telzir (βλέπε παράγραφο 4.5).

Όταν η βαρφαρίνη ή άλλα από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά συγχωρηγούνται με το Telzir συνιστάται μια επισταμένη παρακολούθηση του INR (International Normalised Ratio) (βλέπε παράγραφο 4.5).

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση του Telzir με ριτοναβίρη και φλουτικαζόνη ή άλλα γλυκοκορτικοειδή τα οποία μεταβολίζονται από το CYP3A4, εκτός εάν το ενδεχόμενο όφελος από την αγωγή υπερτερεί έναντι του κινδύνου εμφάνισης συστηματικών εκδηλώσεων από τα κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η συγχωρήγηση της φουσαμπρεναβίρης/ριτοναβίρης με άλλα αντινεοπλασματικά φάρμακα που μεταβολίζονται από το CYP3A (για παράδειγμα δασατινίμη, νιλοτινίμη, μπρουτινίμη, βινμπλαστίνη και εβερόλιμους) μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων, αυξάνοντας δυνητικά τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών που συνήθως σχετίζονται με αυτά τα προϊόντα. Ανατρέξτε στις σχετικές συνταγογραφικές πληροφορίες για τα φάρμακα αυτά (βλέπε παράγραφο 4.5).

Άμεσα δρώντα αντιικά κατά του ιού της ηπατίτιδας C (HCV): Όταν αντιικά φάρμακα άμεσης δράσης κατά του ιού της ηπατίτιδας C (DAA), τα οποία μεταβολίζονται από το CYP3A4 ή επάγουν/αναστέλλουν το CYP3A4, συγχωρηγούνται με φουσαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη, αναμένονται τροποποιήσεις στις συγκεντρώσεις των φαρμάκων στο πλάσμα λόγω της αναστολής ή επαγωγής της δραστηριότητας του ενζύμου CYP3A4 (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

Εξάνθημα / δερματικές αντιδράσεις

Οι περισσότεροι ασθενείς με ήπιας ή μέτριας βαρύτητας εξάνθημα μπορούν να συνεχίσουν το Telzir. Τα κατάλληλα αντιισταμινικά (π.χ υδροχλωρική σετριζίνη) μπορεί να ελαττώσουν τον κνησμό και να επιταχύνουν την υποχώρηση του εξανθήματος. Σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, αναφέρθηκαν σε λιγότερο από το 1% των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στο κλινικό πρόγραμμα ανάπτυξης. Το Telzir θα πρέπει να διακόπτεται μόνιμα σε περίπτωση σοβαρού εξανθήματος ή σε περίπτωση εξανθήματος μέτριας βαρύτητας με συστηματικά συμπτώματα ή συμπτώματα από τους βλεννογόνους. (βλέπε παράγραφο 4.8).

Αιμοφιλικόί ασθενείς

Υπάρχουν αναφορές αυξημένης αιμορραγίας συμπεριλαμβανομένων των αυτόματων αιματωμάτων του δέρματος και των αιμαρθρων σε αιμοφιλικούς ασθενείς τύπου A και B που λαμβάνουν αναστολείς πρωτεάσης (PIs). Σε μερικούς ασθενείς η χορήγηση του παράγοντα VIII ήταν απαραίτητη. Σε περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις, η αγωγή με τους αναστολείς πρωτεάσης συνεχίστηκε ή επαναχορηγήθηκαν σε περίπτωση προηγούμενης διακοπής τους. Έχει προταθεί μία αιτιολογική σχέση αν και ο μηχανισμός δράσης δεν έχει διευκρινιστεί. Για αυτόν το λόγο οι αιμοφιλικόί ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν για την πιθανότητα αυξημένης αιμορραγίας.

Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε

συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπειάς του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Σύνδρομο Ανοσολογικής Αποκατάστασης

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis carinii*. Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία όταν απαιτείται. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί στα πλαίσια του συνδρόμου ανοσολογικής αποκατάστασης, ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την εμφάνισή τους, ποικίλει περισσότερο και μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Οστεονέκρωση:

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και /ή μακράς διάρκειας έκθεση σε CART αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Όταν συγχωρηγούνται η φοσαμπρεναβίρη και η ριτοναβίρη, μπορεί να υπερισχύσει το προφίλ αλληλεπίδρασης του μεταβολικού φαρμάκου της ριτοναβίρης, επειδή η ριτοναβίρη είναι πιο ισχυρός αναστολέας του CYP3A4. Επομένως, θα πρέπει κανείς να συμβουλευτεί τις πληροφορίες συνταγογράφησης της ριτοναβίρης πριν την έναρξη της θεραπείας με το Telzir σε συνδυασμό με ριτοναβίρη. Η ριτοναβίρη επίσης, αναστέλλει το CYP2D6 αλλά σε μικρότερο βαθμό από ότι το CYP3A4. Η ριτοναβίρη επάγει τα CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 και την γλυκουρονοσιλική τρανσφεράση.

Επιπρόσθετα, τόσο η αμπρεναβίρη, ο ενεργός μεταβολίτης της φοσαμπρεναβίρης, όσο και η ριτοναβίρη μεταβολίζονται πρωταρχικά στο ήπαρ από το CYP3A4. Επομένως, οποιαδήποτε φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είτε μοιράζονται αυτό το μεταβολικό μονοπάτι ή τροποποιούν την δραστηριότητα του CYP3A4, μπορεί να τροποποιήσουν τη φαρμακοκινητική της αμπρεναβίρης και της ριτοναβίρης. Κατά ανάλογο τρόπο ταυτόχρονη χορήγηση της φοσαμπρεναβίρης σε συνδυασμό με τη ριτοναβίρη μπορεί να τροποποιήσει τη φαρμακοκινητική των άλλων ενεργών ουσιών που μοιράζονται το ίδιο μεταβολικό μονοπάτι.

Οι μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν διεξαχθεί μόνο σε ενήλικες.

Εκτός εάν αναφέρεται αλλιώς, οι μελέτες που περιγράφονται παρακάτω έχουν διεξαχθεί με τη συνιστώμενη δοσολογία φοσαμπρεναβίρης/ριτοναβίρης (δηλαδή 700/100 mg δύο φορές την ημέρα) και η αλληλεπίδραση αξιολογήθηκε κάτω από συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης όπου τα φάρμακα χορηγήθηκαν για 10 έως 21 ημέρες,

Φάρμακα ανά Θεραπευτική Κατηγορία	Αλληλεπίδραση Μέση γεωμετρική μεταβολή (%)	Σύσταση σχετικά με την συγχωρήγηση

	(Πιθανός μηχανισμός)	
ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ <i>Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης:</i>		
Εφαβιρένζη 600 mg άπαξ ημερησίως	Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση.	Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας.
Νεβιραπίνη 200 mg δύο φορές την ημέρα	Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση.	Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας.
Ετραβιρίνη (Μελέτη που διεξήχθη σε 8 ασθενείς)	Αμπρεναβίρη AUC ↑ 69% Αμπρεναβίρη C _{min} ↑ 77% Αμπρεναβίρη C _{max} ↑ 62% Ετραβιρίνη AUC ↔ ^a Ετραβιρίνη C _{min} ↔ ^a Ετραβιρίνη C _{max} ↔ ^a ^a Συγκριτικά με προϋπάρχοντα στοιχεία	Ενδέχεται να χρειασθεί μείωση της δόσης του Telzir (χρησιμοποιώντας το πόσιμο εναιώρημα).
<i>Νουκλεοσιδικοί / Νουκλεοτιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης:</i>		
Αβακαβίρη Λαμβουδίνη Ζιδοβουδίνη Η μελέτη διεξήχθη με την αμπρεναβίρη. Δεν υπάρχουν μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με FPV/RTV.	Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση.	Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας.
Διδανοσίνη μασώμενο δισκίο Δεν υπάρχουν μελέτες αλληλεπίδρασης.	Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση.	Δεν απαιτείται διαχωρισμός της δόσης ή ρύθμιση της δοσολογίας (βλέπε Αντιόξινα).
Διδανοσίνη γαστροανθεκτικό καψάκιο Δεν υπάρχουν μελέτες αλληλεπίδρασης.	Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση.	Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας.

Τενοφοβίρη δισοπροξιλική 300 mg άπαξ ημερησίως	Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση.	Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας.
<i>Αναστολείς πρωτεάσης:</i> Σύμφωνα με τις ισχύουσες θεραπευτικές οδηγίες, διπλή θεραπεία με αναστολείς πρωτεάσης γενικά δεν συνιστάται.		
Λοπιναβίρη / ριτοναβίρη 400 mg/100 mg δύο φορές την ημέρα	Λοπιναβίρη: C_{max} ↑ 30% Λοπιναβίρη: AUC ↑ 37% Λοπιναβίρη: C_{min} ↑ 52% Αμπρεναβίρη: C_{max} ↓ 58% Αμπρεναβίρη: AUC ↓ 63% Αμπρεναβίρη: C_{min} ↓ 65% Λοπιναβίρη: C_{max} ↔* Λοπιναβίρη: AUC ↔* Λοπιναβίρη: C_{min} ↔* * συγκριτικά με λοπιναβίρη / ριτοναβίρη 400 mg/100 mg δύο φορές την ημέρα	Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται.
Λοπιναβίρη / ριτοναβίρη 533 mg/133 mg δύο φορές την ημέρα (Telzir 1400 mg δύο φορές την ημέρα)	Αμπρεναβίρη: C_{max} ↓ 13%* Αμπρεναβίρη: AUC ↓ 26%* Αμπρεναβίρη: C_{min} ↓ 42%* * συγκριτικά με φοσαμπρεναβίρη / ριτοναβίρη 700 mg/100 mg δύο φορές την ημέρα (Ανάμικτη επαγωγή/αναστολή του CYP3A4, επαγωγή του Pgp)	
Ινδιναβίρη Σακουιναβίρη Δεν υπάρχουν μελέτες αλληλεπίδρασης.		Δεν μπορεί να δοθεί δοσολογική σύσταση.
Αταζαναβίρη 300 mg άπαξ ημερησίως	Αταζαναβίρη: C_{max} ↓ 24%* Αταζαναβίρη: AUC ↓ 22%* Αταζαναβίρη: C_{min} ↔* * συγκριτικά με αταζαναβίρη/ ριτοναβίρη 300 mg/ 100 mg άπαξ ημερησίως Αμπρεναβίρη: C_{max} ↔ Αμπρεναβίρη: AUC ↔ Αμπρεναβίρη: C_{min} ↔	Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας.
Αναστολείς ιντεγκράσης		

<p>Ραλτεγκραβίρη</p> <p>400 mg δύο φορές την ημέρα</p>	<p><u>Κατάσταση νηστείας</u></p> <p>Αμπρεναβίρη: $C_{max} \downarrow 14\%$ (-36%; +15%) $AUC \downarrow 16\%$ (-36%; +8%) $C_{min} \downarrow 19\%$ (-42%; +13%)</p> <p>Ραλτεγκραβίρη: $C_{max} \downarrow 51\%$ (-75%; -3%) $AUC \downarrow 55\%$ (-76%; -16%) $C_{min} \downarrow 36\%$ (-57%; -3%)</p> <p><u>Μετά από λήψη τροφής</u></p> <p>Αμπρεναβίρη: $C_{max} \downarrow 25\%$ (-41%; -4%) $AUC \downarrow 25\%$ (-42%; -3%) $C_{min} \downarrow 33\%$ (-50%; -10%)</p> <p>Ραλτεγκραβίρη: $C_{max} \downarrow 56\%$ (-70%; -34%) $AUC \downarrow 54\%$ (-66%; -37%) $C_{min} \downarrow 54\%$ (-74%; -18%)</p>	<p>Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται. Η σημαντική μείωση στην έκθεση και την C_{min} που παρατηρήθηκε τόσο σε αμπρεναβίρη όσο και σε ραλτεγκραβίρη (ιδιαίτερα μετά από λήψη τροφής) μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την ιολογική αποτυχία στους ασθενείς.</p>
<p>Ντολουτεγκραβίρη</p> <p>50 mg άπαξ ημερησίως</p>	<p>Ντολουτεγκραβίρη</p> <p>$C_{max} \downarrow 24\%$ $AUC \downarrow 35\%$ $C_t \downarrow 49\%$</p> <p>Αμπρεναβίρη: $C_{max} \leftrightarrow$ Αμπρεναβίρη: $AUC \leftrightarrow$ Αμπρεναβίρη: $C_{min} \leftrightarrow$</p>	<p>Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για τη φοσαμπρεναβίρη ή τη ντολουτεγκραβίρη βάσει των παρατηρούμενων σχέσεων έκθεσης-ανταπόκρισης των κλινικών δεδομένων. Απαιτείται προσοχή και συνιστάται στενή παρακολούθηση όταν αυτός ο συνδυασμός χορηγείται σε ασθενείς που παρουσιάζουν αντοχή σε αναστολείς της ιντεγκράσης.</p>
<p>Ανταγωνιστές υποδοχέων <i>CCR5</i></p>		
<p>Maraviroc</p> <p>300 mg δύο φορές την ημέρα</p>	<p>Maraviroc: $AUC_{12} \uparrow 2.49$ Maraviroc: $C_{max} \uparrow 1.52$ Maraviroc: $C_{12} \uparrow 4.74$</p> <p>Αμπρεναβίρη: $AUC_{12} \downarrow 0.65$ Αμπρεναβίρη: $C_{max} \downarrow 0.66$ Αμπρεναβίρη: $C_{12} \downarrow 0.64$</p> <p>Ριτοναβίρη $AUC_{12} \downarrow 0.66$ Ριτοναβίρη $C_{max} \downarrow 0.61$ Ριτοναβίρη $C_{12} \leftrightarrow 0.86$</p>	<p>Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται. Η σημαντική μείωση στην C_{min} που παρατηρήθηκε σε αμπρεναβίρη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την ιολογική αποτυχία στους ασθενείς.</p>
<p>Φάρμακα κατά του ιού της ηπατίτιδας <i>C</i></p>		
<p>Σιμεπρεβίρη Ντακλατασβίρη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Αποτελέσματα από μελέτες με άλλους αναστολείς πρωτεάσης HIV και σιμεπρεβίρη ή ντακλατασβίρη, υποδεικνύουν ότι</p>	<p>Δεν συνιστάται.</p>

	η συγχωρήγηση με φουσαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένες εκθέσεις σιμεπρεβίρης ή ντακλατασβίρης στο πλάσμα λόγω αναστολής του ενζύμου CYP3A4.	
Παριταπρεβίρη (μαζί με ριτοναβίρη και ομπιτασβίρη και συγχωρηγείται με ντασαμπουβίρη)	Δεν έχει μελετηθεί. Αποτελέσματα από μελέτες με άλλους αναστολείς πρωτεάσης HIV και παριταπρεβίρη/ριτοναβίρη/ομπιτασβίρη +/- ντασαμπουβίρη υποδεικνύουν ότι η συγχωρήγηση φουσαμπρεναβίρης/ριτοναβίρης με παριταπρεβίρη/ριτοναβίρη/ομπιτασβίρη +/-ντασαμπουβίρη ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένες εκθέσεις παριταπρεβίρης στο πλάσμα λόγω αναστολής του ενζύμου CYP3A4 και υψηλότερης δόσης ριτοναβίρης.	Αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
ΑΝΤΙΑΡΥΘΜΙΚΑ		
Αμιοδαρόνη Βεπριδίλη Κινιδίνη Φλεκαϊνίδη Προπαφενόνη	Αμιοδαρόνη: ↑ αναμένεται Βεπριδίλη: ↑ αναμένεται Κινιδίνη: ↑ αναμένεται (Αναστολή του CYP3A4 από FPV/RTV) Φλεκαϊνίδη: ↑ αναμένεται Προπαφενόνη: ↑ αναμένεται (Αναστολή του CYP2D6 από RTV)	Αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). Δυνητικός κίνδυνος σοβαρών και επικίνδυνων για τη ζωή αντιδράσεων όπως καρδιακή αρρυθμία.
ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΕΡΓΟΤΑΜΙΝΗΣ		
Διϋδροεργοταμίνη Εργοταμίνη Εργονοβίνη Μεθυλεργονοβίνη	Διϋδροεργοταμίνη: ↑ αναμένεται Εργονοβίνη: ↑ αναμένεται Εργοταμίνη: ↑ αναμένεται Μεθυλεργονοβίνη: ↑ αναμένεται (Αναστολή του CYP3A4 από FPV/RTV)	Αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). Δυνητικός κίνδυνος σοβαρών και επικίνδυνων για τη ζωή αντιδράσεων όπως οξεία τοξικότητα από εργοταμίνη χαρακτηριζόμενη από περιφερικό αγγειόσπασμο και ισχαιμία των άκρων και άλλων ιστών.
ΓΑΣΤΡΟΚΙΝΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ		
Σισαπρίδη	Σισαπρίδη: ↑ αναμένεται (Αναστολή του CYP3A4 από FPV/RTV)	Αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). Δυνητικός κίνδυνος σοβαρών και επικίνδυνων για τη ζωή αντιδράσεων όπως καρδιακή αρρυθμία.

ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ Η1 ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ)		
Αστελιζόλη Τερφεναδίνη	Αστεμιζόλη: ↑ αναμένεται Τερφεναδίνη: ↑ αναμένεται (Αναστολή του CYP3A4 από FPV/RTV)	Αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). Δυνητικός κίνδυνος σοβαρών και επικίνδυνων για τη ζωή αντιδράσεων όπως καρδιακή αρρυθμία.
ΝΕΥΡΟΛΗΠΤΙΚΑ		
Πιμοζίδη	Πιμοζίδη: ↑ αναμένεται (Αναστολή του CYP3A4 από FPV/RTV)	Αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). Δυνητικός κίνδυνος σοβαρών και επικίνδυνων για τη ζωή αντιδράσεων όπως καρδιακή αρρυθμία.
ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ		
Κουετιαπίνη	Λόγω αναστολής του CYP3A από το Telzir, οι συγκεντρώσεις της κουετιαπίνης αναμένεται να αυξηθούν.	Η συγχορήγηση Telzir και κουετιαπίνης αντενδείκνυται καθώς μπορεί να αυξήσει την τοξικότητα σχετιζόμενη με την κουετιαπίνη. Αυξημένες συγκεντρώσεις κουετιαπίνης στο πλάσμα μπορεί να οδηγήσουν σε κόμα.
Λουρασιδόνη Δεν υπάρχουν μελέτες αλληλεπίδρασης με FPV/RTV	Λουρασιδόνη: ↑ αναμένεται (αναστολή του CYP3A4)	Η συγχορήγηση φοσαμπρεναβίρης/ριτοναβίρης με λουρασιδόνη αντενδείκνυται λόγω των πιθανών σοβαρών και/ή απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων που σχετίζονται με τη λουρασιδόνη (βλέπε παράγραφο 4.3)
ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ		
<i>Αντιβακτηριακά:</i>		
Κλαρυθρομυκίνη Η μελέτη διεξήχθη με την αμπρεναβίρη. Δεν υπάρχουν μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με FPV/RTV.	Κλαρυθρομυκίνη: μέτρια ↑ αναμένεται (Αναστολή του CYP3A4)	Χρήση με προσοχή.
Ερυθρομυκίνη Δεν υπάρχουν μελέτες αλληλεπίδρασης.	Ερυθρομυκίνη: ↑ αναμένεται (Αναστολή του CYP3A4 από FPV/RTV)	Χρήση με προσοχή.
<i>Αντιμυκοβακτηριδιακά:</i>		

<p>Ριφαμπουτίνη 150 mg κάθε δεύτερη ημέρα</p>	<p>Ριφαμπουτίνη: C_{max} ↓ 14%* Ριφαμπουτίνη: AUC(0-48) ↔*</p> <p>25-O-desacylrifabutin: C_{max} ↑ 6 φορές* 25-O-desacylrifabutin: AUC(0-48) ↑ 11 φορές* *συγκριτικά με ριφαμπουτίνη 300 mg άπαξ ημερησίως</p> <p>Έκθεση στην αμπρεναβίρη αμετάβλητη συγκριτικά με ιστορικά δεδομένα</p> <p>(Ανάμικτη επαγωγή/αναστολή του CYP3A4)</p>	<p>Η αύξηση του 25-O-desacylrifabutin (δραστικός μεταβολίτης) μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε αύξηση των ανεπιθύμητων καταστάσεων που σχετίζονται με την ριφαμπουτίνη, ιδιαίτερα ραγοειδίτιδα.</p> <p>Συνιστάται μείωση κατά 75 % της κανονική δόσης ριφαμπουτίνης (δηλαδή σε 150 mg κάθε δεύτερη ημέρα). Περαιτέρω μείωση της δόσης μπορεί να είναι αναγκαία (βλέπε παράγραφο 4.4).</p>
<p>Ριφαμπικίνη 600mg άπαξ ημερησίως</p> <p>(Αμπρεναβίρη χωρίς ριτοναβίρη)</p> <p>Δεν υπάρχουν μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με FPV/RTV.</p>	<p>Αμπρεναβίρη: AUC ↓ 82%</p> <p>Σημαντική ↓ APV αναμένεται</p> <p>(Επαγωγή του CYP3A4 από FPV/RTV)</p>	<p>Αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).</p> <p>Η μείωση της AUC της αμπρεναβίρης μπορεί να οδηγήσει σε ιολογική αποτυχία και ανάπτυξη ανθεκτικότητας. Κατά τη διάρκεια προσπαθειών να ξεπεραστεί η μειωμένη έκθεση, αυξάνοντας τη δόση άλλων αναστολέων πρωτεάσης με ριτοναβίρη, παρατηρήθηκε υψηλή συχνότητα ηπατικών αντιδράσεων.</p>
<p><i>Αντιμυκητιασικά:</i></p>		
<p>Κετοконаζόλη 200 mg άπαξ ημερησίως για τέσσερις ημέρες</p> <p>Ιτρακοναζόλη</p> <p>Δεν υπάρχουν μελέτες αλληλεπίδρασης.</p>	<p>Κετοконаζόλη: C_{max} ↑ 25% Κετοконаζόλη: AUC ↑ 2.69-φορές.</p> <p>Αμπρεναβίρη: C_{max} ↔ Αμπρεναβίρη: AUC ↔ Αμπρεναβίρη: C_{min} ↔</p> <p>Ιτρακοναζόλη: ↑ αναμένεται</p> <p>(Αναστολή του CYP3A4 από FPV/RTV)</p>	<p>Δεν συνιστώνται υψηλές δόσεις (> 200 mg/ημερησίως) κετοконаζόλης ή ιτρακοναζόλης.</p>
<p>ΑΝΤΙΟΞΙΝΑ, ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ H₂ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΙΣΤΑΜΙΝΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΑΝΤΛΙΑΣ ΠΡΩΤΟΝΙΩΝ</p>		
<p>Μονή δόση 30 ml εναιωρήματος αντιόξινου</p>	<p>Αμπρεναβίρη: C_{max} ↓ 35% Αμπρεναβίρη: AUC ↓ 18%</p>	<p>Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας με αντιόξινα,</p>

<p>(ισοδύναμο με 3.6 grams υδροξειδίου του αργιλίου και 1.8 grams υδροξειδίου του μαγνησίου)</p> <p>(Telzir 1400 mg μονή δόση)</p> <p>Ρανιτιδίνη 300 mg μονή δόση</p> <p>(Telzir 1400 mg μονή δόση)</p> <p>Εσομεπραζόλη 20 mg άπαξ ημερησίως</p>	<p>Αμπρεναβίρη: $C_{min} (C_{12h}) \leftrightarrow$</p> <p>Αμπρεναβίρη: $C_{max} \downarrow 51\%$ Αμπρεναβίρη: $AUC \downarrow 30\%$ Αμπρεναβίρη: $C_{min} (C_{12h}) \leftrightarrow$</p> <p>Αμπρεναβίρη $C_{max} \leftrightarrow$ Αμπρεναβίρη $AUC \leftrightarrow$ Αμπρεναβίρη $C_{min} (C_{12h}) \leftrightarrow$</p> <p>(Αύξηση του γαστρικού pH)</p>	<p>αναστολείς αντλίας πρωτονίων ή ανταγωνιστές H_2 υποδοχέων ισταμίνης.</p>
<p>ΑΝΤΙΣΠΑΣΜΩΔΙΚΑ</p>		
<p>Φαινυντοΐνη 300 mg άπαξ ημερησίως</p>	<p>Φαινυντοΐνη: $C_{max} \downarrow 20\%$ Φαινυντοΐνη: $AUC \downarrow 22\%$ Φαινυντοΐνη: $C_{min} \downarrow 29\%$</p> <p>(Μέτρια επαγωγή του CYP3A4 με FPV/RTV)</p> <p>Αμπρεναβίρη: $C_{max} \leftrightarrow$ Αμπρεναβίρη: $AUC \uparrow 20\%$ Αμπρεναβίρη: $C_{min} \uparrow 19\%$</p>	<p>Συνιστάται όπως παρακολουθούνται οι συγκεντρώσεις φαινυντοΐνης στο πλάσμα και η δόση της φαινυντοΐνης να αυξάνεται καταλλήλως.</p>
<p>Φαινοβαρβιτάλη Καρβαμαζεπίνη</p> <p>Δεν υπάρχουν μελέτες αλληλεπίδρασης.</p>	<p>Αμπρεναβίρη: \downarrow αναμένεται</p> <p>(Μέτρια επαγωγή του CYP3A4)</p>	<p>Χρήση με προσοχή (βλέπε παράγραφο 4.4).</p>
<p>Λιδοκαΐνη (μέσω συστηματικής οδού)</p> <p>Δεν υπάρχουν μελέτες αλληλεπίδρασης.</p>	<p>Λιδοκαΐνη: \uparrow αναμένεται</p> <p>(Αναστολή του CYP3A4 από FPV/RTV)</p>	<p>Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται. Μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε παράγραφο 4.4).</p>
<p>Αλοφαντρίνη</p> <p>Δεν υπάρχουν μελέτες αλληλεπίδρασης.</p>	<p>Αλοφαντρίνη: \uparrow αναμένεται</p> <p>(Αναστολή του CYP3A4 από FPV/RTV)</p>	<p>Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται. Μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε παράγραφο 4.4).</p>
<p>ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ PDES</p>		
<p>Σιλδεναφίλη Βαρδεναφίλη Ταδαλαφίλη</p>	<p>Αναστολείς PDE5: \uparrow αναμένεται</p> <p>(Αναστολή του CYP3A4 από FPV/RTV)</p>	<p>Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται.</p> <p>Μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των ανεπιθύμητων</p>

<p>Δεν υπάρχουν μελέτες αλληλεπίδρασης.</p>		<p>ενεργειών σχετιζόμενων με τον αναστολέα PDE5, περιλαμβανομένης της υπότασης, των οπτικών μεταβολών και του πριαπισμού (ανατρέξτε στις συνταγογραφικές πληροφορίες του αναστολέα PDE5). Οι ασθενείς πρέπει να προειδοποιούνται σχετικά με αυτές τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες όταν χρησιμοποιούν αναστολείς PDE5 με Telzir/ριτοναβίρη (βλέπε παράγραφο 4.4). Σημειώστε ότι η συγχορήγηση Telzir με χαμηλή δόση ριτοναβίρης μαζί με σιλδεναφίλη χρησιμοποιούμενη για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>
---	--	---

ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΑ/ΡΙΝΙΚΑ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ

<p>Προπιονική φλουτικαζόνη 50 μg ενδορινικά 4 φορές την ημέρα) για 7 ημέρες</p> <p>(Ριτοναβίρη 100 mg καψάκια δύο φορές την ημέρα για 7 ημέρες)</p>	<p>Προπιονική φλουτικαζόνη: ↑</p> <p>Εγγενή επίπεδα κορτιζόλης: ↓ 86 %.</p> <p>Οι επιδράσεις της υψηλής έκθεσης συστηματικά χορηγούμενης φλουτικαζόνης στα επίπεδα ριτοναβίρης στο πλάσμα δεν είναι γνωστές.</p> <p>Μεγαλύτερες επιδράσεις μπορεί να αναμένονται όταν η φλουτικαζόνη χορηγείται με εισπνοές.</p> <p>(Αναστολή του CYP3A4 από FPV/RTV)</p>	<p>Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση εκτός εάν το δυνητικό όφελος της θεραπείας αντισταθμίζει τον κίνδυνο των συστηματικών δράσεων των κορτικοστεροειδών (βλέπε παράγραφο 4.4). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης του γλυκοκορτικοειδούς με στενή παρακολούθηση των τοπικών και συστηματικών δράσεων ή αλλαγή σε γλυκοκορτικοστεροειδές που δεν είναι υπόστρωμα για το CYP3A4 (π.χ. μπεκλομεθαζόνη). Σε περίπτωση διακοπής του γλυκοκορτικοστεροειδούς μπορεί να χρειασθεί να γίνει σταδιακή μείωση της δόσης για μεγαλύτερο διάστημα (βλέπε παράγραφο 4.4).</p>
--	---	--

ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΟΥ ΑΛΦΑ 1-ΑΔΡΕΝΟΥΠΟΔΟΧΕΑ

Αλφουζοσίνη	Δυνητικός κίνδυνος για αυξημένες συγκεντρώσεις αλφουζοσίνης που μπορεί να οδηγήσουν σε υπόταση. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του CYP3A4 από την φουσαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη.	Η συγχορήγηση TELZIR/ριτοναβίρης με αλφουζοσίνη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
ΦΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ		
Βότανο Αγίου Ιωάννη (<i>Hypericum perforatum</i>)	Αμπρεναβίρη ↓ αναμένεται (Αναστολή του CYP3A4 από το βότανο του Αγίου Ιωάννη)	Φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν βότανο του Αγίου Ιωάννη δεν πρέπει να συνδυάζονται με το Telzir (βλέπε παράγραφο 4.3). Εάν κάποιος ασθενής λαμβάνει ήδη βότανο του Αγίου Ιωάννη, ελέγξτε την αμπρεναβίρη, ριτοναβίρη και HIV RNA και διακόψτε το βότανο του Αγίου Ιωάννη. Τα επίπεδα της αμπρεναβίρης και της ριτοναβίρης μπορεί να αυξηθούν με τη διακοπή του βότανου του Αγίου Ιωάννη. Η επαγωγική δράση μπορεί να διατηρηθεί για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας με βότανο του Αγίου Ιωάννη.
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ HMG-COA ΑΝΑΓΩΓΑΣΗΣ		
Λοβαστατίνη Σιμβαστατίνη Δεν υπάρχουν μελέτες αλληλεπίδρασης.	Λοβαστατίνη: ↑ αναμένεται Σιμβαστατίνη: ↑ αναμένεται (Αναστολή του CYP3A4 από FPV/RTV)	Αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). Αυξημένες συγκεντρώσεις των αναστολέων της HMG-CoA αναγωγής μπορεί να προκαλέσουν μυοπάθεια, περιλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης. Η πραβαστατίνη ή η φλουβαστατίνη συνιστώνται επειδή ο μεταβολισμός τους δεν εξαρτάται από το CYP 3A4 και δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις με τους αναστολείς πρωτεάσης
Ατορβαστατίνη 10 mg άπαξ ημερησίως για 4 ημέρες	Ατορβαστατίνη: C _{max} ↑ 184% Ατορβαστατίνη: AUC ↑ 153% Ατορβαστατίνη: C _{min} ↑ 73% Αμπρεναβίρη: C _{max} ↔ Αμπρεναβίρη: AUC ↔ Αμπρεναβίρη: C _{min} ↔	Δόσεις ατορβαστατίνης όχι μεγαλύτερες από 20 mg/ημερησίως πρέπει να χορηγούνται με προσεκτική παρακολούθηση για τοξικότητα από την ατορβαστατίνη.

	(Αναστολή του CYP3A4 από FPV/RTV)	
ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ		
Κυκλοσπορίνη Ραπαμυκίνη Tacrolimus Δεν υπάρχουν μελέτες αλληλεπίδρασης.	Κυκλοσπορίνη: ↑ αναμένεται Ραπαμυκίνη: ↑ αναμένεται Tacrolimus: ↑ αναμένεται (Αναστολή του CYP3A4 από FPV/RTV)	Συνιστάται συχνή παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων των επιπέδων ανοσοκαταστολής μέχρι να επιτευχθούν επίπεδα (βλέπε παράγραφο 4.4).
BENZOΔΙΑΖΕΠΙΝΕΣ		
Μιδαζολάμη Δεν υπάρχουν μελέτες αλληλεπίδρασης.	Μιδαζολάμη: ↑ αναμένεται (3-4 φορές για παρεντερική χορήγηση μιδαζολάμης) Βάση δεδομένων από άλλους αναστολείς πρωτεάσης οι συγκεντρώσεις της μιδαζολάμης στο πλάσμα αναμένονται να είναι σημαντικά υψηλότερες όταν η μιδαζολάμη χορηγείται από το στόμα. (Αναστολή του CYP3A4 από FPV/RTV)	Το Telzir/ριτοναβίρη δεν θα πρέπει να συγχωρηγείται με από το στόμα χορηγούμενη μιδαζολάμη (βλέπε παράγραφο 4.3), ενώ χρειάζεται προσοχή με τη συγχωρήγηση Telzir/ριτοναβίρης και παρεντερικά χορηγούμενης μιδαζολάμης. Εάν το Telzir/ριτοναβίρη συγχωρηγείται με παρεντερικά χορηγούμενη μιδαζολάμη, θα πρέπει να γίνεται σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) ή σε παρόμοιο περιβάλλον που θα διασφαλίζει στενή κλινική παρακολούθηση και κατάλληλη ιατρική αντιμετώπιση σε περίπτωση αναπνευστικής καταστολής και/ή παρατεταμένη καταστολή. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ρύθμισης της δοσολογίας της μιδαζολάμης, ιδιαίτερα εάν χορηγείται περισσότερο από μία δόση μιδαζολάμης.
ΤΡΙΚΥΚΛΙΚΑ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ		
Δεσιπραμίνη Νορτριπτιλίνη Δεν υπάρχουν μελέτες αλληλεπίδρασης.	Τρικυκλικά αντικαταθληπτικά: ↑ αναμένεται (Ηπια αναστολή του CYP2D6 από RTV)	Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων αντιδράσεων των τρικυκλικών αντικαταθληπτικών(βλέπε παράγραφο 4.4).

ΟΠΙΟΕΙΔΗ		
Μεθαδόνη ≤ 200 mg άπαξ ημερησίως	(R-) μεθαδόνη: C _{max} ↓ 21% (R-) μεθαδόνη: AUC ↓ 18% (Επαγωγή του CYP από FPV/RTV)	Η μείωση της (R-) μεθαδόνης (δραστικό εναντιομερές) δεν αναμένεται να είναι κλινικά σημαντική. Προληπτικά οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σύνδρομο απόσυρσης.
ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ		
Βαρφαρίνη Άλλα από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά Δεν υπάρχουν μελέτες αλληλεπίδρασης.	Πιθανή ↓ ή ↑ της ανθοθρομβωτικής δράσης. (Επαγωγή και/ή αναστολή του CYP2C9 από RTV)	Συνιστάται αυξημένη παρακολούθηση του International Normalised Ratio (βλέπε παράγραφο 4.4).
ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ		
Αιθινυλοιστραδιόλη 0.035 mg/νορεθιστερόνη 0.5 mg άπαξ ημερησίως	Αιθινυλοιστραδιόλη: C _{max} ↓28% Αιθινυλοιστραδιόλη: AUC ↓37% Νορεθιστερόνη: C _{max} ↓38% Νορεθιστερόνη: AUC ↓34% Νορεθιστερόνη: C _{min} ↓ 26 (Επαγωγή του CYP3A4 από FPV/RTV) Αμπρεναβίρη: C _{max} ↔* Αμπρεναβίρη: AUC ↔* Αμπρεναβίρη: C _{min} ↔* * συγκριτικά με ιστορικά δεδομένα Ριτοναβίρη: C _{max} ↑63%* Ριτοναβίρη: AUC ↑45%* * συγκριτικά με ιστορικά δεδομένα Κλινικά σημαντικές αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών εμφανίστηκαν σε ορισμένα άτομα.	Σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία συνιστώνται εναλλακτικές μη ορμονολογικές μέθοδοι αντισύλληψης (βλέπε παράγραφο 4.4).
ΕΚΤΕΚΤΙΚΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΕΠΑΝΑΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗΣ (SSRIS)		
Παροξετίνη 20 mg άπαξ ημερησίως	Παροξετίνη: C _{max} ↓ 51% Παροξετίνη: AUC ↓55%	Συνιστάται τιτλοποίηση της δόσης της παροξετίνης με βάση την κλινική αξιολόγηση της

	<p>Αμπρεναβίρη: $C_{max} \leftrightarrow^*$ Αμπρεναβίρη: $AUC \leftrightarrow^*$ Αμπρεναβίρη: $C_{min} \leftrightarrow^*$ * συγκριτικά με ιστορικά δεδομένα</p> <p>Άγνωστος μηχανισμός.</p>	<p>αντικαταθλιπτικής ανταπόκρισης. Ασθενείς σε σταθερή δόση παροξετίνης που αρχίζουν θεραπεία με Telzir και ριτοναβίρη θα πρέπει να παρακολουθούνται ως προς την αντικαταθλιπτική τους ανταπόκριση.</p>
<p>Αντινεοπλασματικοί ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ που μεταβολίζονται από το CYP3A</p>		
<p>Παραδείγματα αντινεοπλασματικών παραγόντων: δασατινίμη νιλοτινίμη ιβρουτινίμη βινμπλαστίνη εβερόλιμους</p> <p>Δεν υπάρχουν μελέτες αλληλεπίδρασης με FPV/RTV.</p>	<p>δασατινίμη: ↑ αναμένεται νιλοτινίμη: ↑ αναμένεται ιβρουτινίμη: ↑ αναμένεται βινμπλαστίνη: ↑ αναμένεται εβερόλιμους: ↑ αναμένεται (αναστολή του CYP3A4)</p>	<p>Όταν οι αντινεοπλασματικοί παράγοντες που μεταβολίζονται από το CYP3A συγχωρηγούνται με φοσαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυτών των αντινεοπλασματικών φαρμάκων μπορεί να αυξηθούν και να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών που συνήθως σχετίζονται με αυτούς τους αντινεοπλασματικούς παράγοντες. Σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης αντινεοπλασματικών παραγόντων που μεταβολίζονται από το CYP3A, ανατρέξτε στις σχετικές συνταγογραφικές πληροφορίες για τα φάρμακα αυτά.</p>

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Ως γενικός κανόνας, όταν αποφασίζεται η χρήση αντιρετροϊκών παραγόντων για τη θεραπεία της λοίμωξης από HIV σε έγκυες γυναίκες και κατά συνέπεια για τη μείωση του κινδύνου κάθετης μετάδοσης του HIV στο νεογέννητο, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα δεδομένα από ζώα (βλέπε παράγραφο 5.3) καθώς και η κλινική εμπειρία σε έγκυες γυναίκες

Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία (λιγότερες από 300 εκβάσεις εγκυμοσύνης) από τη χρήση φοσαμπρεναβίρης σε έγκυες γυναίκες. Στους ανθρώπους έχει αποδειχθεί ότι λαμβάνει χώρα μεταφορά του amprenavir μέσω του πλακούντα.

Σε μελέτες σε ζώα συστηματική έκθεση του πλάσματος (AUC) στην αμπρεναβίρη χαμηλότερη από την θεραπευτική έκθεση σε ασθενείς που λαμβάνουν Telzir, παρατηρήθηκε μερική ανάπτυξη τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 5.3). Στην περίπτωση της χαμηλής έκθεσης σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας, η πιθανή ανάπτυξη τοξικότητας του Telzir δεν έχει πλήρως καθοριστεί.

Το Telzir θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο αν το δυνητικό όφελος υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου για το έμβρυο.

Θηλασμός

Αν και ουσίες συγγενείς προς την αμπρεναβίρη έχουν βρεθεί στο γάλα αρουραίων, δεν είναι γνωστό εάν το φάρμακο απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Έμβρυα αρουραίων που εκτέθηκαν πριν και μετά τον τοκετό στην αμπρεναβίρη και στη φοσαμπρεναβίρη κατέδειξαν ανάπτυξη τοξικότητας. (βλέπε παράγραφο 5.3).

Συνιστάται οι γυναίκες που έχουν μολυνθεί από τον HIV να μην θηλάζουν τα βρέφη τους σε καμία περίπτωση προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα ανθρώπινα δεδομένα για την επίδραση της φοσαμπρεναβίρης στη γονιμότητα. Σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στη γονιμότητα ή στην αναπαραγωγική επίδοση με τη φοσαμπρεναβίρη (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές δοκιμές για τις επιδράσεις του Telzir στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Το προφίλ ασφαλείας του Telzir θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν αξιολογείται η ικανότητα του ασθενή να οδηγήσει ή να χειρισθεί μηχανήματα (βλέπε παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Πρέπει να σημειωθεί ότι το πόσιμο εναιώρημα Telzir δεν έχει μελετηθεί κλινικά σε ενήλικες και το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών που περιγράφεται σε αυτό το κεφάλαιο βασίζεται στην εμπειρία σε ενήλικες με τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Telzir.

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Το προφίλ ασφαλείας ήταν παρόμοιο σε όλες τις μελέτες σε ενήλικες: ασθενείς που δεν είχαν ξαναπάρει αντιρετροϊκά (APV30002, ESS100732) και ασθενείς που είχαν ξαναπάρει αναστολέα πρωτεάσης (δοσολογία δύο φορές την ημέρα, APV30003). Αυτό βασίζεται σε δεδομένα ασφαλείας από συνολικά 864 ασθενείς που εκτέθηκαν σε φοσαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη σε αυτές τις τρεις μελέτες.

Οι συχνότερα (> 5% των ενηλίκων που έλαβαν θεραπεία) αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες με τον συνδυασμό φοσαμπρεναβίρης/ριτοναβίρης, ήταν αντιδράσεις από το γαστρεντερικό σύστημα (ναυτία, διάρροια, κοιλιακό άλγος και έμετος) και κεφαλαλγία. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετιζόνταν με θεραπείες συνδυασμού φοσαμπρεναβίρης/ριτοναβίρης ήταν ήπιες έως μέτριας βαρύτητας, πρώιμης έναρξης και σπανίως περιόρισαν την θεραπευτική αγωγή. Ποιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως σοβαρά δερματικά εξανθήματα και αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών έχουν επίσης αναφερθεί (βλ. παράγραφο Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών).

Συνοπτικός πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται ανά κατηγορία οργάνου συστήματος κατά MedDRA και απόλυτη συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) ή Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) ή Μη γνωστές.

Οι κατηγορίες συχνότητας για τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν βασιστεί σε κλινικές δοκιμές και μετεγκριτικά στοιχεία.

Οι περισσότερες από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε τρεις μεγάλες κλινικές δοκιμές σε ενήλικες όπου οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν τουλάχιστον μέτριας έντασης (Βαθμός 2 ή περισσότερο), εμφανίσθηκαν σε τουλάχιστον 1 % των ασθενών και αναφέρθηκαν από τους ερευνητές ότι οφείλονταν στα φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν στις μελέτες.

Οργανικό σύστημα του σώματος	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	Κεφαλαλγία, ζάλη, παραισθησία του στόματος	Συχνές
<i>Γαστρεντερικές διαταραχές</i>	Διάρροια Μαλακά κόπρανα, ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος	Πολύ συχνές Συχνές
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	Σύνδρομο Stevens Johnson Αγγειοοίδημα Εξάνθημα(βλέπε παρακάτω κείμενο “εξάνθημα/δερματικές αντιδράσεις”)	Σπάνιες Όχι συχνές Συχνές
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	Κόπωση	Συχνές
<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>	Αυξημένη χοληστερόλη αίματος Αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρασφεράση Αυξημένη λιπάση	Πολύ συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Εξάνθημα / δερματικές αντιδράσεις: ερυθματώδες ή κηλιδοβλατιδώδες δερματικό εξάνθημα, με ή χωρίς κνησμό, μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Γενικά, το εξάνθημα θα υποχωρήσει αυτόματα χωρίς να χρειαστεί διακοπή της θεραπείας με φουοσμπρεναβίρη και ριτοναβίρη.

Σοβαρού βαθμού ή απειλητικά για τη ζωή περιστατικά εξανθήματος, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, είναι σπάνια. Η φουοσμπρεναβίρη με ριτοναβίρη θα πρέπει να διακοπεί οριστικά σε περίπτωση σοβαρού εξανθήματος ή σε περίπτωση εξανθήματος ήπιας ή μέσης βαρύτητας, που συσχετίζεται με συστηματικά συμπτώματα ή συμπτώματα από τους βλεννογόνους (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μη φυσιολογικές τιμές παραμέτρων κλινικής χημείας: μη φυσιολογικές τιμές παραμέτρων κλινικής χημείας (3^{ου} ή 4^{ου} Βαθμού) δυνητικά συνδεδεμένες με τη θεραπεία με φουοσμπρεναβίρη και ριτοναβίρη, που έχουν αναφερθεί σε ποσοστό μεγαλύτερο ή ίσο του 1% των ενηλίκων ατόμων, περιελάμβαναν αύξηση των ALT (*συχνή*), AST (*συχνή*), λιπάσης ορού (*συχνή*) και τριγλυκεριδίων (*συχνή*).

Μεταβολικές παράμετροι: το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ραβδομύλωση: αύξηση της CPK, μυαλγία, μυοσίτιδα και σπάνια ραβδομύλωση, έχουν αναφερθεί με τους αναστολείς των πρωτεασών και ειδικότερα σε συσχέτιση με τα ανάλογα νουκλεοσιδίων.

Σύνδρομο Ανοσολογικής Αποκατάστασης: σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί στα πλαίσια του συνδρόμου ανοσολογικής αποκατάστασης, ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την εμφάνισή τους, ποικίλει περισσότερο και αυτά τα συμβάντα μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Οστεονέκρωση: έχουν αναφερθεί περιστατικά οστεονέκρωσης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με γενικά αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη HIV νόσος ή μακροπρόθεσμη έκθεση σε CART. Η συχνότητα αυτής είναι άγνωστη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός / άλλοι πληθυσμοί

Παιδιά και έφηβοι: το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών σε παιδιά και εφήβους βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα ασφάλειας από δύο μελέτες (APV29005 δεδομένα Εβδομάδας 24 και APV20003 δεδομένα Εβδομάδας 168 [τελικά δεδομένα]) στις οποίες 158 άτομα με HIV-1, ηλικίας 2 έως 18 ετών, έλαβαν φοσαμπρεναβίρη με ριτοναβίρη με βασική θεραπεία νουκλεοσιδικού αναστολέα ανάστροφης μεταγραφάσης (βλέπε παράγραφο 5.1 για πληροφορίες σχετικά με τα δοσολογικά σχήματα που εφαρμόστηκαν σε κάθε ηλικιακή ομάδα). Το 79% των ατόμων εκτέθηκαν στο φάρμακο για περισσότερες από 48 εβδομάδες.

Γενικά, το προφίλ ασφάλειας σε αυτά τα 158 παιδιά και εφήβους ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στον πληθυσμό ενηλίκων. Ο έμετος εμφανίστηκε συχνότερα μεταξύ των παιδιατρικών ασθενών. Οι σχετιζόμενες με το φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συχνότερες στην APV20003 (57%) όπου τα άτομα έλαβαν φοσαμπρεναβίρη / ριτοναβίρη άπαξ ημερησίως έναντι της APV29005 (33%) όπου τα άτομα έλαβαν φοσαμπρεναβίρη / ριτοναβίρη δις ημερησίως.

Δεν εντοπίστηκαν νέα σημάδια ασφάλειας από τις αναλύσεις δεδομένων 48 εβδομάδων από τις μελέτες APV29005 ή APV20002, στις οποίες 54 άτομα ηλικίας 4 εβδομάδων έως <2 ετών έλαβαν δύο φορές την ημέρα φοσαμπρεναβίρη / ριτοναβίρη με βασική θεραπεία νουκλεοσιδικού αναστολέα ανάστροφης μεταγραφάσης και 5 άτομα έλαβαν μόνο εφάπαξ δόσεις φοσαμπρεναβίρης με ή χωρίς ριτοναβίρη.

Αιμοφιλικοί ασθενείς: υπάρχουν αναφορές αυξημένης αυτόματης αιμορραγίας σε αιμοφιλικούς ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς πρωτεάσης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

Αιμοφιλικοί ασθενείς: υπάρχουν αναφορές αυξημένης αυτόματης αιμορραγίας σε αιμοφιλικούς ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς πρωτεάσης (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για το Telzir. Δεν είναι γνωστό αν η αμπρεναβίρη μπορεί να απομακρυνθεί με περιτοναϊκή διάλυση ή αιμοδιάλυση. Εάν συμβεί υπερδοσολογία, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για ένδειξη τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 4.8) και αν χρειάζεται να εφαρμοστεί η συνήθης υποστηρικτική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιϊκά για συστηματική χρήση, αναστολέας πρωτεάσης, κωδικός ATC: J05A E07

Μηχανισμός δράσης

Η *in vitro* αντική δραστηριότητα που παρατηρήθηκε με την φουσαμπρεναβίρη οφείλεται στην παρουσία μικροποσοτήτων αμπρεναβίρης. Η αμπρεναβίρη είναι ένας ανταγωνιστικός αναστολέας της HIV πρωτεάσης. Η αμπρεναβίρη συνδέεται με το δραστικό σημείο της HIV-1 πρωτεάσης και ως εκ τούτου αποτρέπει την εξέλιξη των πολυπρωτεϊνικών πρόδρομων μορίων gag και gag-pol του ιού, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό ανώριμων μη λοιμογόνων ιϊκών σωματιδίων.

Η χορήγηση 700 mg φουσαμπρεναβίρης δύο φορές ημερησίως μαζί με 100 mg ριτοναβίρης δύο φορές ημερησίως, έχει ως αποτέλεσμα συγκεντρώσεις αμπρεναβίρης στο πλάσμα (στοιχεία από τη μελέτη APV30003 σε ασθενείς που είχαν λάβει ξανά αντιρετροϊκή θεραπεία) το οποίο έχει ως αποτέλεσμα τους πρωτεϊνικούς προσαρμοσμένους λόγους των C_{min}/IC_{50} και C_{min}/IC_{95} 21,7 (εύρος 1,19-240) και 3,21 (εύρος 0,26-30,0), αντιστοίχως.

Αντική δραστηριότητα *in vitro*

Η *in vitro* αντιϊκή δραστηριότητα της αμπρεναβίρης αξιολογήθηκε έναντι τόσο οξέως όσο και χρονίως HIV-1 ΠΙΒ μολυσμένων λεμφοβλαστικών κυτταρικών σειρών (MT-4, CEM-CCRG,H9) και σε λεμφοκύτταρα περιφερικού αίματος. Η 50 % ανασταλτική συγκέντρωση (IC_{50}) της αμπρεναβίρης κυμάνθηκε από 0,012 έως 0,08 μM σε οξέως μολυσμένα κύτταρα και ήταν 0,41 μM σε χρονίως μολυσμένα κύτταρα (1 $\mu M = 0,50 \mu g/ml$). Η σχέση μεταξύ της *in vitro* αντι-HIV-1 δραστηριότητας της αμπρεναβίρης και της αναστολής του πολλαπλασιασμού του HIV-1 δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί.

Αντοχή

In vivo

α) Ασθενείς που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν ART ή PI

Έχουν αξιολογηθεί διάφορα σχήματα κατά τη διάρκεια των προγραμμάτων ανάπτυξης της αμπρεναβίρης/φουσαμπρεναβίρης με ή χωρίς συγχορήγηση ριτοναβίρης. Η ανάλυση δειγμάτων με ιολογική αποτυχία από αυτά τα σχήματα, καθόρισε τέσσερις κύριες οδούς αντοχής: V32I+I47V, I50V, I54L/M και I84V. Οι επιπρόσθετες μεταλλάξεις που παρατηρήθηκαν, οι οποίες μπορεί να συμβάλλουν στην αντοχή ήταν: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V και I93L.

Όταν ενήλικες ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν ART έλαβαν τις εγκεκριμένες δόσεις φουσαμπρεναβίρης /ριτοναβίρης, όπως και με άλλα σχήματα PI ενισχυμένα με ριτοναβίρη, οι μεταλλάξεις που περιγράφηκαν δεν παρατηρήθηκαν συχνά. Δεκαέξι από 434 ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν ART, οι οποίοι έλαβαν φουσαμπρεναβίρη 700mg/ριτοναβίρη 100mg δύο φορές την ημέρα στην ESS100732 παρουσίασαν ιολογική αποτυχία κατά την Εβδομάδα 48, με 14 γονότυπους στελεχών. Τρία από τα 14 στελέχη είχαν μεταλλάξεις σχετιζόμενες με αντοχή στην πρωτεάση. Μία μετάλλαξη σχετιζόμενη με αντοχή παρατηρήθηκε σε κάθε ένα από τα 3 στελέχη: K20K/R, I54I/L και I93I/L, αντίστοιχα.

Μεταξύ των 81 παιδιατρικών ασθενών που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν PI οι οποίοι έλαβαν φουσαμπρεναβίρη / ριτοναβίρη, 15 ασθενείς πληρούσαν την ορισθείσα στο πρωτόκολλο ιολογική αποτυχία στις 48 εβδομάδες στην APV29005 και έως 108 εβδομάδες στην APV20003. Κύριες ή APV-σχετιζόμενες μεταλλάξεις πρωτεάσης αναδυόμενες κατά τη διάρκεια της θεραπείας,

παρατηρήθηκαν σε στελέχη ιού που απομονώθηκε από 2 ασθενείς. Τα προφίλ αντοχής ήταν παρόμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες.

β) Ασθενείς που έχουν λάβει στο παρελθόν PI

Αμπρεναβίρη

Στις μελέτες με ενήλικες ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν PI, PRO30017 (αμπρεναβίρη 600 mg / ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές την ημέρα στην υπομελέτη A και B με 80 και 37 ασθενείς αντίστοιχα), εμφανίσθηκαν οι παρακάτω μεταλλάξεις σε ασθενείς με ιολογική αποτυχία: 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 και I93L/M.

Φοσαμπρεναβίρη

Στα πλαίσια μελετών με ενήλικες ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν PI και συγκεκριμένα στη μελέτη APV30003 και την επέκτασή της, APV30005 (φοσαμπρεναβίρη 700 mg / ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές την ημέρα: n=107), εμφανίσθηκαν οι παρακάτω μεταλλάξεις σε ασθενείς που παρουσίασαν ιολογική αποτυχία σε διάστημα 96 εβδομάδων: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V και L90M.

Στις παιδιατρικές μελέτες APV20003 και APV29005, 77 ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν PI, έλαβαν σχήματα βασισμένα σε φοσαμπρεναβίρη / ριτοναβίρη και 43 ασθενείς πληρούσαν τα ορισθέντα στη μελέτη κριτήρια ιολογικής αποτυχίας στις 48 εβδομάδες στην APV29005 και έως 108 εβδομάδες στην APV20003. Κύριες ή APV-σχετιζόμενες μεταλλάξεις πρωτεύουσας αναδυόμενες κατά τη διάρκεια της θεραπείας, παρατηρήθηκαν σε στελέχη ιού που απομονώθηκε από 1 ασθενή στην APV29005 και από 6 ασθενείς στην APV20003. Τα προφίλ μεταλλάξεων που παρατηρήθηκαν ήταν παρόμοια με αυτά που περιγράφηκαν σε ενήλικες, οι οποίοι είχαν λάβει στο παρελθόν PI και στους οποίους χορηγήθηκε φοσαμπρεναβίρη / ριτοναβίρη.

Αντική δράση σύμφωνα με τη γονοτυπική/φαινοτυπική αντοχή

Γονοτυπικός έλεγχος αντοχής

Τα συστήματα ερμηνείας της γονοτυπικής εκτίμησης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να υπολογιστεί η δραστηριότητα της αμπρεναβίρης / ριτοναβίρης ή της φοσαμπρεναβίρης / ριτοναβίρης σε ασθενείς με απομονωθέντα στελέχη με PI-αντοχή. Ο τρέχων (Ιούλιος 2006) αλγόριθμος ANRS AC-11 για τις φοσαμπρεναβίρη / ριτοναβίρη ορίζει ως αντοχή την παρουσία των μεταλλάξεων V32I+I47A/V, ή I50V, ή τουλάχιστον τέσσερις μεταλλάξεις μεταξύ των L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V και L90M και σχετίζεται με αυξημένη φαινοτυπική αντοχή στη φοσαμπρεναβίρη με ριτοναβίρη καθώς και με μειωμένη πιθανότητα ιολογικής ανταπόκρισης (αντοχή). Τα συμπεράσματα σχετικά με τη σχετικότητα συγκεκριμένων μεταλλάξεων ή προφίλ μετάλλαξης υπόκεινται σε αλλαγές με την προσθήκη νέων δεδομένων και συνιστάται να συμβουλευέστε πάντα τα τρέχοντα συστήματα ερμηνείας κατά την ανάλυση των αποτελεσμάτων των δοκιμασιών αντοχής.

Φαινοτυπικός έλεγχος αντοχής

Κλινικά τεκμηριωμένα συστήματα φαινοτυπικής εκτίμησης μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με τα γονοτυπικά δεδομένα για να υπολογισθεί η δραστηριότητα της αμπρεναβίρης / ριτοναβίρης ή της φοσαμπρεναβίρης / ριτοναβίρης σε ασθενείς με απομονωθέντα στελέχη με PI-αντοχή. Εταιρίες που ασχολούνται με διαγνωστικές δοκιμασίες για την εκτίμηση της αντοχής έχουν αναπτύξει κλινικά φαινοτυπικά όρια (cut-offs) για τα φάρμακα FPV/RTV, τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων των δοκιμασιών αντοχής.

Κλινική εμπειρία

Η κλινική εμπειρία με τη φουσαμπρεναβίρη ενισχυμένη με ριτοναβίρη βασίζεται κυρίως σε δύο ανοικτές μελέτες, μία σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως αντιρετροϊκή θεραπεία (μελέτη ESS100732) και μία μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς που είχαν λάβει παλαιότερα αντιρετροϊκή θεραπεία (μελέτη APV30003).

Αμφότερες οι μελέτες συνέκριναν την φουσαμπρεναβίρη / ριτοναβίρη με την λοπιναβίρη / ριτοναβίρη.

Ενήλικες ασθενείς που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν αντιρετροϊκή θεραπεία

Σε μία τυχαιοποιημένη ανοικτή μελέτη (ESS100732) σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει ξανά αντιρετροϊκή θεραπεία, η χορήγηση φουσαμπρεναβίρης (700 mg) και ριτοναβίρης σε χαμηλή δόση (100 mg) δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με αβακαβίρη / λαμβουδίνη (600 mg / 300 mg) με τη μορφή δισκίου σταθερής δόσης χορηγούμενου μία φορά την ημέρα έδειξε συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα στις 48 εβδομάδες σε σχέση με τη λοπιναβίρη / ριτοναβίρη (400 mg / 100 mg) χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα, σε συνδυασμό με αβακαβίρη / λαμβουδίνη (600 mg / 300 mg μία φορά την ημέρα).

Η αποτελεσματικότητα της φουσαμπρεναβίρης συγχρηγούμενης με ριτοναβίρη και της λοπιναβίρης / ριτοναβίρης ήταν συγκρίσιμη (non-inferiority), βάσει του ποσοστού των ασθενών που πέτυχαν επίπεδα στο πλάσμα HIV-1 RNA < 400 αντίγραφα/ml σε 48 εβδομάδες (πρωτεύον τελικό σημείο). Όσο αφορά την TLOVR (χρόνος που απαιτείται για την απώλεια της ιολογικής ανταπόκρισης) ανάλυσης για τον ΠΤΤ(Ε) πληθυσμό, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν <400 αντίγραφα/ml ήταν 73 % (315 / 434) στην ομάδα της φουσαμπρεναβίρης με ριτοναβίρη έναντι 71 % (317 / 444) των ασθενών που έλαβαν λοπιναβίρη / ριτοναβίρη, με 95 % διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς [-4,84%; 7;05%].

Οι εκβάσεις ως προς την αποτελεσματικότητα ανά υποομάδες περιγράφονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 1 Έκβαση ως προς την αποτελεσματικότητα στην Εβδομάδα 48 στην ESS100732 (Ασθενείς που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν ART)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg δις ημερησίως (n= 434)	LPV/RTV 400 mg/100 mg δις ημερησίως (n=444)
Πληθυσμός ΠΤΤ-Ε TLOVR ανάλυση	Ποσοστό με HIV-1 RNA < 400 αντίγραφα/ml	
Όλα τα άτομα	72,5 %	71,4%
Αρχική τιμή HIV-1 RNA < 100,000 αντίγραφα/ml	69,5 % (n=197)	69,4% (n=209)
Αρχική τιμή HIV-1 RNA ≥ 100,000 αντίγραφα/ml	75,1% (n=237)	73,2% (n=235)
	Ποσοστό με HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα /ml	
Όλα τα άτομα	66%	65%
Αρχική τιμή HIV-1 RNA < 100,000 αντίγραφα /ml	67% (n=197)	64% (n=209)

Αρχική τιμή HIV-1 RNA \geq 100,000 αντίγραφα/ml	65% (n=237)	66% (n=235)
	Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή στα κύτταρα CD4 (κύτταρα/μl)	
ITT-E παρατηρούμενη ανάλυση	176 (n=323)	191 (n=336)

Μετά την ολοκλήρωση της περιόδου θεραπείας 48 εβδομάδων, άτομα σε Ευρωπαϊκά και Καναδικά κέντρα τηρούσαν τις προϋποθέσεις για να συμμετάσχουν σε παράταση της μελέτης έως την εβδομάδα 144, διατηρώντας το αρχικό θεραπευτικό σχήμα σύμφωνα με την αρχική τυχαιοποίηση. Μόνο 22% του αρχικού πληθυσμού στη μελέτη KLEAN συμμετείχε στην παράταση της μελέτης.

Οι εκβάσεις ως προς την αποτελεσματικότητα περιγράφονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 2 Έκβαση ως προς την αποτελεσματικότητα στις Εβδομάδες 96 και 144 στην Παράταση της ESS100732 (Ασθενείς που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν ART)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg δισ ημερησίως (n= 105)	LPV/RTV 400 mg/100 mg δισ ημερησίως (n=91)
Πληθυσμός ITT (Ext) TLOVR ανάλυση	Ποσοστό με HIV-1 RNA < 400 αντίγραφα/ml	
Εβδομάδα 96	93%	87%
Εβδομάδα 144	83%	70%
	Ποσοστό με HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα /ml	
Εβδομάδα 96	85%	75%
Εβδομάδα 144	73%	60%
ITT (Ext) Παρατηρούμενη ανάλυση	Μέση Μεταβολή από την αρχική τιμή σε κύτταρα CD4 (κύτταρα/μl)	
Εβδομάδα 96	292 (n=100)	286 (n=84)
Εβδομάδα 144	300 (n=87)	335 (n=66)

Ενήλικες ασθενείς που έχουν λάβει στο παρελθόν αντιρετροϊκή θεραπεία

Σε μία τυχαιοποιημένη ανοικτή μελέτη (APV30003) σε ασθενείς που είχαν λάβει αναστολείς της πρωτεάσης με ιολογική αποτυχία (μικρότερη από ή ίση με δύο PIs) ο συνδυασμός φοσαμπρεναβίρης με ριτοναβίρη (700/ 100 mg δύο φορές ημερησίως ή 1400/ 200 mg άπαξ ημερησίως) δεν επέδειξε μεγαλύτερη ιϊκή καταστολή σε σχέση με τη λοπιναβίρη/ ριτοναβίρη, όπως μετρήθηκε με τον υπολογισμό της μέσης επιφάνειας κάτω από την καμπύλη μείον τη βασική τιμή (AAUCMB) για το HIV-1 RNA πλάσματος κατά τη διάρκεια των 48 εβδομάδων (το βασικό τελικό σημείο). Τα αποτελέσματα ήταν υπέρ της ομάδας λοπιναβίρη/ ριτοναβίρη όπως περιγράφονται παρακάτω.

Όλοι οι ασθενείς σε αυτήν τη μελέτη εμφάνισαν αποτυχία στη θεραπεία σε ένα προηγούμενο θεραπευτικό σχήμα με έναν αναστολέα πρωτεάσης (οριζόμενη ως HIV-1 RNA πλάσματος το οποίο δεν εμφάνισε λιγότερα από 1000 αντίγραφα/ ml τουλάχιστον μετά από 12 συνεχείς εβδομάδες θεραπείας, ή ως η αρχική καταστολή του HIV-1RNA το οποίο επανήλθε στα ≥ 1000 αντίγραφα /ml). Πάντως μόνο 65 % των ασθενών ελάμβανε ένα σχήμα με βάση PI στην εισαγωγή της μελέτης.

Ο πληθυσμός που συμμετείχε ήταν κυρίως ασθενείς που είχαν λάβει ξανά μέτρια αντιρετροϊκή θεραπεία. Η μέση διάρκεια σε προηγούμενη έκθεση στους NRTIs ήταν 257 εβδομάδες για τους ασθενείς που ελάμβαναν φουσαμπρεναβίρη μαζί με ριτοναβίρη δύο φορές ημερησίως (79 % είχαν ≥ 3 πριν τους NRTIs) και 210 εβδομάδες για τους ασθενείς που έλαβαν λοπιναβίρη/ ριτοναβίρη (64 % είχαν ≥ 3 πριν τους NRTIs). Η μέση διάρκεια προηγούμενης έκθεσης στους αναστολείς πρωτεάσης ήταν 149 εβδομάδες για τους ασθενείς που ελάμβαναν φουσαμπρεναβίρη μαζί με ριτοναβίρη δύο φορές ημερησίως (49 % έλαβαν ≥ 2 πριν τους PIs) και 130 εβδομάδες για τους ασθενείς που ελάμβαναν λοπιναβίρη/ ριτοναβίρη (40 % έλαβαν ≥ 2 πριν τους PIs).

Οι μέσοι όροι AAUCMBs (\log_{10} c/ml) στον πληθυσμό ITT (E) (Παρατηρούμενη ανάλυση) στις 48 εβδομάδες (αρχικό τελικό σημείο) και άλλες εκβάσεις ως προς την αποτελεσματικότητα ανά υποκατηγορία περιγράφονται στους παρακάτω πίνακες.

Πίνακας 3 Εκβάσεις ως προς την αποτελεσματικότητα στην Εβδομάδα 48 στην APV30003 Πληθυσμός ITT(E) (Ασθενείς που έχουν λάβει στο παρελθόν ART)

	FPV/RTV δις ημερησίως (N=107)	LPV/RTV δις ημερησίως (N=103)
AAUCMB Παρατηρούμενη ανάλυση	Μέση τιμή (n)	Μέση τιμή (n)
Όλοι οι ασθενείς	-1,53 (105)	-1,76 (103)
1000 – 10,000 αντίγραφα/ml	-1,53 (41)	-1,43 (43)
>10,000 – 100,000 αντίγραφα /ml	-1,59 (45)	-1,81 (46)
>100,000 αντίγραφα /ml	-1,38 (19)	-2,61 (14)
FPV/RTV δις ημερησίως vs LPV/RTV δις ημερησίως	AAUCMB Μέση διαφορά (97,5% CI)	
Όλοι οι ασθενείς	0,244 (-0,047, 0,536)	
1000 – 10,000 αντίγραφα /ml	-0,104 (-0,550, 0,342)	
>10,000 – 100,000 αντίγραφα /ml	0,216 (-0,213, 0,664)	
>100,000 αντίγραφα /ml	1,232 (0,512, 1,952)	
AAUCMB Παρατηρούμενη ανάλυση	Μέση τιμή (n)	Μέση τιμή (n)
Όλοι οι ασθενείς	-1,53 (105)	-1,76 (103)
Αριθμός 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 σε OBT ¹ 0	-1,42 (8)	-1,91 (4)
1	-1,30 (35)	-1,59 (23)
≥ 2	-1,68 (62)	-1,80 (76)
Όλοι οι ασθενείς, RD=F Ανάλυση ²	n (%)	n(%)
Άτομα (%) με HIV-1 RNA στο πλάσμα <50 αντίγραφα/ml	49 (46%)	52 (50%)
Άτομα (%) με HIV-1 RNA στο πλάσμα <400 αντίγραφα /ml	62 (58%)	63 (61%)
Άτομα με >1 log ₁₀ μεταβολή από την αρχική τιμή του HIV-1 RNA στο πλάσμα	62 (58%)	71 (69%)
Μεταβολή από την αρχική τιμή στα κύτταρα CD4 (κύτταρα/μl)	Μέση τιμή (n)	Μέση τιμή (n)
Όλοι οι ασθενείς	81 (79)	91 (85)

Κλειδί: ¹GSS σε OBT: Βαθμός γονοτυπικής ευαισθησίας σε βελτιστοποιημένο υπόβαθρο. Το GSS παρήχθη χρησιμοποιώντας τις κατευθυντήριες οδηγίες του ANRS 2007. ²RD=F: Επανεμφάνιση ή διακοπή ίσον αποτυχημένη ανάλυση που είναι ισοδύναμη με TLOVR. FPV/RTV δις ημερησίως – Φοσαμπρεναβίρη με ριτοναβίρη δις ημερησίως, LPV/RTV δις ημερησίως – Λοπιναβίρη / ριτοναβίρη δις ημερησίως

Πίνακας 4. AAUCMB στην Εβδομάδα 48 ανά βαθμό γονοτυπικής ευαισθησίας σε OBT και αρχική τιμή αντοχής σε FPV/RTV

Βαθμός γονοτυπικής ευαισθησίας σε OBT	Εβδομάδα 48 AAUCMB (n)		
	Όλα τα άτομα	Ευαίσθητο σε FPV/R TV < 4 μεταλλάξεις από την βαθμολογία	Αντοχή σε FPV/RTV ≥ 4 μεταλλάξεις από την βαθμολογία
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)
Όλοι οι ασθενείς	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)

Όπως φαίνεται στον παραπάνω πίνακα υπήρχαν μόνο 16 ασθενείς που είχαν αρχικά τον ιό με αντοχή στο FPV/RTV σύμφωνα με τη βαθμολογία ANRS. Δεδομένα από αυτό τον μικρό αριθμό που αναλύθηκαν περαιτέρω ανά υποκατηγορίες GSS χρειάζεται να ερμηνευτούν με προσοχή.

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ώστε να προτείνεται η χρήση φουσαμπρεναβίρης με ριτοναβίρη σε ασθενείς με προηγούμενη βαρεία θεραπεία.

Παιδιά και έφηβοι ασθενείς ηλικίας άνω των 6 ετών

Τα δισκία και το πόσιμο εναιώρημα φουσαμπρεναβίρης με ριτοναβίρη σε συνδυασμό με NRTIs έχουν αξιολογηθεί σε παιδιά και έφηβους ασθενείς που δεν είχαν λάβει και που είχαν λάβει στο παρελθόν αναστολέα πρωτεάσης. Το όφελος σε αυτή την ηλικιακή ομάδα παρήχθη κυρίως από την μελέτη APV29005, μια ανοικτή μελέτη διάρκειας 48 εβδομάδων και αξιολογεί το προφίλ φαρμακοκινητικής, την ασφάλεια και την αντικτική δραστηριότητα της φουσαμπρεναβίρης με ριτοναβίρη χορηγούμενης δις ημερησίως σε ασθενείς ηλικίας 2 έως 18 ετών με αναστολέα πρωτεάσης HIV 1 που έχουν λάβει και που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν θεραπεία με αναστολέα πρωτεάσης. Τα αποτελέσματα έως τις 48 εβδομάδες θεραπείας παρέχονται παρακάτω.

Στην APV29005 συμμετείχαν 30 ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών (η πλειονότητα των οποίων έλαβαν θεραπεία με φουσαμπρεναβίρη / ριτοναβίρη 18/3 mg/kg δις ημερησίως ή το σχήμα δισκίων για ενήλικες) και 40 ασθενείς ηλικίας 12 έως 18 ετών (η πλειονότητα των οποίων έλαβαν θεραπεία με το σχήμα δισκίων ενηλίκων).

Πίνακας 5. Αρχικά χαρακτηριστικά και αποτελεσματικότητα την Εβδομάδα 48 σε APV29005 ITT(E) Πληθυσμό

	Ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 N=30	Ασθενείς ηλικίας 12 έως 18 N=40
Αρχικά χαρακτηριστικά		
Κατάσταση ART/PI, n (%)		
Ασθενείς που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν ART	2 (7)	14 (35)
Ασθενείς που έχουν λάβει στο παρελθόν ART, ασθενείς που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν PI	8 (27)	12 (30)
Ασθενείς που έχουν λάβει στο παρελθόν PI	20 (67)	14 (35)
Μέση διάρκεια πριν την έκθεση σε ART, εβδομάδες		
NRTI	386	409
PI	253	209
Μέση τιμή πλάσματος HIV-1 RNA log₁₀ αντίγραφα/mL	4,6 (n=29)	4,7
>100.000 αντίγραφα/mL, n (%)	9 (31)	13 (33)
Μέση τιμή CD4 κύτταρα/μl	470	250
Αριθμός CD4 < 350 κύτταρα/μl, n (%)	10 (33)	27 (68)
Αποτελεσματικότητα		
Ασθενείς με πλάσμα HIV-1 RNA <400 αντίγραφα /ml, ανάλυση snapshot	16 (53%)	25 (63%)
Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή σε κύτταρα CD4 (κύτταρα /μl), παρατηρούμενη ανάλυση	210 (n=21)	140 (n=35)

Αυτά τα δεδομένα ενισχύθηκαν περαιτέρω από την υποστηρικτική μελέτη APV20003, ωστόσο χρησιμοποιήθηκε διαφορετικό δοσολογικό σχήμα από αυτό της μελέτης APV29005.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η φουσαμπρεναβίρη υδρολύεται ταχύτατα και σχεδόν ολοκληρωτικά σε αμπρεναβίρη και ανόργανο φώσφορο πριν να φτάσει στην συστηματική κυκλοφορία. Η μετατροπή της φουσαμπρεναβίρης σε αμπρεναβίρη φαίνεται να λαμβάνει χώρα καταρχήν στο εντερικό επιθήλιο.

Έχουν αξιολογηθεί οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της αμπρεναβίρης μετά τη συγχορήγηση του Telzir με ριτοναβίρη σε υγιή ενήλικα άτομα και σε ασθενείς μολυσμένους από τον HIV-1 και δεν παρατηρήθηκαν ουσιαστικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων.

Και οι δύο μορφές του Telzir, ως δισκίο και ως εναιώρημα από του στόματος, χορηγούμενα σε κατάσταση νηστείας, επιτυγχάνουν ισοδύναμες τιμές AUC_{∞} αμπρεναβίρης στο πλάσμα και το Telzir με τη μορφή εναιωρήματος από του στόματος επιτυγχάνει 14 % υψηλότερη C_{max} αμπρεναβίρης στο πλάσμα σε σχέση με τα από του στόματος δισκία.

Πάντως η βιοδιαθεσιμότητα δεν μπορεί να αποδειχθεί όταν το πόσιμο εναιώρημα δοθεί με φαγητό. Επομένως το πόσιμο εναιώρημα Telzir θα πρέπει να λαμβάνεται από ενήλικες ασθενείς **χωρίς** φαγητό με άδειο στομάχι (βλέπε παράγραφο 4.2).

Απορρόφηση

Μετά την εφάπαξ χορήγηση φουσαμπρεναβίρης, οι υψηλότερες συγκεντρώσεις πλάσματος της αμπρεναβίρης παρατηρούνται περίπου 2 ώρες μετά τη χορήγηση. Γενικά, οι τιμές της AUC για τη φουσαμπρεναβίρη είναι μικρότερες του 1 % από αυτές που παρατηρούνται για την αμπρεναβίρη. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της φουσαμπρεναβίρης στους ανθρώπους δεν έχει καθιερωθεί.

Μετά την από του στόματος χορήγηση πολλαπλών ισοδύναμων δόσεων φουσαμπρεναβίρης και αμπρεναβίρης, παρατηρήθηκαν συγκρίσιμες τιμές της AUC για την αμπρεναβίρη. Ωστόσο, οι τιμές της C_{max} ήταν κατά 30 % χαμηλότερες και οι τιμές της C_{min} κατά 28 % υψηλότερες με τη φουσαμπρεναβίρη.

Η συγχορήγηση ριτοναβίρης με φουσαμπρεναβίρη αυξάνει την AUC της αμπρεναβίρης στο πλάσμα κατά 2 φορές περίπου και την $C_{\tau,ss}$ στο πλάσμα κατά 4- έως 6-φορές, συγκριτικά με τις τιμές που επιτυγχάνονται όταν χορηγείται μόνο φουσαμπρεναβίρη.

Μετά την από του στόματος χορήγηση πολλαπλών δόσεων φουσαμπρεναβίρης 700 mg μαζί με 100 mg ριτοναβίρης δύο φορές ημερησίως, η αμπρεναβίρη απορροφήθηκε ταχύτατα με μία γεωμετρική μέση (95 % CI) μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος σταθερής κατάστασης της αμπρεναβίρης, (C_{max}) της τάξης των 6,08 (5,38-6,86) $\mu\text{g/ml}$ η οποία συμβαίνει περίπου 1,5 (0,75-5,0) ώρες μετά τη δόσολογία (t_{max}). Η μέση χαμηλότερη τιμή συγκέντρωσης πλάσματος σταθερής κατάστασης της αμπρεναβίρης (C_{min}) ήταν 2,12 (1,77-2,54) $\mu\text{g/ml}$ και η AUC_{0-tau} ήταν 39,6 (34,5-45,3) $\text{h} \cdot \mu\text{g/m}$.

Η χορήγηση του πόσιμου εναιωρήματος φουσαμπρεναβίρης με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (967 kcal, 67 γραμμάρια λίπος, 33 γραμμάρια πρωτεΐνες, 58 γραμμάρια υδατάνθρακες) μείωσε την $AUC(0-\infty)$ της αμπρεναβίρης στο πλάσμα κατά 28% και τη C_{max} κατά 46% και καθυστέρησε τον T_{max} κατά 0,72 ώρες. Για ενήλικες ασθενείς, το πόσιμο εναιώρημα φουσαμπρεναβίρης πρέπει να λαμβάνεται **χωρίς** φαγητό με άδειο στομάχι. Τα παιδιά και οι έφηβοι πρέπει να λαμβάνουν το πόσιμο εναιώρημα φουσαμπρεναβίρης **με φαγητό**. Συνεπώς, οι δόσολογικές συστάσεις για τον συγκεκριμένο πληθυσμό λαμβάνουν υπόψη την παρατηρηθείσα επίδραση της τροφής (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η συγχορήγηση της αμπρεναβίρης με χυμό γκρέϊπφρουτ, δε συνδέεται με κλινικά σημαντικές αλλαγές στη φαρμακοκινητική της αμπρεναβίρης πλάσματος.

Κατανομή

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής της αμπρεναβίρης μετά από χορήγηση Telzir είναι περίπου 430 λίτρα (6 l/kg-υποθέτοντας ότι το σωματικό βάρος είναι 70 kg), υποδεικνύοντας μεγάλο όγκο κατανομής με διείσδυση της αμπρεναβίρης ελεύθερα μέσα στους ιστούς, πέρα από τη συστηματική κυκλοφορία. Η

τιμή αυτή μειώνεται κατά 40 % περίπου όταν το Telzir συγχωρηγείται με ριτοναβίρη, το πιθανότερο λόγω αύξησης της βιοδιαθεσιμότητας της αμπρεναβίρης.

Σε *in vitro* μελέτες η πρωτεϊνική σύνδεση της αμπρεναβίρης είναι περίπου 90 %. Συνδέεται με το άλφα-1- οξύ της γλυκοπρωτεΐνης (AAG) και με τη λευκοματίνη, αλλά έχει υψηλότερη συγγένεια με την AAG. Απεδείχθη ότι οι συγκεντρώσεις της AAG μειώνονται κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας. Αυτή η αλλαγή θα μειώσει τη συνολική συγκέντρωση της δραστικής ουσίας στο πλάσμα, εν τούτοις το ποσό της αδέσμευτης αμπρεναβίρης, η οποία είναι το δραστικό μέρος, μάλλον δεν θα αλλάξει.

Η είσοδος της αμπρεναβίρης στο CSF είναι αμελητέα στους ανθρώπους. Η αμπρεναβίρη φαίνεται να εισέρχεται στο σπέρμα, αν και οι συγκεντρώσεις στο σπέρμα είναι μικρότερες από τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα.

Βιομετασχηματισμός

Η φουσαμπρεναβίρη υδρολύεται άμεσα και σχεδόν πλήρως σε αμπρεναβίρη και ανόργανο φωσφορικό άλας καθώς απορροφάται διαμέσου του εντερικού επιθήλιου μετά από χορήγηση από το στόμα. Η αμπρεναβίρη πρωταρχικά μεταβολίζεται από το ήπαρ, με λιγότερο από 1 % να απεκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα. Η κύρια οδός μεταβολισμού είναι μέσω του ενζύμου CYP3A4 του κυτοχρώματος P450. Ο μεταβολισμός της αμπρεναβίρης αναστέλλεται από τη ριτοναβίρη, μέσω αναστολής του CYP3A4, με αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις αμπρεναβίρης στο πλάσμα. Επιπλέον η αμπρεναβίρη είναι επίσης αναστολέας του ενζύμου CYP3A4, αν και σε μικρότερο βαθμό από τη ριτοναβίρη. Γι' αυτό φάρμακα που επάγουν, αναστέλλουν ή είναι υποστρώματα του CYP3A4, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με το Telzir με ριτοναβίρη (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

Αποβολή

Μετά από χορήγηση του Telzir, ο χρόνος ημίσειας ζωής της αμπρεναβίρης είναι 7,7 ώρες. Όταν το Telzir συγχωρηγείται με ριτοναβίρη, ο χρόνος ημίσειας ζωής της αμπρεναβίρης αυξάνεται σε 15 - 23 ώρες. Η κύρια οδός αποβολής της αμπρεναβίρης γίνεται μέσω ηπατικού μεταβολισμού, με λιγότερο από 1 % να απεκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα και μη ανιχνεύσιμη αμπρεναβίρη στα κόπρανα. Οι μεταβολίτες αποτελούν περίπου το 14 % της χορηγηθείσας δόσης της αμπρεναβίρης στα ούρα και περίπου το 75 % στα κόπρανα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιά

Σε μια κλινική μελέτη σχετικά με τη φαρμακοκινητική της φουσαμπρεναβίρης σε παιδιατρικούς ασθενείς, οκτώ ασθενείς ηλικίας 12 έως 18 ετών έλαβαν την τυπική δόση φουσαμπρεναβίρης για ενηλίκους σε δισκία των 700 mg δις ημερησίως (με ριτοναβίρη 100 mg δις ημερησίως). Σε σύγκριση με τον ιστορικό πληθυσμό ενηλίκων που έλαβε φουσαμπρεναβίρη / ριτοναβίρη 700 / 100 mg δις ημερησίως, οι ασθενείς ηλικίας 12 με 18 ετών είχαν κατά 20% χαμηλότερες τιμές AUC(0-24), 23 % χαμηλότερες τιμές C_{max} και 20% χαμηλότερες τιμές C_{min} της APV στο πλάσμα. Τα παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών (n=9) που έλαβαν φουσαμπρεναβίρη / ριτοναβίρη 18/3 mg/kg δις ημερησίως είχαν κατά 26% υψηλότερες τιμές AUC(0-24) και παρόμοιες τιμές C_{max} και C_{min} σε σύγκριση με τον ιστορικό πληθυσμό ενηλίκων που έλαβε φουσαμπρεναβίρη / ριτοναβίρη 700 / 100 mg δις ημερησίως.

Η APV20002 είναι μια ανοικτή μελέτη, φάσης II, διάρκειας 48 εβδομάδων σχεδιασμένη να αξιολογήσει τη φαρμακοκινητική, την ασφάλεια, την ανοχή και την αντική δραστηριότητα της φουσαμπρεναβίρης χωρίς και με ριτοναβίρη σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 4 εβδομάδων έως < 2 ετών. Σε σύγκριση με τον ιστορικό πληθυσμό ενηλίκων που έλαβαν φουσαμπρεναβίρη με ριτοναβίρη 700 mg / 100 mg δις ημερησίως, σε μια υποομάδα έντε παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 6 έως < 24 μηνών που έλαβαν φουσαμπρεναβίρη / ριτοναβίρη 45/7 mg/kg δις ημερησίως καταδείχτηκε ότι παρά την πενταπλάσια περίπου αύξηση των δόσεων φουσαμπρεναβίρης και ριτοναβίρης σε βάση mg/kg, η

AUC(0-τ) της αμπρεναβίρης στο πλάσμα ήταν κατά 48% περίπου χαμηλότερη, η C_{max} κατά 26 % χαμηλότερη και η C_t κατά 29% χαμηλότερη στους παιδιατρικούς ασθενείς. Δεν μπορούν να γίνουν δοσολογικές συστάσεις για τα πολύ μικρά παιδιά (ηλικίας < 2 ετών) και το Telzir με ριτοναβίρη δεν συνιστάται για τον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών (βλέπε παράγραφο 4.2). Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική της φοσαμπρεναβίρης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς άνω των 65 ετών.

Νεφρική ανεπάρκεια

Δεν έχουν γίνει ειδικές μελέτες σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Λιγότερο από 1 % της θεραπευτικής δόσης της αμπρεναβίρης απεκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα. Η νεφρική απέκκριση της ριτοναβίρης είναι επίσης αμελητέα, επομένως η επίπτωση της νεφρικής ανεπάρκειας στην αποβολή της αμπρεναβίρης και της ριτοναβίρης θα πρέπει να είναι ελάχιστη.

Ηπατική ανεπάρκεια

Στον άνθρωπο η φοσαμπρεναβίρη μετατρέπεται σε αμπρεναβίρη. Η κύρια οδός αποβολής της αμπρεναβίρης και της ριτοναβίρης είναι μέσω ηπατικού μεταβολισμού.

Η φαρμακοκινητική της αμπρεναβίρης στο πλάσμα αξιολογήθηκε σε μία μελέτη επαναλαμβανόμενης δόσης 14 ημερών σε ενήλικα άτομα με HIV-1 λοίμωξη με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια που έλαβαν φοσαμπρεναβίρη με ριτοναβίρη σε σύγκριση με αναλογικό πληθυσμό ελέγχου με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Σε άτομα με ήπια ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία κατά Child-Pugh 5-6), το δοσολογικό σχήμα της φοσαμπρεναβίρης 700 mg δύο φορές την ημέρα με τη μειωμένη δοσολογική συχνότητα της ριτοναβίρης 100 mg μία φορά την ημέρα, έδωσε ελαφρά υψηλότερη C_{max} αμπρεναβίρης στο πλάσμα (17 %), ελαφρά υψηλότερη AUC(0-12) αμπρεναβίρης στο πλάσμα (22 %), παρόμοιες συνολικές τιμές C12 αμπρεναβίρης στο πλάσμα και περίπου 117 % υψηλότερες τιμές C12 αδέσμευτης αμπρεναβίρης στο πλάσμα συγκριτικά με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία που έλαβαν το σύνηθες σχήμα φοσαμπρεναβίρη / ριτοναβίρη 700 mg / 100 mg δύο φορές την ημέρα.

Σε άτομα με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία κατά Child-Pugh 7-9), η μειωμένη δόση φοσαμπρεναβίρης 450 mg δύο φορές την ημέρα με μειωμένη συχνότητα ριτοναβίρης 100 mg μία φορά την ημέρα προβλέπεται να δώσει παρόμοια C_{max} και AUC(0-12) αμπρεναβίρης στο πλάσμα, αλλά περίπου 35 % χαμηλότερες συνολικές τιμές C12 αμπρεναβίρης στο πλάσμα και περίπου 88 % υψηλότερες τιμές C12 αδέσμευτης αμπρεναβίρης στο πλάσμα από ότι επιτεύχθηκε σε άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία που έλαβαν το σύνηθες σχήμα φοσαμπρεναβίρη με ριτοναβίρη 700 mg / 100 mg δύο φορές την ημέρα. Οι προβλεπόμενες εκθέσεις βασίζονται σε προβολή των δεδομένων που παρατηρήθηκαν μετά τη χορήγηση φοσαμπρεναβίρης 300 mg δύο φορές την ημέρα με ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια.

Σε άτομα με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία κατά Child-Pugh: 10-15): η μειωμένη δόση φοσαμπρεναβίρης 300 mg δύο φορές την ημέρα με μειωμένη δοσολογική συχνότητα ριτοναβίρης 100 mg μία φορά την ημέρα, έδωσαν 19% χαμηλότερη C_{max} αμπρεναβίρης στο πλάσμα, 23% χαμηλότερη AUC (0-12) και 38% χαμηλότερες τιμές C12, αλλά παρόμοιες τιμές C12 μη δεσμευμένης αμπρεναβίρης στο πλάσμα, από ότι αυτές που επιτεύχθηκαν σε άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία που έλαβαν κανονικό δοσολογικό σχήμα φοσαμπρεναβίρης και ριτοναβίρης 700 mg / 100 mg δύο φορές την ημέρα. Παρά την μείωση της δοσολογικής συχνότητας της ριτοναβίρης, τα άτομα με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια είχαν 64% υψηλότερη C_{max} ριτοναβίρης, 40% υψηλότερη AUC(0-24) ριτοναβίρης και 38% υψηλότερη C12 ριτοναβίρης από ότι επιτεύχθηκε σε άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία που έλαβαν κανονικό δοσολογικό σχήμα φοσαμπρεναβίρης και ριτοναβίρης 700 mg / 100 mg δύο φορές την ημέρα.

Η φοσαμπρεναβίρη με τη ριτοναβίρη ήταν γενικά καλά ανεκτές σε άτομα με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια και τα σχήματα αυτά είχαν παρόμοιο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών και

κλινικών εργαστηριακών όπως σε προηγούμενες μελέτες σε άτομα με HIV-1 λοίμωξη με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Κύσηση

Η φαρμακοκινητική της αμπρεναβίρης (APV) μελετήθηκε σε έγκυες γυναίκες που έλαβαν FPV/RTV 700/100 mg δύο φορές την ημέρα κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου (n=6) ή τρίτου τριμήνου (n=9) και μετά τον τοκετό. Η έκθεση στην APV ήταν 25-35% χαμηλότερη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η μέση γεωμετρική τιμή για την APV (95% CI) και η C_{tau} ήταν 1,31 (0,97, 1,77), 1,34 (0,95, 1,89) και 2,03 (1,46, 2,83) μg/mL για το δεύτερο τρίμηνο, τρίτο τρίμηνο και μετά τον τοκετό αντίστοιχα, και εντός του εύρους των τιμών σε μη εγκύους ασθενείς σε ίδια σχήματα που περιέχουν FPV/RTV.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η τοξικότητα ήταν παρόμοια με αυτή της αμπρεναβίρης και συνέβη σε επίπεδα έκθεσης της αμπρεναβίρης στο πλάσμα κάτω από τα επίπεδα έκθεσης στους ανθρώπους μετά τη θεραπεία με φοσαμπρεναβίρη σε συνδυασμό με ριτοναβίρη στη συνιστώμενη δόση.

Σε επαναλαμβανόμενες μελέτες τοξικότητας σε ενήλικες σκύλους και γάτες, η φοσαμπρεναβίρη εμφάνισε ενδείξεις γαστρεντερικών διαταραχών (σιελόρροια, έμετο και μαλακά έως υδαρή κόπρανα) και ηπατικές μεταβολές (αυξημένο βάρος ήπατος, αυξημένη δραστηριότητα ηπατικών ενζύμων ορού και μικροσκοπικές αλλαγές, συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής νέκρωσης). Η τοξικότητα δεν επιδεινώθηκε, σε σύγκριση με αυτή των ενήλικων ζώων, όταν χορηγήθηκε θεραπεία σε νεαρά ζώα, αλλά τα δεδομένα υποδεικνύουν εντονότερη ανταπόκριση στη δόση.

Σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας της φοσαμπρεναβίρης σε αρουραίους, η γονιμότητα στα αρσενικά δεν επηρεάστηκε. Με την υψηλή δόση στα θηλυκά παρατηρήθηκε μείωση του βάρους της κυοφορούσας μήτρας, (0 έως 16%) πιθανώς λόγω της μείωσης του αριθμού των ωχρών σωματίων των ωοθηκών και των εμφυτευμάτων. Στους κυοφορούντες αρουραίους και κουνέλια δεν υπήρξε σημαντική επίδραση στην εμβryo-εμβρυϊκή ανάπτυξη. Ωστόσο, ο αριθμός των αποβολών αυξήθηκε. Στα κουνέλια, η συστηματική έκθεση σε υψηλές δόσεις ήταν μόνο 0,3 φορές της ανθρώπινης έκθεσης στη μέγιστη κλινική δόση και επομένως η ανάπτυξη τοξικότητας της φοσαμπρεναβίρης δεν έχει πλήρως καθοριστεί. Σε αρουραίους που εκτέθηκαν πριν και μετά τη γέννηση σε φοσαμπρεναβίρη, τα νεογνά εμφάνισαν επηρεασμένη φυσική και λειτουργική ανάπτυξη και ελαττωμένη κατά μήκος αύξηση. Η επιβίωση των νεογνών ήταν ελαττωμένη. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε ελαττωμένος αριθμός σημείων εμφύτευσης ανά λίτρο και παράταση της κυοφορίας όταν τα νεογνά ζευγάρωσαν μετά την ωρίμανσή τους.

Η φοσαμπρεναβίρη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος ή γονοτοξική σε μεγάλο αριθμό *in vivo* και *in vitro* μελετών. Σε μακροχρόνιες μελέτες καρκινογένεσης με τη φοσαμπρεναβίρη σε ποντίκια και αρουραίους, παρατηρήθηκαν αύξηση των ηπατοκυτταρικών αδενωμάτων και καρκινωμάτων στα ποντίκια σε επίπεδα έκθεσης ισοδύναμα με 0,1 έως 0,3 φορές αυτών που παρατηρούνται σε ανθρώπους, όταν χορηγούνται 700 mg φοσαμπρεναβίρης συν 100 mg ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα και αύξηση των ηπατοκυτταρικών αδενωμάτων και των θυλακιδωδών αδενωμάτων του θυρεοειδούς στους αρουραίους, σε επίπεδα έκθεσης ισοδύναμα με 0,3 έως 0,6 φορές αυτών που παρατηρούνται σε ανθρώπους, όταν χορηγούνται 700 mg φοσαμπρεναβίρης συν 100 mg ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα. Η σημασία αυτών των ηπατοκυτταρικών ευρημάτων στα τρωκτικά για τους ανθρώπους είναι αβέβαια, ωστόσο δεν υπάρχει οποιαδήποτε ένδειξη από τις κλινικές δοκιμές ή από τη χρήση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου που να υποδεικνύει ότι αυτά τα ευρήματα είναι κλινικά σημαντικά. Μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης με φοσαμπρεναβίρη σε αρουραίους έδωσαν αποτελέσματα συμβατά με επαγωγή ηπατικών ενζύμων, η οποία προδιαθέτει τους αρουραίους σε νεοπλασίες του θυρεοειδούς. Η καρκινογόνος δράση στο θυρεοειδή, εκτιμάται ότι είναι ειδική για το είδος. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη. Σε αρουραίους υπήρξε μόνο μία αύξηση στην υπερπλασία του διάμεσου ιστού στους άρρενες σε επίπεδα έκθεσης ισοδύναμα με 0,5 φορές των επιπέδων που παρατηρούνται στους ανθρώπους και μία αύξηση στα ενδομήτρια αδενοκαρκινώματα στους θηλυκούς σε επίπεδα έκθεσης ισοδύναμα με 1,1 φορές των επιπέδων που

παρατηρούνται στους ανθρώπους. Η συχνότητα των ενδομήτριων ευρημάτων ήταν ελαφρώς αυξημένη έναντι της ομάδας ελέγχου, αλλά εντός των αποδεκτών ορίων για τους θηλυκούς αρουραίους. Η σημασία των ενδομητρίων αδενοκαρκινωμάτων για τους ανθρώπους δεν έχει εξακριβωθεί; ωστόσο δεν υπάρχει οποιαδήποτε ένδειξη από κλινικές δοκιμές ή από τη χρήση μετά την κυκλοφορία που να υποδεικνύει ότι αυτά τα ευρήματα είναι κλινικά σημαντικά.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Υπρομελλόζη
Σουκραλόζη
Προπυλενική γλυκόλη
Παραϋδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας (E218)
Παραϋδροξυβενζοϊκός προπυλεστέρας (E216)
Πολυσορβικό 80
Χλωριούχο ασβέστιο διυδρικό
Τεχνητό βελτιωτικό γεύσης grape bubblegum
Φυσικό βελτιωτικό γεύσης μέντας
Κεκαθαρμένο νερό

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.
Να απορρίπτεται 28 ημέρες μετά το πρώτο άνοιγμα.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μην καταψύχετε.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη από HDPE με πόμα ασφαλείας για τα παιδιά από πολυπροπυλένιο που περιέχει 225 ml πόσιμο ελαιώρημα.

Το κουτί περιέχει επίσης ένα εξάρτημα προσαρμογής της σύριγγας από πολυαιθυλένιο και μία δοσιμετρική σύριγγα 10 ml για χρήση από το στόμα, που αποτελείται από ένα κυλινδρικό σώμα από πολυπροπυλένιο (με διαβαθμίσεις ανά ml) και έμβολο από πολυαιθυλένιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/04/282/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 12 Ιουλίου 2004

Ημερομηνία ανανέωσης της άδειας: 15 Μαΐου 2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Glaxo Wellcome Operations, Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 ODJ, Ηνωμένο Βασίλειο

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

Πόσιμο εναιώρημα

Glaxo Operations UK Ltd (δραστηριοποιείται ως GlaxoWellcome Operations), Harmire Road, Barnard Castle, Co. Durham DL12 8DT, Ηνωμένο Βασίλειο

ή

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσεως του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2)

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο ΚΑΚ θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην Ενότητα 1.8.2. της Άδειας Κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΑ ΔΙΣΚΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Telzir 700 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Φοσαμπρεναβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 700 mg φοσαμπρεναβίρη ως φοσαμπρεναβίρη calcium (ισοδύναμα περίπου με 600 mg αμπρεναβίρης)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/04/282/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΟΔΗΓΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

telzir 700 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ ΓΙΑ ΤΑ ΔΙΣΚΙΑ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Telzir 700 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Φοσαμπρεναβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 700 mg φοσαμπρεναβίρη ως φοσαμπρεναβίρη calcium (ισοδύναμα περίπου με 600 mg αμπρεναβίρης)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/04/282/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΟΔΗΓΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Εφαρμόζεται μόνο στο εξωτερικό κουτί

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΟ ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Telzir 50 mg/ml πόσιμο εναιώρημα
Φοσαμπρεναβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml πόσιμου εναιωρήματος περιέχει 50 mg φοσαμπρεναβίρη ως φοσαμπρεναβίρη calcium (ισοδύναμα περίπου με 43 mg αμπρεναβίρης)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Αυτό το προϊόν περιέχει επίσης συντηρητικά:
παραϋδροξυβενζοϊκό μεθυλεστέρα (E218) και παραϋδροξυβενζοϊκό προπυλεστέρα (E216), βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Φιάλη με 225 ml πόσιμο εναιώρημα

Μία διαβαθμισμένη δοσομετρική σύριγγα 10 ml και ένας προσαρμογέας περιλαμβάνονται επίσης στη συσκευασία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση

Ανακινήστε καλά τη φιάλη πριν τη χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Να απορρίπτεται 28 ημέρες μετά το πρώτο άνοιγμα.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μην καταψύχετε

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/04/282/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΟΔΗΓΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

telzir 50 mg/ml

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ ΓΙΑ ΤΑ ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Telzir 50 mg/ml πόσιμο εναιώρημα
Φοσαμπρεναβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml πόσιμου εναιωρήματος περιέχει 50 mg φοσαμπρεναβίρη ως φοσαμπρεναβίρη calcium (ισοδύναμα περίπου με 43 mg αμπρεναβίρης)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Αυτό το προϊόν περιέχει επίσης συντηρητικά:
παραϋδροξυβενζοϊκό μεθυλεστέρα (E218) και παραϋδροξυβενζοϊκό προπυλεστέρα (E216), βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

225 ml πόσιμο εναιώρημα
Μία διαβαθμισμένη δοσομετρική σύριγγα 10 ml και ένας προσαρμογέας περιλαμβάνονται επίσης στη συσκευασία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση

Ανακινήστε καλά τη φιάλη πριν τη χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Να απορρίπτεται 28 ημέρες μετά το πρώτο άνοιγμα

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μην καταρύγετε

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/04/282/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΟΔΗΓΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Εφαρμόζεται μόνο στο εξωτερικό κουτί

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Telzir Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 700 mg Φοσαμπρεναβίρη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους – μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- **Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.**

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Telzir και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Telzir
3. Πώς να πάρετε το Telzir
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Telzir
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Telzir και ποια είναι η χρήση του

Το Telzir χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HIV (Ιός της Ανοσοανεπάρκειας του Ανθρώπου).

Το Telzir είναι ένα είδος φαρμάκου γνωστό ως αντιρετροϊκό. Λαμβάνεται με χαμηλές δόσεις ενός άλλου φαρμάκου, της ριτοναβίρης, η οποία αυξάνει τα επίπεδα του Telzir στο αίμα. Το Telzir ανήκει σε μια ομάδα αντιρετροϊκών φαρμάκων που ονομάζονται *αναστολείς πρωτεάσης*. Η πρωτεάση είναι ένα ένζυμο που παράγεται από τον HIV και το οποίο του προσδίδει την ικανότητα να πολλαπλασιάζεται μέσα στα λευκά αιμοσφαίρια (*κύτταρα CD4*) στο αίμα σας. Αναστέλλοντας τη λειτουργία της πρωτεάσης, το Telzir σταματά τον πολλαπλασιασμό του HIV και τον εμποδίζει να μολύνει περισσότερα κύτταρα CD4.

Το Telzir μαζί με χαμηλές δόσεις ριτοναβίρης χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα (“συνδυαστική αγωγή”) στη θεραπεία ενηλίκων, εφήβων και παιδιών ηλικίας άνω των 6 ετών με λοίμωξη από τον HIV.

Ο HIV μπορεί να αναπτύξει ανθεκτικότητα στα αντι-HIV φάρμακα. Προκειμένου να αποφευχθεί αυτό και να μην επιδεινωθεί η κατάστασή σας, είναι πολύ σημαντικό να λαμβάνετε όλα σας τα φάρμακα ακριβώς όπως αναγράφεται στη συνταγή.

Το Telzir δεν θα σας εμποδίσει να μεταδώσετε τον HIV. Η λοίμωξη με HIV μεταδίδεται μέσω της σεξουαλικής επαφής με φορέα του ιού, ή με μεταφορά μολυσμένου αίματος (π.χ. χρησιμοποιώντας τις ίδιες βελόνες).

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Telzir

Το Telzir πρέπει να λαμβάνεται σε συνδυασμό με χαμηλές δόσεις ριτοναβίρης και άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα. Είναι επομένως σημαντικό να διαβάσετε προσεκτικά το φύλλο οδηγιών χρήσεως που παρέχεται με αυτά τα φάρμακα. Εάν έχετε επιπλέον ερωτήσεις σχετικά με τη ριτοναβίρη

ή τα άλλα φάρμακα που σας συνταγογραφήθηκαν παρακαλείσθε να ρωτήσετε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Μην πάρετε το Telzir:

- **σε περίπτωση αλλεργίας** στη φουσαμπρεναβίρη, στην αμπρεναβίρη ή οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6) ή στη ριτοναβίρη.
- **εάν παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα:**
 - αλφουζοσίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του **προστάτη**)
 - αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη (χρησιμοποιούνται συχνά για την θεραπεία των συμπτωμάτων **αλλεργίας** – αυτά τα φάρμακα μπορεί να διατίθενται χωρίς συνταγή)
 - πιμοζίδη (χρησιμοποιείται για την θεραπεία της **σχιζοφρένειας**)
 - κουετιαπίνη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της **σχιζοφρένειας**, της **διπολικής διαταραχής** και της **μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής**)
 - λουρασιδόνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της **σχιζοφρένειας** και της **διπολικής διαταραχής**)
 - σιζαπρίδη (για την ανακούφιση της **δυσπεψίας**)
 - παράγωγα εργοταμίνης (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της **κεφαλαλγίας**)
 - ριφαμπικίνη (χρησιμοποιείται για την θεραπεία της **φυματίωσης**)
 - αμιοδαρόνη, κινιδίνη, φλεκαϊνίδη και προπαφαιρόνη (**φάρμακα για καρδιακές παθήσεις**)
 - βεπριδύλη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της **υψηλής αρτηριακής πίεσης**)
 - μιδαζολάμη από του στόματος ή τριαζολάμη από του στόματος (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του **άγχους**)
 - προϊόντα που περιέχουν το βότανο του Αγίου Ιωάννη (*Hypericum perforatum*).
 - λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη (χρησιμοποιούνται για τη μείωση των επιπέδων της **χοληστερόλης**)
 - σιλδεναφίλη εάν χρησιμοποιείται για τη θεραπεία **πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης**, (μία κατάσταση που επηρεάζει τα αιμοφόρα αγγεία στους πνεύμονες σας)
 - παριταπρεβίρη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από ιο της ηπατίτιδας C)

→ **Ενημερώστε το γιατρό σας εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωση σας.**

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Telzir

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν να πάρετε το Telzir:

- **Εάν έχετε γνωστή αλλεργία σε φάρμακα που περιέχουν σουλφοναμίδη.** Ίσως, επίσης, να είστε αλλεργικοί στο Telzir.
- **Εάν έχετε ηπατοπάθεια.** Ο γιατρός σας ενδέχεται να μειώσει τη δοσολογία του Telzir και της ριτοναβίρης, ανάλογα με την έκταση της ηπατικής βλάβης. Θα παρακολουθείτε κατά τη διάρκεια της αγωγής σας με Telzir. Εάν η ηπατοπάθειά σας επιδεινωθεί, μπορεί να χρειαστεί να διακόψετε τη λήψη του Telzir, προσωρινά ή μόνιμα. Οι ασθενείς με ηπατίτιδα Β ή C που λαμβάνουν συνδυαστική αγωγή διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν σοβαρά ηπατικά προβλήματα.
- **Εάν έχετε αιμορροφιλία.** Μπορεί να παρατηρηθεί αυξημένη αιμορραγία κατά τη διάρκεια της αγωγής με αναστολείς πρωτεάσης (όπως το Telzir). Τα αίτια δεν είναι γνωστά. Μπορεί να χρειαστείτε επιπρόσθετο παράγοντα VIII για να ελέγξετε οποιαδήποτε αιμορραγία.
- **Εάν έχετε διαβήτη.** Σε ορισμένους ασθενείς που έπαιρναν αντιρετροϊκά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων πρωτεάσης, έχει αναφερθεί αύξηση της γλυκόζης στο αίμα και επιδείνωση του διαβήτη. Επίσης, ορισμένοι ασθενείς κατέστησαν διαβητικοί κατά τη διάρκεια της χορήγησης αυτών των φαρμάκων.
- Εάν παίρνετε κάποιο άλλο φάρμακο. Βλέπε παράγραφο 'Το Telzir και άλλα φάρμακα'.

→ **Ενημερώστε το γιατρό σας εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωσή σας.** Θα χρειαστείτε επιπλέον εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένων των αιματολογικών εξετάσεων, για όσο διάστημα λαμβάνετε την αγωγή σας.

Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την γλυκόζη στο αίμα σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Telzir.

Προσέξτε ώστε να εντοπίσετε σημαντικά συμπτώματα

Ορισμένοι ασθενείς που παίρνουν φάρμακα για τη λοίμωξη με HIV εμφανίζουν άλλες καταστάσεις οι οποίες μπορεί να είναι σοβαρές.

Αυτές περιλαμβάνουν:

- Ενεργοποίηση παλαιών λοιμώξεων
- Μεταβολή του σχήματος του σώματος σας
- Προβλήματα με τα οστά σας.

Πρέπει να γνωρίζετε ποια είναι τα σημαντικά σημεία και συμπτώματα που θα πρέπει να εντοπίζετε για όσο διάστημα λαμβάνετε το Telzir.

Παρακαλείσθε να διαβάσετε τις πληροφορίες στο 'Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες της συνδυαστικής αγωγής για τον HIV' στην παράγραφο 4 του παρόντος φύλλου οδηγιών. Εάν έχετε κάποιες ερωτήσεις σχετικά με αυτές τις πληροφορίες ή τις συμβουλές που παρέχονται:

→ **Μιλήστε με το γιατρό σας.**

Ενδέχεται να εμφανίσετε δερματικό εξάνθημα. Μπορείτε, ωστόσο, να συνεχίσετε τη λήψη του Telzir. Το εξάνθημα μπορεί να αντιμετωπιστεί με αντιισταμινικά φάρμακα. Σπανίως, το δερματικό εξάνθημα μπορεί να είναι ιδιαίτερα έντονο και σοβαρό (*σύνδρομο Stevens-Johnson*). Σε αυτήν την περίπτωση, η χορήγηση του Telzir πρέπει να διακοπεί άμεσα και δεν πρέπει να το ξαναπάρτε ποτέ.

Προστατεύστε άλλους ανθρώπους. Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία.

Συζητήστε με το γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους.

Άλλα φάρμακα και το Telzir

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα - σε αυτά συμπεριλαμβάνονται σκευάσματα βοτάνων ή άλλα φάρμακα που έχετε αγοράσει χωρίς συνταγή γιατρού. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν μπορείτε να παίρνετε αυτά τα φάρμακα συγχρόνως με το Telzir και τη ριτοναβίρη. Αυτό είναι **πολύ σημαντικό**, καθώς το Telzir και η ριτοναβίρη ενδέχεται να ενισχύσουν ή να εξασθενίσουν τη δράση άλλων φαρμάκων. Αυτό μπορεί μερικές φορές να οδηγήσει σε σοβαρές παθήσεις.

Υπάρχουν ορισμένα φάρμακα που δεν πρέπει να λαμβάνονται μαζί με το Telzir. Πρέπει να ελέγξετε τον κατάλογο των φαρμάκων στο 'Μην πάρετε το Telzir' στην αρχή της παραγράφου 2 αυτού του φυλλαδίου.

Δε συνιστάται η λήψη των παρακάτω φαρμάκων ταυτόχρονα με Telzir/ριτοναβίρη:

- δόσεις κετοκοναζόλης και ιτρακοναζόλης υψηλότερες των 200 mg ημερησίως (χρησιμοποιούνται στη θεραπεία των **μυκητιάσεων**)
- δόσεις ριφαμπουτίνης υψηλότερες των 150 mg κάθε δεύτερη μέρα (**αντιβιοτικό**)
- ενέσιμη λιδοκαΐνη
- αλοφαντρίνη (χρησιμοποιείται στη θεραπεία της **ελονοσίας**)
- σιλδεναφίλη, βαρδεναφίλη ή ταδαλαφίλη (χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της **στυτικής δυσλειτουργίας**)
- δόσεις ατορβαστατίνης υψηλότερες των 20 mg ημερησίως (χρησιμοποιούνται για τη μείωση των επιπέδων της **χοληστερόλης**)
- προπιονική φλουτικαζόνη και παρόμοια φάρμακα χρησιμοποιούμενα στην αντιμετώπιση του **άσθματος**, εκτός αν η χορήγησή τους κρίνεται απαραίτητη. Σε αυτή την περίπτωση απαιτείται στενή παρακολούθηση.
- συνδυασμός λοπιναβίρης/ριτοναβίρης (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της **λοίμωξης από HIV**)
- ραλετεγκραβίρη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της **λοίμωξης από HIV**)
- σιμπερεβίρη, ντακλατασβίρη (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της **λοίμωξης από ιο ηπατίτιδας C**)

- μαραβιρόκη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της **λοίμωξης από HIV**)

Θα είστε υπό στενή παρακολούθηση εάν παίρνετε τα ακόλουθα φάρμακα συγχρόνως με Telzir/ριτοναβίρη:

- έως 20 mg ατορβαστατίνης ημερησίως (χρησιμοποιείται για τη μείωση των επιπέδων της **χοληστερόλης**)
- καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη (χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της **επιληψίας**)
- κυκλοσπορίνη, ραπαμυκίνη, tacrolimus (χρησιμοποιούνται για την καταστολή του **ανοσοποιητικού συστήματος**)
- ντολουτεγκραβίρη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της **λοίμωξης από HIV**)
- δεσιπραμίνη, νορτριπτιλίνη, παροξετίνη και παρόμοια φάρμακα (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της **κατάθλιψης**)
- βαρφαρίνη και άλλα φάρμακα που **σταματούν την πήξη του αίματος**.
- μιδαζολάμη ενέσιμη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του **άγχους**).
- κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη (ένα **αντιβιοτικό**)
- μεθαδόνη (ένα **υποκατάστατο της ηρωίνης**)
- δασατινίμπη, νιλοτινίμπη, ιβρουτινίμπη, βινμπλαστίνη και εβερόλιμους (χρησιμοποιούνται για τη **θεραπεία διαφόρων τύπων καρκίνου**)

Η δόση του Telzir μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει εάν παίρνετε

- ετραβιρίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της **λοίμωξης από HIV**)

Ορμονική αντισύλληψη

Η λήψη του Telzir και της ριτοναβίρης ταυτόχρονα με αντισυλληπτικά χάπια μπορεί να προκαλέσει ηπατική βλάβη και να αναστείλει τη ορθή λειτουργία του αντισυλληπτικού.

→ **Χρησιμοποιήστε μία αξιόπιστη εναλλακτική μέθοδο αντισύλληψης όπως προφυλακτικό.**

Δεν υπάρχουν μελέτες σχετικά με τη χρήση Telzir/ριτοναβίρης συγχρόνως με άλλες ορμονοθεραπείες, όπως η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (HRT).

Κύηση

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί:

→ **Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο**

Θηλασμός

Οι γυναίκες που είναι HIV-οροθετικές δεν πρέπει να θηλάζουν, λόγω του κινδύνου μετάδοσης του HIV στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος. Δεν είναι γνωστό εάν τα συστατικά του Telzir μπορούν επίσης να περάσουν στο μητρικό γάλα. Εάν θηλάζετε ήδη ή εάν σκέπτεστε να θηλάσετε:

→ **Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.**

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Telzir μπορεί να σας προκαλέσει ζάλη και να έχει άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μειώνουν την εγρήγορση.

→ **Μην οδηγείτε και μη χειρίζεστε μηχανήματα** εκτός αν αισθάνεστε καλά.

Διατηρείτε τακτική επικοινωνία με το γιατρό σας

Το Telzir βοηθά στον έλεγχο της κατάστασης σας, αλλά δε θεραπεύει τη λοίμωξη με HIV. Πρέπει να το παίρνετε καθημερινά προκειμένου να εμποδίσετε την επιδείνωση της νόσου σας. Ενδέχεται να εμφανίσετε άλλες λοιμώξεις και νόσους που σχετίζονται με τη λοίμωξη από HIV.

→ **Να είστε σε επικοινωνία με το γιατρό σας και μη διακόψετε τη λήψη του Telzir χωρίς τη σύστασή του.**

3. Πώς να πάρετε το Telzir

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Είναι πολύ σημαντικό να λαμβάνετε την πλήρη ημερήσια δόση Telzir και

ριτοναβίρης όπως αυτή καθορίζεται από τη συνταγή του γιατρού σας. **Μην υπερβείτε** τη συνιστώμενη δοσολογία. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα, με μικρή ποσότητα νερού ή άλλου πόσιμου υγρού. Τα δισκία Telzir μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή. Το Telzir διατίθεται επίσης σε υγρή μορφή (πόσιμο εναιώρημα) για τους ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν δισκία. (Διαβάστε το φύλλο οδηγιών του πόσιμου εναιωρήματος Telzir για καθοδήγηση σχετικά με τη λήψη του με ή χωρίς τροφή).

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση είναι **ένα δισκίο Telzir 700 mg δύο φορές την ημέρα**, μαζί με 100 mg ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα.

Παιδιά ηλικίας από 6 ετών και βάρους τουλάχιστον 39 kg

Τα παιδιά μπορούν να λάβουν τη δόση δισκίων για ενήλικες ενός **δισκίου Telzir 700 mg δύο φορές την ημέρα** με ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές την ημέρα εάν μπορούν να καταπιούν τα δισκία ολόκληρα.

Παιδιά ηλικίας από 6 ετών και βάρους κάτω των 39 kg

Χρησιμοποιείτε πόσιμο εναιώρημα Telzir.

Ενήλικες με ηπατική νόσο

Εάν έχετε ηπατοπάθεια ήπιας μορφής, η δοσολογία είναι **ένα δισκίο Telzir (700 mg) δύο φορές την ημέρα** με 100 mg ριτοναβίρης **μόνο μία φορά την ημέρα**. Εάν έχετε μέτρια ή σοβαρή ηπατοπάθεια, η δόση του Telzir πρέπει να μειωθεί. Αυτή η ρύθμιση της δόσης δεν μπορεί να γίνει με τα δισκία Telzir. Πρέπει να πάρετε Telzir πόσιμο εναιώρημα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Telzir από την κανονική

Εάν πάρετε δόση Telzir μεγαλύτερη από αυτή που σας συνταγογραφήθηκε:

→ **Συμβουλευτείτε άμεσα το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.**

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Telzir

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μια δόση Telzir, πάρτε τη μόλις το θυμηθείτε και κατόπιν συνεχίστε την αγωγή σας όπως προηγουμένως. **Μην πάρετε διπλή δόση, για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.**

Μη διακόψετε το Telzir χωρίς ιατρική συμβουλή

Συνεχίστε τη λήψη του Telzir για όσο χρόνο συνιστά ο γιατρός σας. Μην τη διακόψετε εκτός και αν το συστήσει ο γιατρός σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Όπως όλα τα φάρμακα έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Κατά τη διάρκεια της φαρμακευτικής αντιμετώπισης του HIV μπορεί να είναι δύσκολο να εντοπιστεί εάν οι ανεπιθύμητες ενέργειες οφείλονται στο Telzir, στα συγχρηγούμενα φάρμακα ή στην ίδια τη λοίμωξη από τον HIV. Για το λόγο αυτό είναι πολύ σημαντικό να **ενημερώνετε το γιατρό σας για οποιεσδήποτε μεταβολές στην κατάσταση της υγείας σας.**

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **περισσότερα από 1 στα 10 άτομα:**

- Διάρροια
- Αύξηση της *χοληστερίνης* (ένα είδος λιπιδίων του αίματος).

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 10 άτομα:**

- Αύξηση των *τριγλυκεριδίων* (ένα είδος λιπιδίων του αίματος).
- Ναυτία, έμετος, πόνος στο στομάχι, μαλακά κόπρανα
- Δερματικά εξανθήματα (ερυθηματώδη, επηρμένα ή κνησμώδη) – εάν το εξάνθημα είναι σοβαρό, μπορεί να απαιτείται διακοπή του φαρμάκου
- Κεφαλαλγία, αίσθημα ζάλης
- Αίσθημα κόπωσης
- Αυξήσεις στα ηπατικά ένζυμα που ονομάζονται *τρανσαμινάσες* καθώς και σε ένα ένζυμο που παράγεται στο πάγκρεας και ονομάζεται *λιπάση*
- Τσούξιμο ή μούδιασμα γύρω από τα χείλη και το στόμα.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 100 άτομα:**

- Οίδημα του προσώπου, των χειλιών και της γλώσσας (*αγγειοοίδημα*).

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 1000 άτομα:**

- Μία σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή δερματική αντίδραση (*σύνδρομο Stevens-Johnson*).

Μπορεί να σας παρουσιαστούν μυϊκά προβλήματα

Έχει αναφερθεί μυϊκός πόνος, ευαισθησία ή αδυναμία, ιδιαίτερα με αντιρετροϊκή θεραπεία που περιλαμβάνει αναστολείς πρωτεάσης και νουκλεοσιδικά ανάλογα. Σε σπάνιες περιπτώσεις, οι μυϊκές διαταραχές υπήρξαν σοβαρές (*ραβδομύολυση*). Εάν παρατηρήσετε κάποια μυϊκά προβλήματα:

→ **Ενημερώστε το γιατρό σας.**

Οι αιμορροφιλικοί μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένη αιμορραγία.

Σε ασθενείς με **αιμορροφιλία τύπου Α και Β** έχουν αναφερθεί περιστατικά αυξημένης αιμορραγίας κατά τη διάρκεια αγωγής με αναστολείς πρωτεάσης.

Εάν αυτό συμβεί σε εσάς:

→ **Ενημερώστε άμεσα το γιατρό σας.**

Εάν σας παρουσιαστούν οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες

→ **Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.** Αυτό ισχύει για οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν αναφέρονται στο παρόν φύλλο οδηγιών.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες της συνδυαστικής αγωγής κατά του HIV

Μπορεί να παρατηρηθεί έξαρση παλαιότερων λοιμώξεων

Οι ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV (AIDS) έχουν εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα και αυξημένες πιθανότητες να παρουσιάσουν σοβαρές λοιμώξεις (ευκαιριακές λοιμώξεις). Όταν αυτοί οι ασθενείς ξεκινήσουν θεραπευτική αγωγή, προηγούμενες, λανθάνουσες λοιμώξεις μπορεί να παρουσιάσουν έξαρση, προκαλώντας σημεία και συμπτώματα φλεγμονής. Αυτά τα συμπτώματα οφείλονται ενδεχομένως στην ενδυνάμωση του ανοσοποιητικού συστήματος, έτσι ώστε ο οργανισμός αρχίζει να «πολεμά» αυτές τις λοιμώξεις.

Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (πάθηση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιείς ιστούς του σώματος) μπορούν επίσης να αναπτυχθούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης σας. Οι αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει από τα χέρια και τα πόδια και κινείται προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή

υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως για να δοθεί η απαραίτητη θεραπεία.

Εάν εμφανίσετε συμπτώματα λοίμωξης ή σημεία φλεγμονής στο διάστημα που παίρνετε το Telzir:

→ **Ενημερώστε άμεσα το γιατρό σας. Μην πάρετε άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της λοίμωξης χωρίς να συμβουλευτείτε το γιατρό σας.**

Μπορεί να παρουσιάσετε προβλήματα των οστών

Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυαστική αγωγή κατά του HIV αναπτύσσουν μια πάθηση που καλείται *οστεονέκρωση*. Κατά την πάθηση αυτή, μέρη του οστίτη ιστού νεκρώνονται λόγω ανεπαρκούς αιμάτωσης.

Οι ασθενείς ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυτής της πάθησης:

- εάν λαμβάνουν συνδυαστική αγωγή για μεγάλο χρονικό διάστημα
- εάν λαμβάνουν συγχρόνως αντιφλεγμονώδη φάρμακα που ονομάζονται κορτικοστεροειδή
- εάν καταναλώνουν οινόπνευματώδη
- εάν το ανοσοποιητικό τους σύστημα είναι πολύ εξασθενημένο
- εάν είναι υπέρβαροι.

Τα σημεία που θα πρέπει να προσέχετε περιλαμβάνουν:

- **δυσκαμψία των αρθρώσεων**
- **άλγος και πόνος** (κυρίως στο ισχίο, το γόνατο ή τον ώμο)
- **δυσχέρεια στις κινήσεις.**

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα:

→ **Ενημερώστε το γιατρό σας.**

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Telzir

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το Telzir.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Telzir

- **Η δραστική ουσία είναι η φουσαμπρεναβίρη.** Κάθε δισκίο περιέχει 700 mg φουσαμπρεναβίρης σε μορφή φουσαμπρεναβίρη calcium (που ισοδυναμεί περίπου με 600 mg αμπρεναβίρης).
- Τα άλλα συστατικά είναι: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, ποβιδόνη Κ30, στεατικό μαγνήσιο, κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου, υπρομελλόζη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), τριοξική γλυκερόλη, ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172).

Εμφάνιση του Telzir και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Telzir διατίθεται σε πλαστικές φιάλες που περιέχουν 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Τα δισκία έχουν σχήμα καφακίου, είναι αμφίκυρτα, ροδόχροα και φέρουν την ένδειξη “GXLL7” στη μία πλευρά.

Το Telzir διατίθεται επίσης ως πόσιμο εναιώρημα για τους ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν τα δισκία.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Παρασκευαστής

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Ηνωμένο Βασίλειο

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

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien ViiV Healthcare srl/bv Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00	Lietuva GlaxoSmithKline Lietuva UAB Tel: + 370 5 264 90 00 info.lt@gsk.com
България ГлаксоСмитКлайн ЕООД Тел.: + 359 2 953 10 34	Luxembourg/Luxemburg ViiV Healthcare srl/bv Belgique/Belgien Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00
Česká republika GlaxoSmithKline s.r.o. Tel: + 420 222 001 111 cz.info@gsk.com	Magyarország GlaxoSmithKline Kft. Tel.: + 36 1 225 5300
Danmark GlaxoSmithKline Pharma A/S Tlf: + 45 36 35 91 00 dk-info@gsk.com	Malta GlaxoSmithKline (Malta) Limited Tel: + 356 21 238131

<p>Deutschland ViiV Healthcare GmbH Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10 viiiv.med.info@viiivhealthcare.com</p>	<p>Nederland ViiV Healthcare BV Tel: + 31 (0) 33 2081199</p>
<p>Eesti GlaxoSmithKline Eesti OÜ Tel: + 372 6676 900 estonia@gsk.com</p>	<p>Norge GlaxoSmithKline AS Tlf: + 47 22 70 20 00</p>
<p>Ελλάδα GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε. Τηλ: + 30 210 68 82 100</p>	<p>Österreich GlaxoSmithKline Pharma GmbH Tel: + 43 (0)1 97075 0 at.info@gsk.com</p>
<p>España Laboratorios ViiV Healthcare, S.L. Tel: +34 900 923 501 es-ci@viiivhealthcare.com</p>	<p>Polska GSK Services Sp. z o.o. Tel.: + 48 (0)22 576 9000</p>
<p>France ViiV Healthcare SAS Tél: + 33 (0)1 39 17 6969 Infomed@viiivhealthcare.com</p>	<p>Portugal VIIIVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA. Tel: + 351 21 094 08 01 viiiv.fi.pt@viiivhealthcare.com</p>
<p>Hrvatska GlaxoSmithKline d.o.o. Tel: + 385 1 6051 999</p>	<p>România GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L. Tel: + 4021 3028 208</p>
<p>Ireland GlaxoSmithKline (Ireland) Limited Tel: + 353 (0)1 4955000</p>	<p>Slovenija GlaxoSmithKline d.o.o. Tel: + 386 (0)1 280 25 00 medical.x.si@gsk.com</p>
<p>Ísland Vistor hf. Sími: +354 535 7000</p>	<p>Slovenská republika GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o. Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11 recepacia.sk@gsk.com</p>
<p>Italia ViiV Healthcare S.r.l. Tel: + 39 (0)45 9212611</p>	<p>Suomi/Finland GlaxoSmithKline Oy Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30 Finland.tuoteinfo@gsk.com</p>
<p>Κύπρος GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd Τηλ: + 357 22 39 70 00 gskcyprus@gsk.com</p>	<p>Sverige GlaxoSmithKline AB Tel: + 46 (0)8 638 93 00 info.produkt@gsk.com</p>
<p>Latvija GlaxoSmithKline Latvia SIA Tel: + 371 67312687 lv-epasts@gsk.com</p>	<p>United Kingdom ViiV Healthcare UK Ltd Tel: + 44 (0)800 221441 customercontactuk@gsk.com</p>

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων : <http://www.ema.europa.eu>

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Telzir πόσιμο εναιώρημα 50 mg/ml Φοσαμπρεναβίρη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους – μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- **Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.**

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών :

1. Τι είναι το Telzir και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Telzir
3. Πώς να πάρετε το Telzir
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Telzir
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Telzir και ποια είναι η χρήση του

Το Telzir χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HIV (Ιός της Ανοσοανεπάρκειας του Ανθρώπου).

Το Telzir είναι ένα είδος φαρμάκου γνωστό ως αντιρετροϊκό. Λαμβάνεται με χαμηλές δόσεις ενός άλλου φαρμάκου, της ριτοναβίρης, η οποία αυξάνει τα επίπεδα του Telzir στο αίμα. Το Telzir ανήκει σε μια ομάδα αντιρετροϊκών φαρμάκων που ονομάζονται *αναστολείς πρωτεάσης*. Η πρωτεάση είναι ένα ένζυμο που παράγεται από τον HIV και το οποίο του προσδίδει την ικανότητα να πολλαπλασιάζεται μέσα στα λευκά αιμοσφαίρια (*κύτταρα CD4*) στο αίμα σας. Αναστέλλοντας τη λειτουργία της πρωτεάσης, το Telzir σταματά τον πολλαπλασιασμό του HIV και τον εμποδίζει να μολύνει περισσότερα κύτταρα CD4.

Το Telzir μαζί με χαμηλές δόσεις ριτοναβίρης χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα (“συνδυαστική αγωγή”) στη θεραπεία ενηλίκων, εφήβων και παιδιών ηλικίας άνω των 6 ετών με λοίμωξη από τον HIV.

Ο HIV μπορεί να αναπτύξει ανθεκτικότητα στα αντι-HIV φάρμακα. Προκειμένου να αποφευχθεί αυτό και να μην επιδεινωθεί η κατάστασή σας, είναι πολύ σημαντικό να λαμβάνετε όλα σας τα φάρμακα ακριβώς όπως αναγράφεται στη συνταγή.

Το Telzir δεν θα σας εμποδίσει να μεταδώσετε τον HIV. Η λοίμωξη με HIV μεταδίδεται μέσω της σεξουαλικής επαφής με φορέα του ιού, ή με μεταφορά μολυσμένου αίματος (π.χ. χρησιμοποιώντας τις ίδιες βελόνες).

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Telzir

Το Telzir πρέπει να λαμβάνεται σε συνδυασμό με χαμηλές δόσεις ριτοναβίρης και άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα. Είναι επομένως σημαντικό να διαβάσετε προσεκτικά το φύλλο οδηγιών χρήσεως που παρέχεται με αυτά τα φάρμακα. Εάν έχετε επιπλέον ερωτήσεις σχετικά με τη ριτοναβίρη

ή τα άλλα φάρμακα που σας συνταγογραφήθηκαν παρακαλείσθε να ρωτήσετε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Μην πάρετε το Telzir:

- **σε περίπτωση αλλεργίας** στη φουσαμπρεναβίρη, στην αμπρεναβίρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6) ή στη ριτοναβίρη.
- **εάν παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα:**
 - αλφουζοσίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του **προστάτη**)
 - αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη (χρησιμοποιούνται συχνά για την θεραπεία των συμπτωμάτων **αλλεργίας** – αυτά τα φάρμακα μπορεί να διατίθενται χωρίς συνταγή)
 - πιμοζίδη (χρησιμοποιείται για την θεραπεία της **σχιζοφρένειας**)
 - κουετιαπίνη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της **σχιζοφρένειας**, της **διπολικής διαταραχής** και της **μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής**)
 - λουρασιδόνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της **σχιζοφρένειας και της διπολικής διαταραχής**)
 - σιζαπρίδη (για την ανακούφιση της **δυσπεψίας**)
 - παράγωγα εργοταμίνης (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της **κεφαλαλγίας**)
 - ριφαμπικίνη (χρησιμοποιείται για την θεραπεία της **φυματίωσης**)
 - αμιοδαρόνη, κινιδίνη, φλεκαϊνίδη και προπαφαινόνη (**φάρμακα για καρδιακές παθήσεις**)
 - βεπριδίλη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της **υψηλής αρτηριακής πίεσης**)
 - μιδαζολάμη από του στόματος ή τριαζολάμη από του στόματος (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του **άγχους**)
 - προϊόντα που περιέχουν το βότανο του Αγίου Ιωάννη (*Hypericum perforatum*)
 - λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη (χρησιμοποιούνται για τη μείωση των επιπέδων της **χοληστερόλης**)
 - σιλденаφίλη εάν χρησιμοποιείται για τη θεραπεία **πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης**, (μία κατάσταση που επηρεάζει τα αιμοφόρα αγγεία στους πνεύμονες σας).
 - παριταπρεβίρη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από ιο της ηπατίτιδας C)

→ **Ενημερώστε το γιατρό σας εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωσή σας.**

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Telzir

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν να πάρετε το Telzir:

- **Εάν έχετε γνωστή αλλεργία σε φάρμακα που περιέχουν σουλφοναμίδη.** Ίσως, επίσης, να είστε αλλεργικοί στο Telzir.
- **Εάν έχετε ηπατοπάθεια.** Ο γιατρός σας ενδέχεται να μειώσει τη δοσολογία του Telzir και της ριτοναβίρης, ανάλογα με την έκταση της ηπατικής βλάβης. Θα παρακολουθείτε κατά τη διάρκεια της αγωγής σας με Telzir. Εάν η ηπατοπάθειά σας επιδεινωθεί, μπορεί να χρειαστεί να διακόψετε τη λήψη του Telzir, προσωρινά ή μόνιμα. Οι ασθενείς με ηπατίτιδα Β ή C που λαμβάνουν συνδυαστική αγωγή διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν σοβαρά ηπατικά προβλήματα.
- **Εάν έχετε αιμορροφιλία.** Μπορεί να παρατηρηθεί αυξημένη αιμορραγία κατά τη διάρκεια της αγωγής με αναστολείς πρωτεάσης (όπως το Telzir). Τα αίτια δεν είναι γνωστά. Μπορεί να χρειαστείτε επιπρόσθετο παράγοντα VIII για να ελέγξετε οποιαδήποτε αιμορραγία.
- **Εάν έχετε διαβήτη.** Σε ορισμένους ασθενείς που έπαιρναν αντιρετροϊκά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων πρωτεάσης, έχει αναφερθεί αύξηση της γλυκόζης στο αίμα και επιδείνωση του διαβήτη. Επίσης, ορισμένοι ασθενείς κατέστησαν διαβητικοί κατά τη διάρκεια της χορήγησης αυτών των φαρμάκων.
- Εάν παίρνετε κάποιο άλλο φάρμακο. Βλέπε παράγραφο 'Το Telzir και άλλα φάρμακα'.

→ **Ενημερώστε το γιατρό σας εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωση σας.** Θα χρειαστείτε επιπλέον εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένων των αιματολογικών εξετάσεων, για όσο διάστημα λαμβάνετε την αγωγή σας.

Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την γλυκόζη στο αίμα σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Telzir.

Προσέξτε ώστε να εντοπίσετε σημαντικά συμπτώματα

Ορισμένοι ασθενείς που παίρνουν φάρμακα για τη λοίμωξη με HIV εμφανίζουν άλλες καταστάσεις οι οποίες μπορεί να είναι σοβαρές.

Αυτές περιλαμβάνουν:

- Ενεργοποίηση παλαιών λοιμώξεων
- Μεταβολή του σχήματος του σώματος σας
- Προβλήματα με τα οστά σας.

Πρέπει να γνωρίζετε ποιά είναι τα σημαντικά σημεία και συμπτώματα που θα πρέπει να εντοπίζετε για όσο διάστημα λαμβάνετε το Telzir.

Παρακαλείσθε να διαβάσετε τις πληροφορίες στο 'Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες της συνδυαστικής αγωγής για τον HIV' στην παράγραφο 4 του παρόντος φύλλου οδηγιών. Εάν έχετε κάποιες ερωτήσεις σχετικά με αυτές τις πληροφορίες ή τις συμβουλές που παρέχονται:

→ **Μιλήστε με το γιατρό σας.**

Ενδέχεται να εμφανίσετε δερματικό εξάνθημα. Μπορείτε, ωστόσο, να συνεχίσετε τη λήψη του Telzir. Το εξάνθημα μπορεί να αντιμετωπιστεί με αντισταμινικά φάρμακα. Σπανίως, το δερματικό εξάνθημα μπορεί να είναι ιδιαίτερα έντονο και σοβαρό (*σύνδρομο Stevens-Johnson*). Σε αυτήν την περίπτωση, η χορήγηση του Telzir πρέπει να διακοπεί άμεσα και δεν πρέπει να το ξαναπάρτε ποτέ.

Προστατεύστε άλλους ανθρώπους. Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία.

Συζητήστε με το γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους.

Άλλα φάρμακα και το Telzir

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει οποιαδήποτε άλλα φάρμακα- σε αυτά συμπεριλαμβάνονται σκευάσματα βοτάνων ή άλλα φάρμακα που έχετε αγοράσει χωρίς συνταγή γιατρού. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν μπορείτε να παίρνετε αυτά τα φάρμακα συγχρόνως με το Telzir και τη ριτοναβίρη. Αυτό είναι **πολύ σημαντικό**, καθώς το Telzir και η ριτοναβίρη ενδέχεται να ενισχύσουν ή να εξασθενίσουν τη δράση άλλων φαρμάκων. Αυτό μπορεί μερικές φορές να οδηγήσει σε σοβαρές παθήσεις.

Υπάρχουν ορισμένα φάρμακα που δεν πρέπει να λαμβάνονται μαζί με το Telzir. Πρέπει να ελέγξετε τον κατάλογο των φαρμάκων στο 'Μην πάρετε το Telzir' στην αρχή της παραγράφου 2 αυτού του φυλλαδίου.

Δε συνιστάται η λήψη των παρακάτω φαρμάκων ταυτόχρονα με Telzir/ριτοναβίρη:

- δόσεις κετοκοναζόλης και ιτρακοναζόλης υψηλότερες των 200 mg ημερησίως (χρησιμοποιούνται στη θεραπεία των **μυκητιάσεων**)
- δόσεις ριφαμπουτίνης υψηλότερες των 150 mg κάθε δεύτερη μέρα (**αντιβιοτικό**)
- ενέσιμη λιδοκαΐνη
- αλοφαντρίνη (χρησιμοποιείται στη θεραπεία της **ελονοσίας**)
- σιλδεναφίλη, βαρδεναφίλη ή ταδαλαφίλη (χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της **στυτικής δυσλειτουργίας**)
- δόσεις ατορβαστατίνης υψηλότερες των 20 mg ημερησίως (χρησιμοποιούνται για τη μείωση των επιπέδων της **χοληστερόλης**)
- προπιονική φλουτικαζόνη και παρόμοια φάρμακα χρησιμοποιούμενα στην αντιμετώπιση του **άσθματος**, εκτός αν η χορήγησή τους κρίνεται απαραίτητη. Σε αυτή την περίπτωση απαιτείται στενή παρακολούθηση
- συνδυασμός λοπιναβίρης/ριτοναβίρης (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της **λοίμωξης από HIV**)
- ραλτεγκραβίρη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της **λοίμωξης από HIV**)

- σιμπρεβίρη, ντακλατασβίρη (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της **λοίμωξης από ιο ηπατίτιδας C**)
- μαραβιρόκη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της **λοίμωξης από HIV**)

Θα είστε υπό στενή παρακολούθηση εάν λαμβάνετε τα ακόλουθα φάρμακα συγχρόνως με Telzir/ριτοναβίρη:

- έως 20 mg ατορβαστατίνης ημερησίως (χρησιμοποιείται για τη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης)
- καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη (χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της **επιληψίας**)
- κυκλοσπορίνη, ραπαμυκίνη, tacrolimus (χρησιμοποιούνται για την καταστολή του **ανοσοποιητικού συστήματος**)
- ντολουτεγκραβίρη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της **λοίμωξης από HIV**)
- δεσιπραμίνη, νορτριπτιλίνη, παροξετίνη και παρόμοια φάρμακα (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της **κατάθλιψης**)
- βαρφαρίνη και άλλα φάρμακα που **σταματούν την πήξη του αίματος**
- μιδαζολάμη ενέσιμη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του **άγχους**)
- κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη (ένα **αντιβιοτικό**)
- μεθαδόνη (ένα **υποκατάστατο της ηρωίνης**)
- δασατινίμη, νιλοτινίμη, ιβρουτινίμη, βινμπλαστίνη και εβερόλιμους (χρησιμοποιούνται για τη **θεραπεία διαφόρων τύπων καρκίνου**)

Η δόση του Telzir μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει εάν παίρνετε

- ετραβιρίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της **λοίμωξης από HIV**)

Ορμονική αντισύλληψη

Η λήψη του Telzir και της ριτοναβίρης ταυτόχρονα με αντισυλληπτικά χάπια μπορεί να προκαλέσει ηπατική βλάβη και να αναστείλει τη ορθή λειτουργία του αντισυλληπτικού.

→ **Χρησιμοποιήστε μία αξιόπιστη εναλλακτική μέθοδο αντισύλληψης όπως προφυλακτικό.**

Δεν υπάρχουν μελέτες σχετικά με τη χρήση Telzir/ριτοναβίρης συγχρόνως με άλλες ορμονοθεραπείες, όπως η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (HRT).

Λήψη Telzir και τροφής

Οι ενήλικες πρέπει να παίρνουν το πόσιμο εναιώρημα Telzir **πριν το φαγητό** και με άδειο στομάχι

Τα παιδιά και οι έφηβοι πρέπει να παίρνουν το πόσιμο εναιώρημα Telzir **μετά το φαγητό.**

Κύηση

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί:

→ **Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.**

Θηλασμός

Οι γυναίκες που είναι HIV-οροθετικές δεν πρέπει να θηλάζουν, λόγω του κινδύνου μετάδοσης του HIV στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος. Δεν είναι γνωστό εάν τα συστατικά του Telzir μπορούν επίσης να περάσουν στο μητρικό γάλα. Εάν θηλάζετε ήδη ή εάν σκέπτεστε να θηλάσετε:

→ **Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.**

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του πόσιμου εναιωρήματος Telzir

Το πόσιμο εναιώρημα Telzir περιέχει **πρότυλο** και **μέθυλο παραϋδρόξυβενζοϊκό**. Τα συστατικά αυτά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις (ορισμένες φορές καθυστερημένες).

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Telzir μπορεί να σας προκαλέσει ζάλη και να έχει άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μειώνουν την εγρήγορση.

→ **Μην οδηγείτε και μη χειρίζεστε μηχανήματα** εκτός αν αισθάνεστε καλά.

Διατηρείτε τακτική επικοινωνία με το γιατρό σας

Το Telzir βοηθά στον έλεγχο της κατάστασης σας, αλλά δε θεραπεύει τη λοίμωξη με HIV. Πρέπει να το λαμβάνετε καθημερινά προκειμένου να εμποδίσετε την επιδείνωση της νόσου σας. Ενδέχεται να εμφανίσετε άλλες λοιμώξεις και νόσους που σχετίζονται με τη λοίμωξη από HIV.

→ **Να είστε σε επικοινωνία με το γιατρό σας και μη διακόψετε τη λήψη του Telzir χωρίς τη σύστασή του.**

3. Πώς να πάρετε το Telzir

Πάντοτε να παίρνετε αυτό το φάρμακο αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Είναι πολύ σημαντικό να λαμβάνετε την πλήρη ημερήσια δόση Telzir και ριτοναβίρης όπως αυτή καθορίζεται από τη συνταγή του γιατρού σας. **Μην υπερβείτε** τη συνιστώμενη δοσολογία. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Ανακινήστε τη φιάλη για 20 δευτερόλεπτα πριν από τη πρώτη χρήση. Ανακινήστε τη φιάλη για 5 δευτερόλεπτα πριν από κάθε επόμενη χρήση.

Με τη συσκευασία διατίθεται μία δοσομετρική σύριγγα με διαβάθμιση 10 ml, ώστε να μπορείτε να μετρήσετε τη δόση σας με ακρίβεια.

Ενήλικες

Οι ενήλικες πρέπει να παίρνουν το πόσιμο εναιώρημα Telzir πριν το φαγητό και με άδειο στομάχι. Η συνιστώμενη δόση είναι **14 ml πόσιμου εναιωρήματος Telzir** (700 mg φουσαμπρεναβίρης) **δύο φορές την ημέρα**, μαζί με 100 mg ριτοναβίρης (ως καψάκιο ή πόσιμο διάλυμα) δύο φορές την ημέρα.

Παιδιά ηλικίας από 6 ετών και βάρους τουλάχιστον 25 kg

Τα παιδιά πρέπει να παίρνουν το πόσιμο εναιώρημα Telzir με φαγητό.

Ο γιατρός θα υπολογίσει τη σωστή δόση με βάση το **βάρος** τους.

Η συνιστώμενη δόση είναι **0,36 ml/kg** Telzir πόσιμο εναιώρημα (18 mg/kg φουσαμπρεναβίρη) **δύο φορές την ημέρα** με 3 mg/kg ριτοναβίρη πόσιμο διάλυμα δύο φορές την ημέρα.

Δεν μπορούν να γίνουν δοσολογικές συστάσεις για παιδιά βάρους μικρότερου των 25 kg.

Τα παιδιά μπορούν να πάρουν την δόση ενηλίκου για τα καψάκια ριτοναβίρης (100 mg δύο φορές την ημέρα) εάν έχουν βάρος τουλάχιστον 33 kg και μπορούν να καταπιούν ολόκληρα τα καψάκια.

Εναλλακτικά της λήψης πόσιμου εναιωρήματος Telzir:

Τα παιδιά μπορούν να πάρουν τη δόση ενηλίκων **ενός δισκίου Telzir 700 mg δύο φορές την ημέρα** (με ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές την ημέρα) εάν το βάρος τους είναι τουλάχιστον 39 kg και μπορούν να καταπιούν τα δισκία ολόκληρα.

Παιδιά ηλικίας μικρότερης των 6 ετών

Το Telzir δεν συνιστάται για παιδιά ηλικίας μικρότερης των 6 ετών.

Ενήλικες με ηπατική νόσο

Εάν έχετε ηπατοπάθεια ήπιας μορφής, η δοσολογία είναι **14 ml πόσιμου εναιωρήματος Telzir** (700 mg φουσαμπρεναβίρης) **δύο φορές την ημέρα** με 100 mg ριτοναβίρης μόνο μία φορά την ημέρα. Εάν έχετε μέτριας βαρύτητας ηπατοπάθεια, η συνιστώμενη δοσολογία είναι **9 ml πόσιμου εναιωρήματος Telzir** (450 mg φουσαμπρεναβίρης) δύο φορές την ημέρα με 100 mg ριτοναβίρης **μόνο μία φορά την ημέρα**. Εάν έχετε σοβαρή ηπατοπάθεια, η δόση είναι 6 ml Telzir πόσιμο εναιώρημα (300 mg φουσαμπρεναβίρης) δύο φορές την ημέρα με 100 mg ριτοναβίρης **μία φορά την ημέρα**.

Βήμα προς βήμα οδηγίες

Μην αναμειγνύετε το Telzir με οποιαδήποτε άλλα φάρμακα μέσα στη φιάλη ή τη σύριγγα.

1. **Ανακινήστε καλά τη φιάλη** πριν τη χρήση.
2. **Αφαιρέστε το πώμα της φιάλης.** Φυλάξτε το πώμα.
3. Κρατώντας σταθερά τη φιάλη, **σπρώξτε τον πλαστικό προσαρμογέα στο στόμιο της φιάλης.**
4. **Τοποθετήστε την σύριγγα σταθερά μέσα στον προσαρμογέα.**
5. **Γυρίστε το φιαλίδιο** ανάποδα.
6. **Τραβήξτε το έμβολο της σύριγγας** μέχρι να αναρροφηθεί η σωστή ποσότητα.
7. **Γυρίστε τη φιάλη όρθια** και απομακρύνετε την σύριγγα έξω από τον προσαρμογέα.
8. **Τοποθετήστε την σύριγγα μέσα στο στόμα,** με το άκρο της κοντά στο πλάγιο εσωτερικό τοίχωμα της στοματικής κοιλότητας. **Πιέστε αργά το έμβολο** για να υπάρχει χρόνος για την κατάποση. **Μην πιέζετε** απότομα τη σύριγγα γιατί το υγρό μπορεί να πάει στο βάθος του φάρυγγα και να προκαλέσετε εμετό.
9. **Επαναλάβετε** τα στάδια 4 έως 8 με τον ίδιο τρόπο **μέχρι να πάρετε όλη τη δόση.**
10. **Μην αφήνετε τη σύριγγα στη φιάλη.** Βγάλτε τη σύριγγα και τον προσαρμογέα και ξεπλύντε τα καλά με καθαρό νερό. Αφήστε τα να στεγνώσουν πλήρως πριν τα ξαναχρησιμοποιήσετε.
11. **Κλείστε τη φιάλη σφικτά** με το πώμα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Telzir από την κανονική

Εάν πάρετε δόση Telzir μεγαλύτερη από αυτή που σας συνταγογραφήθηκε:

→ **Συμβουλευτείτε άμεσα το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.**

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Telzir

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μια δόση Telzir, πάρτε τη μόλις το θυμηθείτε και κατόπιν συνεχίστε την αγωγή σας όπως προηγούμενος. **Μην πάρετε διπλή δόση, για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.**

Μη διακόψετε το Telzir χωρίς ιατρική συμβουλή

Συνεχίστε τη λήψη του Telzir για όσο χρόνο συνιστά ο γιατρός σας. Μην τη διακόψετε εκτός και αν το συστήσει ο γιατρός σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Όπως όλα τα φάρμακα έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Κατά τη διάρκεια της φαρμακευτικής αντιμετώπισης του HIV μπορεί να είναι δύσκολο να εντοπιστεί εάν οι ανεπιθύμητες ενέργειες οφείλονται στο Telzir, στα συγχορηγούμενα φάρμακα ή στη ίδια την λοίμωξη από τον HIV. Για το λόγο αυτό είναι πολύ σημαντικό να **ενημερώνετε το γιατρό σας για οποιεσδήποτε μεταβολές στην κατάσταση της υγείας σας.**

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **περισσότερα από 1 στα 10 άτομα:**

- Διάρροια
- Αύξηση της *χοληστερίνης* (ένα είδος λιπιδίων του αίματος).

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 10 άτομα:**

- Αύξηση των *τριγλυκεριδίων* (ένα είδος λιπιδίων του αίματος).
- Ναυτία, έμετος, πόνος στο στομάχι, μαλακά κόπρανα
- Δερματικά εξανθήματα (ερυθηματώδη, επηρμένα ή κνησμώδη) – εάν το εξάνθημα είναι σοβαρό, μπορεί να απαιτείται διακοπή του φαρμάκου
- Κεφαλαλγία, αίσθημα ζάλης

- Αίσθημα κόπωσης
- Αυξήσεις στα ηπατικά ένζυμα που ονομάζονται *τρανσαμινάσες* καθώς και σε ένα ένζυμο που παράγεται στο πάγκρεας και ονομάζεται *λιπάση*
- Τσούξιμο ή μούδιασμα γύρω από τα χείλη και το στόμα.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 100 άτομα**:

- Οίδημα του προσώπου, των χειλιών και της γλώσσας (*αγγειοοίδημα*).

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 1000 άτομα**:

- Μία σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή δερματική αντίδραση (*σύνδρομο Stevens-Johnson*).

Μπορεί να σας παρουσιαστούν μυϊκά προβλήματα

Έχει αναφερθεί μυϊκός πόνος, ευαισθησία ή αδυναμία, ιδιαίτερα με αντιρετροϊκή θεραπεία που περιλαμβάνει αναστολείς πρωτεάσης και νουκλεοσιδικά ανάλογα. Σε σπάνιες περιπτώσεις, οι μυϊκές διαταραχές υπήρξαν σοβαρές (*ραβδομύολυση*). Εάν παρατηρήσετε κάποια μυϊκά προβλήματα:

→ **Ενημερώστε το γιατρό σας.**

Οι αιμορροφιλικοί μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένη αιμορραγία.

Σε ασθενείς με **αιμορροφιλία τύπου A και B** έχουν αναφερθεί περιστατικά αυξημένης αιμορραγίας κατά τη διάρκεια αγωγής με αναστολείς πρωτεάσης.

Εάν αυτό συμβεί σε εσάς:

→ **Ενημερώστε άμεσα το γιατρό σας.**

Εάν σας παρουσιαστούν οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες

→ **Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει για οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν αναφέρονται στο παρόν φύλλο οδηγιών.**

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες της συνδυαστικής αγωγής κατά του HIV

Μπορεί να παρατηρηθεί έξαρση παλαιότερων λοιμώξεων

Οι ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV (AIDS) έχουν εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα και αυξημένες πιθανότητες να παρουσιάσουν σοβαρές λοιμώξεις (ευκαιριακές λοιμώξεις). Όταν αυτοί οι ασθενείς ξεκινήσουν θεραπευτική αγωγή, προηγούμενες, λανθάνουσες λοιμώξεις μπορεί να παρουσιάσουν έξαρση, προκαλώντας σημεία και συμπτώματα φλεγμονής. Αυτά τα συμπτώματα οφείλονται ενδεχομένως στην ενδυνάμωση του ανοσοποιητικού συστήματος, έτσι ώστε ο οργανισμός αρχίζει να «πολεμά» αυτές τις λοιμώξεις.

Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (πάθηση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιείς ιστούς του σώματος) μπορούν επίσης να αναπτυχθούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξής σας. Οι αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει από τα χέρια και τα πόδια και κινείται προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως για να δοθεί η απαραίτητη θεραπεία.

Εάν εμφανίσετε συμπτώματα λοίμωξης ή σημεία φλεγμονής στο διάστημα που παίρνετε το Telzir:

→ **Ενημερώστε άμεσα το γιατρό σας. Μην πάρετε άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της λοίμωξης χωρίς να συμβουλευτείτε το γιατρό σας.**

Μπορεί να παρουσιάσετε προβλήματα των οστών

Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυαστική αγωγή κατά του HIV αναπτύσσουν μια πάθηση που καλείται *οστεονέκρωση*. Κατά την πάθηση αυτή, μέρη του οστίτη ιστού νεκρώνονται λόγω ανεπαρκούς αιμάτωσης.

Οι ασθενείς ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυτής της πάθησης:

- εάν λαμβάνουν συνδυαστική αγωγή για μεγάλο χρονικό διάστημα
- εάν λαμβάνουν συγχρόνως αντιφλεγμονώδη φάρμακα που ονομάζονται κορτικοστεροειδή
- εάν καταναλώνουν οινοπνευματώδη
- εάν το ανοσοποιητικό τους σύστημα είναι πολύ εξασθενημένο
- εάν είναι υπέρβαροι.

Τα σημεία που θα πρέπει να προσέχετε περιλαμβάνουν:

- **δυσκαμψία των αρθρώσεων**
- **άλγος και πόνος** (κυρίως στο ισχίο, το γόνατο ή τον ώμο)
- **δυσχέρεια στις κινήσεις.**

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα:

→ **Ενημερώστε το γιατρό σας.**

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Telzir

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Μην καταψύχετε. Δεν υπάρχουν άλλες ειδικές οδηγίες διατήρησης για το Telzir.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη .

Να απορρίπτετε τη φιάλη 28 ημέρες μετά το πρώτο άνοιγμα, αλλά μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Telzir

- **Η δραστική ουσία είναι η φουσαμπρεναβίρη.** Κάθε ml εναιωρήματος περιέχει 50 mg φουσαμπρεναβίρης σε μορφή φουσαμπρεναβίρη calcium (ισοδυναμεί περίπου με 43 mg αμπρεναβίρης).
- Τα άλλα συστατικά είναι: υπρομελλόζη, σουκραλόζη, πολυσορβικό 80, διυδρικό χλωριούχο ασβέστιο, τεχνητό βελτιωτικό γεύσης grape bubblegum, φυσικό βελτιωτικό γεύσης μέντας, κεκαθαμένο νερό, προπυλενική γλυκόλη, παραϋδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας (E218), παραϋδροξυβενζοϊκός προπυλεστέρας (E216).

Εμφάνιση του Telzir και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Telzir διατίθεται σε πλαστικές φιάλες που περιέχουν 225 ml πόσιμο ελαιώρημα. Στη συσκευασία περιλαμβάνονται επίσης μία διαβαθμισμένη δοσομετρική σύριγγα 10 ml και ένας προσαρμογέας. Το ελαιώρημα είναι λευκό έως υπόλευκο.

Το Telzir διατίθεται επίσης ως επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 700 mg.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Παρασκευαστής

Glaxo Operations UK Ltd
(δραστηριοποιείται ως
GlaxoWellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
Co. Durham DL12 8DT
Ηνωμένο Βασίλειο

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

ή

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

<p>België/Belgique/Belgien ViiV Healthcare srl/bv Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00</p>	<p>Lietuva GlaxoSmithKline Lietuva UAB Tel: + 370 5 264 90 00 info.lt@gsk.com</p>
<p>България ГлаксoСмитКлайн ЕООД Тел.: + 359 2 953 10 34</p>	<p>Luxembourg/Luxemburg ViiV Healthcare srl/bv Belgique/Belgien Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00</p>
<p>Česká republika GlaxoSmithKline s.r.o. Tel: + 420 222 001 111 cz.info@gsk.com</p>	<p>Magyarország GlaxoSmithKline Kft. Tel.: + 36 1 225 5300</p>
<p>Danmark GlaxoSmithKline Pharma A/S Tlf: + 45 36 35 91 00 dk-info@gsk.com</p>	<p>Malta GlaxoSmithKline (Malta) Limited Tel: + 356 21 238131</p>
<p>Deutschland ViiV Healthcare GmbH Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10 viiiv.med.info@viihealthcare.com</p>	<p>Nederland ViiV Healthcare BV Tel: + 31 (0) 33 2081199</p>

<p>Eesti GlaxoSmithKline Eesti OÜ Tel: + 372 6676 900 estonia@gsk.com</p>	<p>Norge GlaxoSmithKline AS Tlf: + 47 22 70 20 00</p>
<p>Ελλάδα GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε. Τηλ: + 30 210 68 82 100</p>	<p>Österreich GlaxoSmithKline Pharma GmbH Tel: + 43 (0)1 97075 0 at.info@gsk.com</p>
<p>España Laboratorios ViiV Healthcare, S.L. Tel: +34 900 923 501 es-ci@viivhealthcare.com</p>	<p>Polska GSK Services Sp. z o.o. Tel.: + 48 (0)22 576 9000</p>
<p>France ViiV Healthcare SAS Tél: + 33 (0)1 39 17 6969 Infomed@viivhealthcare.com</p>	<p>Portugal VIVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA. Tel: + 351 21 094 08 01 vii.v.fi.pt@viivhealthcare.com</p>
<p>Hrvatska GlaxoSmithKline d.o.o. Tel: + 385 1 6051 999</p>	<p>România GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L. Tel: + 4021 3028 208</p>
<p>Ireland GlaxoSmithKline (Ireland) Limited Tel: + 353 (0)1 4955000</p>	<p>Slovenija GlaxoSmithKline d.o.o. Tel: + 386 (0)1 280 25 00 medical.x.si@gsk.com</p>
<p>Ísland Vistor hf. Sími: +354 535 7000</p>	<p>Slovenská republika GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o. Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11 recepacia.sk@gsk.com</p>
<p>Italia ViiV Healthcare S.r.l. Tel: + 39 (0)45 9212611</p>	<p>Suomi/Finland GlaxoSmithKline Oy Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30 Finland.tuoteinfo@gsk.com</p>
<p>Κύπρος GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd Τηλ: + 357 22 39 70 00 gskcyprus@gsk.com</p>	<p>Sverige GlaxoSmithKline AB Tel: + 46 (0)8 638 93 00 info.produkt@gsk.com</p>
<p>Latvija GlaxoSmithKline Latvia SIA Tel: + 371 67312687 lv-epasts@gsk.com</p>	<p>United Kingdom ViiV Healthcare UK Ltd Tel: + 44 (0)800 221441 customercontactuk@gsk.com</p>

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων : <http://www.ema.europa.eu>